

**УПОРЕДНА АНАЛИЗА КЛИНИЧКЕ ЕФИКАСНОСТИ
ЦЕФИКСИМА И КОМБИНАЦИЈЕ АМОКСИЦИЛИНА
СА МЕТРОНИДАЗОЛОМ У ЛЕЧЕЊУ
ПАРОДОНТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА**

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ КАНДИДАТА: Смиљка Дукић

ТИТУЛА ОДН. ЗАНИМАЊЕ: Др стоматологије, специјалиста пародонтологије

ТАЧНА АДРЕСА КОД КУЋЕ: Булевар Зорана Ђинђића 20, Београд

ТАЧНА АДРЕСА НА ПОСЛУ: Црнотравска 17, Београд.

БРОЈЕВИ ТЕЛЕФОНА, МОБИЛНОГ, ФАКСА И АДРЕСА ЕЛЕКТРОНСКЕ ПОШТЕ:

011212632,0692395152,dsmiljka@yahoo.com

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ ПОТЕНЦИЈАЛНОГ МЕНТОРА: Стево Матијевић.

ТИТУЛА: Доцент др сц стом.

ПРЕДМЕТ: Орална хирургија

САДРЖАЈ

1. УВОД

- Пародонталне инфекције
- Терапија пародонталних инфекција
- Антибиотска терапија

2. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

- Испитаници
- Клиничко испитивање
- Микробиолошко испитивање
- Статистичка обрада

3. Резултати

- Утицај примењене терапије на гингивални индекс
- Утицај примењене терапије на индекс крварења
- Утицај примењене терапије на индекс пародонталног џепа
- Утицај примењене терапије на индекс лабављења зуба
- Статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата
врста бактерија изолованих код болесника са пародонтопатијом

4. Дискусија

5. Закључак

6. Литература

1. УВОД

Пародонтопатија представља скуп различитих клиничких стања која утичу на гингиву и потпорне структуре зуба (Jon i Sons, 2000).

То је једна од најчешћих инфекција изазвана микроорганизмима од које оболева већина одраслих особа светске популације. Данас, велики проценат омладине и деце већ имају ране симптоме ове болести. Пародонтопатија је један од главних узрочника губитка зуба. Проучавајући тренд обољења пародонцијума неки истраживачи прогнозирају да ће у наредном периоду бити све више оболелих од пародонтопатије.(Dimitrijević i sar., 2011).

1. 1. Пародонталне инфекције

Пародонталне инфекције представљају групу инфламаторних процеса који се одигравају на потпорном апарату зуба који имају тенденцију ширења у непосредну околину виличних костију или у околне фасцијалне просторе.Промене у пародонцијуму почињу инфламацијом преко стварања пародонталних цепова, до терминалних разарања и губитка кости .Утврђено је да је ток пародонталне инфекције цикличан, да се периоди погоршавања инфламације, продубљивања пародонталних цепова и разарања дубљих делова пародонцијума смењују са периодима мировања, када је губитак и разарање везивног ткива и алвеоларне кости незнатан. Пародонтпатије се не развијају синхроно и истовремено у пародонцијуму свих зуба, нити на површинама једног зуба (Dimitrijević i sar.,2011).

То нам говори да поред денталног плака као главног етиолошког узрочника пародонтопатија постоје и други акцесорни етиолошки узрочници. Локални етиолошки фактори који делују индиректно, убрзавајући формирање, ретенцију и акумулацију денталног плака истовремено отежавају његово отклањање у току одржавања оралне хигијене.Ту спадају:јатрогени фактори, импакција хране,лоше навике, морфолошка и анатомска одступања меких и коштаных ткива.

