

DÖNEM-4

PERİODONTOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI KONAK MODULASYONU

Doç.Dr. Nilsun BAÇIŞ
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD
Mail: nilsunbagis@yahoo.com
Tlf: 312-2965640
Instagram: @doc.dr.nilsunbagis

PERİODONTOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

Periodontal tedavide cerrahi veya cerrahi olmayan mekanik temizliğe destek olarak ve plak bakterilerine yönelik olarak veya bazı özel durumlarda ilaç kullanım gereksinimi olabilir. İlaç kullanımına karar vermek için sorunun etyolojisi iyi bilinmelidir.

ANTİBİYOTİK UYGULAMASI

Her antibiyotiğin etkili olduğu bir mikroorganizma grubu vardır. Buna o antibiyotiğin “**antimikrobik spektrumu**” denir. Antibiyotik seçiminde, doğru spektrumdaki ajanı seçmek önemlidir.

Periodontolojide antibiyotikler; profilaksi ve enfeksiyonu kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Antibiyotik gerektiren durumlar:

- Profilaksi
- Mekanik tedaviye rağmen devam eden periodontal ataçman kaybı
- Periodontal tedaviye cevap vermeyen inatçı durumlar
- Periodontitisin erken başlayan formları
- Periodontal sağlığı etkileyebilecek medikal durumlar
- Akut periodontal enfeksiyonlar

Antibiyotik uygulaması sistemik veya topikal olabilir.

- SİSTEMİK KEMOTEROPATİK AJANLAR

Tetrasiklin, sıklıkla LAP tedavisinde kullanılır. Subgingival sıvıda yüksek konsantrasyonda etkinliğini sürdürür. Periodontal dokulara penetre olarak a.a büyümesini inhibe edebilir ayrıca antikollajenaz özelliği ile doku yıkımını inhibe etme ve böylece kemik rejenerasyonuna yardımcı olma özelliği vardır. Sistemik veya subgingival lokal kullanımı mevcuttur. Semisentetik türevleri mevcuttur (minosiklin, doksisisiklin). Doksisisiklinin sub-antimikrobiyal dozu (20mg) periostat

olarak isimlendirilir ve **konak modülasyonunda kullanılır**. On iki yaş öncesi çocuklarda kullanımı dişlerde renklenmeye yol açabilir. Kalsiyumla birlikte kullanılmamalıdır.

Metronidazol, anaerobik mikroorganizmalar için bakterisit özelliğindedir. A.a tedavisinde tercih edilen bir ilaç değildir, kombine kullanımla etkinliği artırılabilir. Daha çok, p.gingivalis, p.intermedia gibi anaerobik türlere etkilidir. ANUG tedavisinde oldukça etkindir. Kullanımında, alkolle birlikte alımından kaçınılmalı, antikoagülan tedavi görenler ve lityum kullananlara önerilmemelidir. Sistemik ve lokal kullanımı mevcuttur.

Penisilin, pek çok enfeksiyonda kullanılan bir türdür ancak alerji riski yüksektir. Amoksisilin veya amoksisilin-klavulanat potasyum (augmentin) kullanımı sistemik anti-enfektif tedavide sıklıkla tercih edilir.

Sefalosporin, dişle ilişkili enfeksiyonlarda tercih edilmez. B-laktam içeriği nedeniyle amoksisiline alerjisi olanların bu gruba da alerjisi olacağı unutulmamalıdır.

Klindamisin, anaerobiklere ekili, özellikle kemik dokusuna güçlü afinitesi olan ilaç türüdür. Diare ve krampa neden olabilir. Penisilin alerjisi bulunan bireylerde tercih edilebilir.

Ciprofloksacin, bazı anaerobik türlere ve gr(-) rodlara etkilidir. Metronidazol ile kombine olarak da kullanılabilir. A.a'nın tüm zincirlerine duyarlıdır, baş ağrısı, metalik tat, abdominal rahatsızlık yapabilir.

Makrolid, Azitromisin gr(-) basil ve anaeroblara karşı etkilidir. Agresif periodontitiste destekleyici tedavi olarak önerilir. Enflamasyonu engelleyici özelliği de vardır.

Periodontal Tedavide Kullanılan Sıklıkla Antibiyotikler Ve Kullanım Dozları

Tek ajan		
Amoxicillin	500mg	3x1 - 8 gün
Azithromycin	500mg	1x1 - 4-7gün
Ciprofloxacın	500mg	2x1 - 8gün
Clindamycin	300mg	3x1 - 10 gün
Doxycyclin/Minocyclin	100-200mg	1x1 – 21gün
Metronidazol	500mg	
Kombine tedavi		
Metronidazol-Amoxicillin	her biri 250mg	3x1 – 8gün
Metronidazol-Ciprofloxacın	her biri 500mg	2x1 – 8gün

****** Kombine antibiyotik kullanımında benzer etki gösteren ilaç grupları tercih edilir. Periodontal hastalıkların farklı bakterilerin yoğunluğu ile oluşturduğu mix bir enfeksiyon olduğu düşünüldüğünde, kombine kullanım fayda gösterir. Amaç bakteriyel direnç oluşumunu engellerken, kısa sürede etkin süreç elde etmektir.**

****** Farklı etki gruplu ilaçlar birlikte kullanılmak istendiğinde seri kullanım şeklinde planlama yapılır. Gruplar birlikte değil ardarda kullandırılır.**

Hastalık Türlerine Göre Antibiyotik Uygulaması

Gingival hastalıklar	Antibiyotik önerilmez
NUG	Sistemik komplikasyon yoksa (Ateş, LAP...) antibiyotik önerilmez
Kronik periodontitis	Sınırlı fayda sağlar, antibiyotik önerilmez
Agresif periodontitis	Antibiyotik önerilir, oldukça faydalıdır
NUP	Antibiyotik kullanımı hastanın sistemik durumuna bağlıdır
Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis	Antibiyotik kullanımı hastanın sistemik durumuna bağlıdır
Periodontal apse	Antibiyotik önerilmez

Risk Grubundaki Hastalar İçin Önerilen Antibiyotik Profilaksisi Prosedürü

Standart uygulama	Amoxicillin	2gr Tedaviden 30-60dk önce
Penisilin alerjisi olanlarda	Clindamycin Azithromycin /Clarithromycin Cephalexin / Cefadroxil	600mg 500mg Tedaviden 30-60dk 2gr önce
Oral ilaç kullanamayanlarda	Ampicillin	2gr /intramusculer veya intravenöz- tedaviden 30dk önce
Oral ilaç kullanamayan ve penisilin alerjisi olanlarda	Clindamycin Cefazolin	600mg intravenöz 1gr intramusculer tedaviden 30dk önce

- LOKAL KEMOTEROPATİK AJANLAR

ScRp tedavisine destek olmak ve periodontal sahada bakteri büyümesini engellemek amacı ile kullanılır. Periodontal cebe yerleştirildiğinde subgingival mikroflorada ve cep derinliğinde azalma sağlar.

- Subgingival klorheksidin (Periochip)
- Tetrasiklin taşıyan fiber (Actisite)
- Doxycycline jel (Atridox)
- Subgingival minosyclin (Arestin, Dentamycin, Periocline)
- Subgingival metronidazole jel (Elyzol)

Lokal antibiyotik kullanımı endikasyonları

- Tekrarlayan veya inatçı periodontal cepler
- Periodontal tedavinin yetersiz kaldığı ya da etkili olmadığı durumlar
- Periodontal apse
- Periimplantitis
- Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak
- Sistemik antibiyotik tedavisinin kontrndike olduğu durumlar
- Rejeneratif cerrahi öncesinde periodontal cepte hazırlık amacıyla
- Cerrahi uygulamanın kontrendike olduğu bireylerde

Lokal antibiyotik kullanımı avantajları

- Preparatın enfeksiyon bölgesine direk ulaşması ve yüksek konsantrasyonda kalması sağlanır
- Yavaş salınım ile uzun süre bölgede etkinlik gösterebilir
- İlaç konsantrasyonu sistemik uygulamaya göre daha yüksek düzeydedir
- Antibiyotiğin sistemik yan etkileri elimine edilir

Lokal antibiyotik kullanımı limitasyonları ve olumsuz etkileri

- Potansiyel hipersensitivite reaksiyonu riski
- Mantar gibi duyarlı olmayan türlerin artma riski
- Hamilelik
- Gelişmekte olan dişlerde boyamaya neden olması (Tetrasiklin gibi)
- Şiddetli durumlarda az etkinlik
- Mekanik işlemlerle birlikte kullanımının uygun olmaması (uygulamadan 7-10 gün sonra fırçalama önerilir)

KONAK MODÜLASYON TEDAVİSİ

Konak modülasyon tedavisi (**KMT**); konak-bakteri etkileşiminin konak tarafını desteklemek anlamına gelir. Tedaviden çok “doku yanıtını düzenlemektir”.