Општи акцесорни етиолошки фактори утичу на смањење опорности пародонцијума према деловању микроорганизама денталног плака (нутритивни фактори, ендокрине болести, крвне болести, имунолошки поремећаји и други). У етиопатогенези је испољен синергизам деловања главног и акцесорних етиолошких фактора. (Dimitrijević., 2011). Поред тога, у настанку пародонтопатија од кључног значаја је реактивност ткива и имунолошки статус организма. Заштитне реакције домаћина које се покрећу при дејству денталног плака, чешће него сами микроорганизми оштећују и у најтежим облицима доводе до губитка зуба. Током одвијања заштитних инфламаторних реакција долази до оштећења околних ћелија ,везивног ткива па и алвеоларне кости медијаторма запаљенских реакција

1.1.1. Микроорганизми као узрочници пародонтопатије

Биофилм у усној дупљи раније познат као дентални плак, представља заједницу микроорганизама и углавном је фиксиран супрагингивално, односно на гингиви, зубима, стоматолошким надокнадама и испод гингивалног руба, субгингивално на сулкусном епителу и епителу пародонталног џепа (Dimitrijevic i sar., 2011). Ове различите еколошке нише усне дупље својим великим распонем електрохемијског потенцијала (еh +mV; -mV) омогућавају колонизацију, раст и размножавање аеробних, микроаерофилних, факултативно анаеробних и стриктно анаеробних микроорганизама (Pantlin .,2008). Установљено је да 1 милилитар пљувачке у особе са добрим оралним здрављем садржи од 10^8 до 10^9 CFU (*Colony Forming Units*) микроорганизама, док дентални плак може да садржи и до 10^{11} CFU микроорганизама (Herrera et al., 2008).

.У биофилму је данас регистровано 500 врста микроорганизама различитог патогеног потенцијала. Пародонталне инфекције су узроковане мешовитом бактеријском флором. Као узрочници преобладајуће су заступљене факултативно анаеробне Грам-позитивне бактерије, нарочито различити сојеви бактерија *Streptococcus* и *Actinomyces*, а од стриктно анаеробних Грам –негативних бактерија најчешћи сојеви који се по свом агресивном потенцијалу издвајају су

Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas, Prevotella, Bacteroides, Treponema, Campylobacter i Fusobacterium (Herrera et al., 2000; Bresco-Salnos., 2006; Eckert et al., 2008).

1.2. Клиничка слика пародонтопатија

Симптоми пародонталне инфекције су најизраженији у стадијуму пуне клиничке слике болести.

Симптоми и знаци пародонталне инфекције. Патолошки процес који захвата све делове пародонцијума је деструктивне природе који се клинички манифестује запаљењем гингиве, повлачењем десни (рецесија), формирање пародонталних џепова са одгварајућим садржајем и појавом субгингиваних конкремената, лабављењем и патолошком миграцијом зуба, а у завшној фази и испадањем зуба. У клиничкој слици пародонтопатије већина ових симптома и знакова је присутна, али за процену тежине ове инфекције најважније је присуство инфламације и крварење гингиве, појава пародонталних џепова, смера и обима миграције зуба, степена лабављења зуба уз анализу рендгенограма који нам указује на количину изгубљене, односно очуване кости као и о типу коштане ресорпције. Интезитет њиховог клиничког испољавања у почетку болести је мали те их болесници не запажају. (Dimitrijević i sar., 2011). Ако их и запазе, њихову појаву не тумаче као симптоме болести. Интезивније клиничко испољавање симптома и знакова настаје код обимнијег разарања пародонцијума. Обимна деструкција пародонталних ткива доводи до поремећене функције при чему је онемогућен оклузални контакт, уз поремећај гутања и отежан говор.

1.3. Компликације пародонталних инфекција

У току пародонтопатије могу настати и неке компликације које најчешће проузрокују брже разарање потпорног апарата зуба и стварају болесницима знатне субјективне тегобе које се морају решавати као ургентна стања.

У току пародонтопатије могу се развити следеће компликације: акутни пародонтални апсцес, хронични пародонтални апсцес, пародонтопатија компликована анаеробном инфекцијом, ретроградни пулпитис и алергизација организма уз могућу појаву консекутивних обољења. Ова стања се односе на сам пародонцијум, али могу захватити и суседна ткива при чему долази до ширања инфекције у околне фасцијалне просторе, настанак акутног максиларног синуситиса, остеомијелитиса, рецидива инфекције или продужење трајања клиничких симптома присутне инфекције (Al-Belasy i Hairam, 2008) Поред ових могу настати и друге озбиљније компликације као: тромбоза кавернозног синуса, медијастинитис, септикемија или пијемија (Kirshnan et al., 1993). Стога раније препознавање клиничких знакова пародонталне инфекције је од великог значаја за започињање адекватне терапије.(Sandor et al., 1998).