Periodontal hastalık, biofilm içerisindeki patojenlerle konağın etkileşimi sonucu oluşur ve patojenin zararlı etkilerine karşı oluşan **konak cevabı** ile karakterizedir. Dolayısıyla periodontal hastalıklar, konak cevabının şiddetine göre bulguların ortaya çıktığı **enflamatuvar** durumlardır. Enflamasyon her ne kadar bir konak cevabı olsa da, varlığı doku yıkımı ile sonuçlanır. Enflamatuvar konak cevabı sonucu, periodontal hastalığın bulguları (bağ doku ataçmanı ve kemik kaybı..vb) görülür. Sağlıklı bireylerde pro-enflamatuvar/anti-enflamatuvar dengesi söz konusuysen, enflamasyonla birlikte pro-enflamatuvar baskınlığı ve enflamasyon ürünlerinin açığa çıkması görülür. KMT'nin amacı, konak cevabını modüle ederek enflamatuvar cevabı düzenlemek, bozulan pro-enflamatuvar/anti-enflamatuvar dengesini sağlamak, konağa hasar verecek yıkıcı ürünlerin oluşumunu engellemek veya azaltmaktır. Bir başka deyişle KMT ile konak cevabı, konağı destekleyecek şekilde düzenlenir.

Bu amaçla, farklı ajanlar sistemik veya lokal olarak kullanılabilir. Kullanılan ajana göre enzim, sitokin veya prostanooidlerin seviyesi ile osteoblast/osteoklast fonksiyonu düzenlenir.

KMT'de Kullanılan Ajanlar:

I. Sistemik Uygulama

- Araşidonik Asit Metabolitlerini İnhibe Eden Ajanlar
- Bifosfanatlar
- Sub-Antimikrobiyal Doz Doksisisiklin

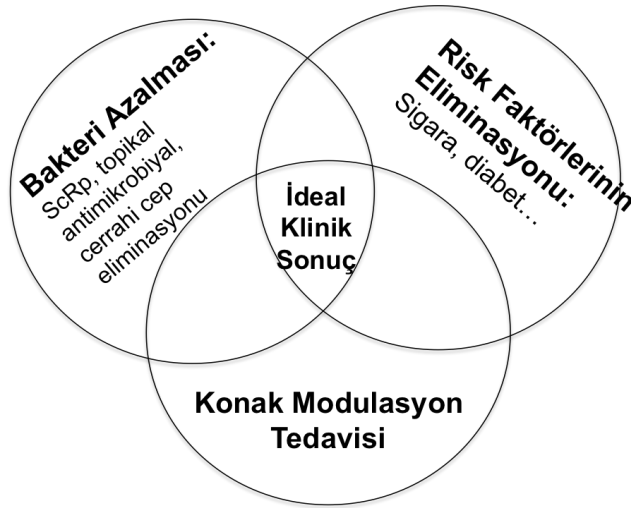
II. Lokal Uygulamalar

- Rejeneratif yönde konak cevabının modülasyonu (Kök hücre uygulaması, mine matrix türevleri, büyüme faktörleri, kemik morfojenik proteinler, trombosit zengin fibrin, lazerle biyostimulasyon)
- Antienflamatuvar uygulamalar (borik asit, lipoksin ve rezolvin uygulamaları, bitkisel ekstraktlar, lokal antienflamatuvar ilaçlar, histamin reseptör antagonisti uygulamaları)

Bakteri, periodontal hastalık başlamasında temeldir ama tek başına yeterli değildir. Hastalığın var olması için yatkın bir konak da gereklidir bu nedenle konağa bağlı risk faktörlerinin eliminasyonu da tedavide oldukça önemlidir. Klinik olarak, en ideal iyileşmeyi elde edebilmek için bakteriyel azalma sağlanmalı, risk faktörleri elimine edilmeli ve konak cevabı desteklenmelidir.

Periodontitis hastalarının tedavi stratejisi, hastalık düzeyine göre şu basamakları içerir:

1. Hasta bilgilendirilmesi ve motivasyonu: Oral hijyen eğitimi, mekanik oral hijyen araçlarının ve anti mikrobiyallerin tanıtılması
2. Kaliteli bir ScRp ile bakterinin eliminasyonu
3. Lokal veya sistemik antimikrobiyal ajanlarla antibakteriyel tedavi
4. Konak modülasyon tedavisi
5. Risk faktörlerinin eliminasyonu: sigaranın bırakılması, diyabetin kontrol altına alınması..vb
6. Periodontal cerrahi (KMT ile kombine veya tek başına)



I. KMT'DE SİSTEMİK UYGULAMA

Araşidonik Asit Metabolitlerini İnhibe Eden Ajanlar

Lokal doku hasarında *fosfolipaz* aktivitesiyle arşidonik asit açığa çıkar ve metabolitleri doku hasarına yol açar. Araşidonik asit metabolitlerinin inhibisyonunda: *Steroidler, NSAI ilaçlar ve Omega-3 yağ asitleri* kullanılabilir. Steroidler, lipokortin üretimini arttırarak fosfolipazı baskılar. Aynı zamanda pro-enflamatuar sitokinleri de baskılayarak anti-enflamatuar etki gösterir. İmmün yanıtı düzenler ancak rutin kullanıma uygun değildir. Omega-3 yağ asitleri (α -linoleik asit, eikosa-pentanoik asit, doksa-heksanoik asit) bitkisel ve hayvansal kaynaklı olabilir. Diyetle ağırlık verilmesi periodontitis tedavisinde faydalıdır.

NSAI ilaçlar, esas olarak anti-enflamatuar, analjezik ve anti-piretiklerdir. Araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla açığa çıkan önemli enflamasyon ürünü prostoglandini (PGE) baskılar. Aynı zamanda, ağrıyı azaltmak için de kullanılır. Dental amaçla kullanılan NSAI ilaçlar; salisilatlar (aspirin), endometasin, propiyonik asit deriveleridir (ibuprofen, naproksen..vb). PGE üretimini bloke ederek enflamasyonu baskılar ve böylelikle osteoklast aktivasyonunu inhibe ederler. Ancak yan etkileri nedeniyle (GIS problemleri, azalmış trombosit agregasyonuna bağlı kanama eğilimi, renal ve hepatik problemler) uzun dönem kullanıma uygun değildir bu nedenle periodontitis tedavisinde tercih edilmezler. Aynı zamanda aspirin dışındaki NSAI ilaçların *rebound etkisi* bilinmektedir. Bu nedenle ilgi lokal uygulama üzerine yoğunlaşmıştır.

Bifosfanatlar

Sağlıklı bir erişkinde osteoblast/osteoklast - yapım/yıkım denge halindedir. Bu dengeyi bozan faktörler kemikte miktar ve kalite olarak patolojik değişikliklere yol açar. Bifosfanatlar, osteoklast fonksiyonunu modüle ederek kemik rezorbsiyonunu engelleyen, pirofosfat analogu ajanlardır. Genelde kırık riski olan osteoporöz hastaları, paget ve kanser hastalarının tedavisinde tercih edilir. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek, kemiğin yeniden yapılanmasını yavaşlatırlar. Kemiğe uzun süre bağlı kalırlar bu nedenle remodelasyon hızının geri dönüşü oldukça geçtir. Bifosfanat kullanan hastalarda dental tedaviye başlamadan önce riskler bilinmelidir. Bifosfanat kullanımıyla kemikte avasküler nekroz alanları oluşumu dental açıdan en önemli komplikasyondur. İntravenöz kullanımda risk oral kullanıma oranla fazladır.

Sub-Antimikrobiyal Doz Doksisisiklin (SDD)