1. 4. ТЕРАПИЈА ПАРОДОНТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА

.Комплетна терапија пародонтопатије према досадашњим подацима из литературе, може се поделити у три различите, одвојене али врло често повезане фазе: иницијална, корективна и фаза одржавања или надзора. Иницијална фаза терапије се састоји у елиминацији инфламације гингиве и заустављању даље деструкције пародонталних ткива и постиже се киретажом и дренажом пародонталног џепа и системском применом антибиотика (Lindhe et al.,2010).

.Корективна фаза је усмерена на рестаурацију поремећене функције и естетике.помоћу пародонталне хирургије.Фаза одржавања има за циљ да задржи постигнуте резултате терапије и превенира рецидиве болести.Темељно уклањање зубног каменца из субгингивалних и супрагингвалних региона, уклањање могућих јатрогених или фактора ризика у настанку болести, обучавање пацијената о правилном одржавању оралне хигијене, санирању и спречавању развоја пародонтопатије у раном стадијуму болести. Постигнуте терапијске резултате одржавамо редовним контролним прегледима уз неопходну мотивацију и сарадњу пацијена

1.4.1. ХИРУРШКЕ МЕТОДЕ У ТЕРАПИЈИ ПАРОДОНТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА

Хируршка методе у терапији пародонтопатија се користе у циљу да се елиминишу или значајно редукују пародонтални џепови, постигне регенерација пародонцијума, коригују урођене или стечене мукогингивалне аномалије и за успостављање анатомског и функционалног интегритета пародонцијума (Dimitrijević i sar., 2011).

Сходно томе, најчешће се примењује Модификована Видманова режањ операција са применом коштаных трансплантата или имплантата, савремене методе

регенеративне терапије пародонталних ткива и ресективне методе у терапији оболелог пародонцијума. Иако већина аутора указује на чињеницу да је хируршка терапија фундаментални чинилац у укупној терапији ових инфекција (Martin et al., 1997; Улијоки et a., 2001), у литератури има врло мало података о ефикасности изоловане хируршке терапије као дефинитивног метода лечења. (51Al-Belasy i Hairam , 2003).

1.4.2. АНТИБИОТСКА ТЕРАПИЈА

Антибиотици који се најчешће примењују у лечењу оболелих од пародонтопатије су:

1. Бета-лактами

- Пеницилини
бензилпеницилин и феноксиметилпеницилин,
пеницилини са широким спектром деловања,
пеницилини резистентни на пеницилиназе,
пеницилини са дејством на *Pseudomonas*.
- Цефалоспорини
цефалоспорини прве генерације,
цефалоспорини друге генерације,
цефалоспорини треће генерације,
цефалоспорини четврте генерације.
- Монобактами
- Карбапенеми

2. Тетрациклини

3. Аминогликозиди

4. Макролиди

5. Клиндамицин и линкомицин

6. Метронидазол и тинидазол, и

7. Остали антибиотици

1.4.2.1. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ПРИМЕНУ АНТИБИОТИКА У ТЕРАПИЈИ ПАРОДОНТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА

Примена антибиотика је индикована код јасно присутних анаеробних знакова инфекције, код компликација пародонтопатија које су праћене ширењем инфекције из пародонцијума у околна ткива са присутном регионалним лимфаденимом и знацима поремећаја општег здравственог стања. У терапији јувенилне пародонтопатије, антибиотици се примењују када су се друге методе показале неуспешним превентивно код болесника који болују од неких системских болести, после регенеративних хируршких захвата на пародонцијуму као и након уградње имплантата.

1.4.2.2. ПРИНЦИПИ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА У ТЕРАПИЈИ ПАРОДОНТАЛНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Избор антибиотика у терапији пародонталне инфекција врши се на основу микробиолошке идентификације узрочника и антибиограма (McCarter, 2002; Marsh i Martin, 2002, Bartlett, 1987). Идентификација микроорганизама има за циљ да установи најчешће врсте микроорганизама у узетом узорку (McCarter, 2002, Marsh i Martin, 2002; Bartlett, 1987), а дефинитиван избор антимикубног лека одређује се према налазима антибиограма, односно на основу утврђене осетљивости изолованих микроорганизама на тестирани антибиотик (McCarter, 2002)

Међутим, израда антибиограма у рутинској терапији пародонталних инфекција примењује се врло ретко и резервисана је углавном за теже форме ових инфекција (Pettersen et al., 2002).

Емпиријска примена антибиотика подразумева започињање лечења без прецизне клиничке и микробиолошке дијагнозе, а на основу претпоставке да инфекција постоји и на основу искуства о најчешћим проузроковачима и њиховој осетљивости на антимикубне лекове (Klustersky, 1994). Емпиријска терапија код пародонталних инфекција, у највећем броју случајева подразумева примену

пеницилинских препарата, јер је према досадашњим сазнањима највећи број узročника осетљив на те антибиоти ке (Montgomeri et al.,1998; Karlowski et al.,1993; Owens i Schuman,1994; Lekić i sar., 1992; Petterson, 2002). Иако је показано да и други антибиотици као што су: макролидни (Sefton et al.,1996; Karlowsky et al.,1993; Al-Belasy i Hairm,2003), клиндамицин (Kirkwood, 2003, Isla et a., 2005; Bancescu et al.,2006), метронидазол (Karlowsky et al.,1993), могу да буду ефикасни у терапији пародонталних инфекција, ретко када је њихова ефикасност значајно боља од ефикасности пеницилинских антибиотика (Petterson, 2002). Тетрациклини због врло честих гастроинтесиналних нуспојава и честих појава суперинфекција имају јако ограничену улогу у лечењу дентогених инфекција, као и у стоматолошкој пракси, уопште (Karlowsky et al.,1993).

Испитивање осетљивости изолованих бактерија према антибиотцима изводи се путем два најчешћа методолошка поступка (*McCarter, 2002, March i Matrin, 2002*). Први је такозвани "агар-дилуциони метод" код кога се познатим узročницима додају различите концентрације антибиотика и посматра се која је најмања концентрација антибиотика која видљиво инхибише раст бактерија. На тај начин, одређује се минимална инхибиторна концентрација (МИК) за одговарајући антибиотик (*McCarter, 2002; Matijevic i sar., 2009; Marsh i Martin, 2002; Bartlett,1987*). Друга метода је такозвани "диск-дифузиони метод" код којег се дискови са антибиотцима постављају на агар плочице са засејаним бактеријама и на основу пречника зоне инхибиције вреднује се ефикасност антибиотика (*McCarter, 2002; Marsh i Martin, 2002; Bartlett et al.,1987*).

Поред ових принципа у избору антибиотика, неопходно је руководити се и мерилима као што су: избор антибиотик уског спектра дејства, применити антибиотик најмање токсичности, радије применити бактерицидни него бактериостатски антибиотик и применити антибиотик који је доказано ефикасан (*Petteerson,1987*).

Иако резултати антибиограма могу показати да су изоловане бактерије осетљиве према више врста антибиотика, практично треба применити онај чији је спектар дејства најефикаснији према изолованој врсти (Walton et al., 1989). Антибиотици са ужим спектром дејства су генерално ефикаснији према специфичном узрочнику од антибиотика проширеног спектра (Montgomery et al., 1998). Поред тога, антибиотици ужег спектра дејства мање ремете састав физиолошке микрофлоре (Montgomery et al., 1998). Међутим, у емпиријском започињању антибиотске терапије пожељно је користити антибиотике проширеног спектра дејства (Prostran i Kažić, 1997).

Примена најмање токсичног антибиотика се такође односи на резултате антибиограма и избор антибиотика. Тако на пример, највећи број узрочника ових инфекција је осетљив и на пеницилин и на хлорамфеникол, који чак може бити и нешто ефикаснији, али се његова примена избегава због изразито депресивног деловања на коштану срж (Peterterson et al., 1987).