Semi-sentetik türler tetrasikline göre daha yüksek anti-kollajenaz etkinliğe sahiptir. Doksisisiklinin tercih edilme sebebi; etkinliği, güvenilirliği, hızlı sistemik absorpsiyon gücüdür. SDD, 20mg'lık doksisisiklin içeren sub-antimikrobiyal doz preparattır (**Periostat**) ve oral floraya etki etmeksizin işlev gösterir. Azalmış doz sonucu antimikrobiyal etkinliği bloke edilmiştir, anti kollajenaz özelliğinden faydalanmak üzere uzun dönem kullanılır (3-9 ay, 2x1). Etkinlik gösterebilmesi için minimum 3 ay kullanılmalıdır. Antimikrobiyal etkinliği olmadığı için, direnç gelişimi söz konusu değildir. Primer etki mekanizması; periodontal hastalıkta bağ doku hasarına neden olan matriks metallo proteinaz (MMP) inhibisyonudur. Fizyolojik bağ doku turn-overında işlev gören MMP'lerden (MMP-1); periodontal hastalıkla açığa çıkan nötrofil kaynaklı MMP'lere (**MMP-8**) duyarlıdır. Böylelikle fizyolojik turn-overı bozamaz. Aynı zamanda, kemik rezorpsiyonundan sorumlu osteoklastları da inhibe eder. Kronik periodontitis tedavisinde ScRp'e destek olarak kullanılmasının fayda sağladığı bilinmektedir. Bu şekilde uygulanan kombine tedavi; cerrahi olmayan periodontal tedavi için *altın standarttır*. Kronik periodontitis tedavisinde sistemik KMT uygulaması için FDA tarafından onaylanmış tek üründür. SDD'in periodontal dokulardaki etkisi:

Epitel: - Epitelyal kaynaklı MMP sentezini inhibe eder

Bağ Doku:- Kalsiyum ve çinko ile şelasyon yaparak aktif MMP inhibisyonu

- Latent MMP'lerin oksidatif aktivasyonunu inhibe eder
- Anahtar pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) ve dolayısıyla PGE üretimini inhibisyonu
- Nötrofil aktivitesiyle oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROT) inhibisyonu
- MMP ve ROT inhibisyonu sayesinde doku proteinaz aktivitesinde azalma
- Fibroblast kollajen üretimini stimülasyonu

Kemik: - Osteoklast aktivitesinde ve kemik rezorpsiyonunda azalma

- Osteoklast kaynaklı MMP inhibisyonu
- Osteoblast aktivasyonu ve kemik formasyonunun stimülasyonu

II. KMT'DE LOKAL UYGULAMA

Kök Hücre Uygulaması: KMT ile ilgili çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır.

Mine Matrix Türevleri (Emdogain): Yeni ataçman sağlması yönüyle rejenerasyonda önemlidir.

Büyüme Faktörleri: Özellikle trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) önemlidir. TKBF yara iyileşmesinin temel faktörüdür. Bunun yanı sıra nötrofil kemotaksisini artırır.

Kemik Morfojenik Proteinler: Kemik yapımında görevli osteoblastlar öncü hücrelerden köken alırlar ve kemik morfojenik proteinlerin (BMP) aktivasyonu ile farklılaşırlar. Dolayısıyla BMP, osteogenezisi başlatan tek faktördür. Kemik formasyonunun desteklenmesinde BMP uygulamaları güncel yaklaşımlardır. Dental tedavide BMP-2, BMP-7 kullanılmaktadır.

Trombositten Zengin Fibrin: Yara iyileşmesi, doku proliferasyonuna katkılarının yanı sıra antibakteriyel etkinliği vardır.

Lazerle Bio-stimulasyon: Hücresel uyarım için düşük doz lazer kullanılır (soğuk lazer). Hedef, hücrelerin biyolojik cevabını etkilemektir. Yara iyileşmesini hızlandırır, mitotik aktiviteyi artırır. Hücrelerden salınan büyüme faktörleri tetiklenir.

Borik Asit: Antibakteriyel ve anti-enflamatuardır.

Lipoksin ve Rezolvin Uygulamaları: Lokal lipoksin, rezolvin uygulamaları güncel yaklaşımlar arasındadır. Rezolvinin önemli özelliği, nötrofile spesifik bağlanmasıdır. Dolayısıyla enflamatuvar hastalıklar açısından umut vericidir.

Lokal Antienflamatuvar İlaçlar: Lokal uygulanan anti-enflamatuvar türlerin amacı; sistemik preparatlarla aynı şekilde dişeti oluğu sıvısındaki, PGE miktarını azaltmaktır ve patolojik cepteki lokal faydası bilinmektedir.

Periodontal hastalığın ilerlemesi; periodonto-patojenler ve yıkıcı konak cevabının sonucudur. Başarılı bir tedavi stratejisi, her iki etyolojik faktörü de elimine etmeye yönelik olmalıdır. Mekanik prosedürün, KMT ile desteklenmesi tedavi başarısını artırır.