Бактерицидни антибиотици су далеко потентнији од бактериостатских антибиотика, јер убијају микроорганизме, док бактериостатици само спречавају њихово размножавање (Walton et al., 1989).

Избор дозе и интервала дозирања антибиотика зависи од бројних фактора, као што су: степен тежине инфекције, опште стање пацијента, телесна тежина и старосна доба пацијента, али изузетно је неопходно приликом прописивања антибиотика водити рачуна о њиховим фармакокинетским и фармакодинамским особинама, као и о интеракцијама са другим лековима (Kažić, 2003).

Основни чиниоци који одређују интервал дозирања антибактеријских лекова доскора су били фармакокинетски параметри и минималне инхибиторне концентрације (МИК) (Nicolau et al., 1995). Међутим, током последњих година дошло се до закључка да извесни фармакодинамски параметри као: постантибиотски ефекат (ПАЕ), ефекат субинхибиторних концентрација

антибиотици на бактерије и брзина и степен убијања бактерија у зависности од времена излагања бактерије антибиотику или у зависности од концентрације антибиотика, дају много ближи опис трајања антимикуробног деловања одређеног антибиотика него само однос фармакокинетице и МИК. Стога сви ти ефекти скупа могу да представљају рационалну базу за одређивање оптималних доза и интервала дозирања антибиотика, али и смањивања токсичности и повећања њихове ефектности (Spivey, 1992). Код бета-лактамских антибиотика постоји временски зависно убијање бактерија, односно њихово бактерицидно деловање је оптимално када су им концентрације што дуже изнад МИК и пропорционално је времену излагања (Opueji et al., 1994). С друге стране, бактерицидност и дужина ПАЕ код аминогликозидних антибиотика и флуорохинолона је концентрацијски, односно дозно зависна (Renneberg i Walder, 1989). Свакако, узимање у обзир и фармакодинамских параметара, односно постојања или одсуства ПАЕ иницирало је бројне промене у режиму дозирања антибиотика (Kažić, 2003).

Орална примена антибиотика је задовољавајућа у терапији пародонталних инфекција, У лечењу оболелог пародонцијума антибиотици се могу ординирати истовремено локално и системски. За локалну апликацију користе се посебни начини помоћу бризгалица директно у џеп или помоћу специјалних носача медикамената који постепено отпуштају лек, истовремено се растварајући и ресорбујући се. Проблем је што ова орална апликација лека умањује позитиван терапијски ефекат услед недовољног задржавања у усној дупљи. Због тога се антибиотици најчешће ординирају системски..

Наиме, делотворна концентрација антибиотика на месту његовог деловања требала би да буде 3 до 4 пута већа од минималне инхибиторне концентрације (МИК) (Lekovic i sar., 1992; Marsh i Martin, 2002). Због поменутих разлога, фармакокинетичке особине већине антибиотика захтевају понављање доза у одређеним временским интервалима, да би се одржале делотворне концентрације. То се посебно односи на бактериостатске антибиотике код којих би пад

концентрације испод МИК-а (због евентуалног прекида терапије) могао да доведе до рецидива инфекције. С друге стране, бактерицидни антибиотици некада могу да буду ефикасни и дуже него у оквиру времена у којем су у контакту са микроорганизмима (Montgomery et al., 1998). Стога, очекивања од нових антимикробних лекова су бројна: проширење спектра дејства, побољшање фармакокинетских карактеристика, једноставно дозирање, смањивање токсичности. Другим речима, идеалан антибиотик требало би да има широк спектар дејства, велику ефикасност, велику терапијску ширину и ниску цену (Herrera et al., 2000).

1.4.2.3. ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА У ТЕРАПИЈИ ПАРОДОНТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА

Антибактеријски лекови примењивани системски или локално повећавају ефекат терапије пародонтопатије и доводе до смањења присутних бактерија

Да би се постигла жељена ефикасност локално апликованих лекова користе се посебни начини примене помоћу бризгалице директно у пародонтални џеп ,помоћу заштитних завоја, трака које се фиксирају механички и адхезијом. Савремени начин локалне апликације спроводи се помоћу специјалних носача медикамената који их постепено отпуштају, а после растварања у околној течности долази и до њихове абсорпције. Специфични анатомско-хистолошки и физиолошки услови у усној дупљи отежавају локалну апликацију антибиотика па се углавном они користе системски (Dimitrijević i sar. ,2011).

Системска употреба антибиотика омогућава да лек може допрети до целог подручја захваћеног болешћу и у довољној концентracији укључујући и околна ткива. После механичке обраде системска примена антибиотика осигурава додатну корист посебно у дубоким џеповима, а може смањити и потребу за планирану евентуалну хируршку интервенцију Антибиотска опција је сада више правило него изузетак код тешких облика пародонталне инфекције (Herrera et al., 2011).

Резултати бројних истраживања о ефикасности пеницилинских препарата указују на њихову значајну улогу у терапији пародонталних инфекција (Pallash,1993,) а у многим студијама ефекти примене пеницилина у терапији су служили као референтне вредности када су испитивани други антибиотици у лечењу ових инфекција (Von et al.,1992; Gilmore et al., 1988; Fazakerley et al., 1994). Стога, пеницилин представља антибиотик избора (емпиријског) у терапији јер је познато да је велики број узрочника ових инфекција осетљив према њему

Пеницилини

Резултати бројних истраживања о ефикасности пеницилинских препарата указују на њихову значајну улогу у терапији пародонталних инфекција (Pallash,1993), а у многим студијама ефекти примене пеницилина у терапији су служили као референтне вредности када су испитивани други антибиотици у лечењу ових инфекција (Von et al.,1992; Gilmore et al., 1988; Fazakerley et al., 1994). Стога, пеницилин представља антибиотик избора (емпиријског) у терапији, јер је познато да је велики број узрочника ових инфекција осетљив према њему

Сви пеницилини деле заједничку општу молекулску формулу: $R-C_9H_{11}N_2O_4S$, где је R неки бочни низ. Осим тога, структуре свих пеницилина, било природног или полусинтетског порекла, деле један исти заједнички део-језгро пеницилина.

Костур пеницилинског језгра-*пенема* чини бициклични систем са два хетероцикла: азетидинона и тиазолидина. Пеницилини се често посматрају и као N-ацил деривати 6-аминопенициланске киселине (6-АПА). Управо, у овом његовом делу лежи и одговор на питање механизма дејства, односно очување назначене стереохемије представља услов за њихово дејство (Lemke, 2008).

Генерално, пеницилин као и сви бета-лактамски антибиотици делује бактерицидно, инхибирајући синтезу ћелијског зида бактерије. Они се везују за групу бактеријских протеина карактеристичних по свом афинитету према пеницилину

који се због тога називају пеницилин-везујући протеини-ПВП (*Penicillin-binding protein-PBP*). Пеницилин-везујући протеини лоцирани су са спољашње стране плазма мембране бактерија и обављају различите ензимске функције, најчешће понашајући се као транспептидазе, карбоксипептидазе или ендопептидазе. Идентификован је низ ПВП, при чему постоје значајне варијације у њиховој структури између појединих бактеријских врста, чиме се објашњава и различита ефикасност пеницилина против различитих бактерија (Lemke, 2008).

Природни пеницилини (пеницилин Г, пеницилин В).

Природни пеницилини производ су микроорганизама и добијају се ферментацијом. У природне пеницилине убрајају се пеницилини Г, В, Ф, К и Х, али значајнију клиничку примену имају само прва два представника. Као последица слабог пролажења кроз ћелијски зид бактерија, за природне пеницилине се сматра да су слабо ефикасни против Грам-негативних бактерија (Greenwood, 2007).

Пеницилин Г (Бензилпеницилин)

Бензилпеницилин је природни пеницилин који је први уведен у терапију. По увођењу, показивао је до тада незабележено добре резултате у борби против Грам-позитивних бактерија, посебно против стафилокока и стрептокока, али и против Грам-негативних најсерија. Нестабилан је у киселој средини желуца у којој обилно деградира и има полуживот од тек неколико минута. Примењен перорално, има биорасположивост од тек 15%, па се примењује искључиво парентерално. За интравенску примену користе се калијумова или натријумова со. Бензилпеницилин се, међутим, реналним путем из организма излучује изузетно брзо, са временом полуживота од око 45 минута

Ипак, за постизање терапијских концентрација пеницилина у плазми на дужи временски период користе се веома нерастворне соли бензилпеницилина са органским базама: *прокаин-бензилпеницилин* и *бензатин-бензилпеницилин*. Ове соли представљају депо облике бензилпеницилина, односно по интрамускуларној

примени постепено се ослобађају из ткива и прелазе у системску циркулацију (Greenwood, 2007).

Антибактеријски спектар дејства пеницилина Г укључује: Грам-позитивне коке (стрептококе, стафилококе, пнеумококе), Грам-позитивне бациле (*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*) и спирохете (*Treponema pallida*) (Hupp, 2002).

Пеницилин В (Fenoksimetilpenicilin)

Феноксиметилпеницилин је стабилнији од бензилпеницилина у желудачној средини па се даје *per os*. Време елиминације је нешто дуже него код пеницилина Г, али феноксиметилпеницилин показује слабију антибактеријску активност (Lemke, 2008).

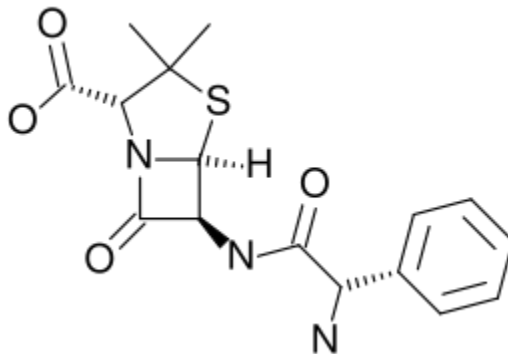
Спектар деловања пеницилина В је сличан пеницилину Г, с тим што је он ефикасан против *Clostridia tetani*, *Clostridia perfringens*, фузобактерија, анаеробних стрептокока и стафилокока и гонокока и менингокока (Montgomery, 1998; Leković i sar., 1992).

Пеницилини проширеног спектра дејства (ампицилин, амоксицилин)

Реалне и очигледне мане природних пеницилина као што су релативно узак спектар дејства и слаба активност оралног облика пеницилина усмерили су истраживаче ка проширењу спектра као и оралне биорасположивости пеницилина (Rolinson, 1998). Први полусинтетски пеницилин који је ушао у терапијску примену био је фенетицилин, а потом и пропицилин, који су структурни блиски сродници феноксиметилпеницилина. Међутим, ова два пеницилина нису показивали значајно супериорније особине од пеницилина В, па њихов клинички значај никада није био велики. Варијацијама у структури бочног ланца, добијен је низ полусинтетских пеницилина, али значајнију улогу у дневној клиничкој пракси има око десетак представника. Први значајан напредак одиграо се синтезом и препознавањем потенцијала аминопеницилина (Rolinson, 1998)

Ампицилин

Ампицилин је полусинтетски пеницилин, проширеног спектра и бактерицидног дејства. Користи се у лечењу бактеријских инфекција изазваних осетљивим сојевима бактерија од 1961. године (Lemke, 2008). Антибактеријски спектар ампицилина обухвата: Грам-позитивне бактерије (*Streptococcus beta-haemoliticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, сојева *Staphylococcus* који не продукују пеницилиназу, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium xerose*), али је ефикасан и против сојева *Enterococcus*. Поред тога, он је ефикасан и против Грам-негативних бактерија као што су: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* и *Shigella*, као и неких сојева анаеробних бактерија (*Clostridium*, *Peptococcus*). Осетљив је на дејство ензима бета-лактамазе па се у препаратима често комбинује са инхибитором овог ензима, међу којима најчешће са сулбактамом.



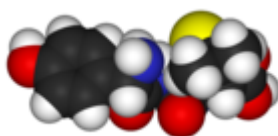
Структурни приказ језгра ампицилина Vademecum, 2001

Бактерицидно дејство ампицилина заснива се на инхибицији транспептидазе, чиме се ометају ензимске реакције током синтезе мукопептида одговорних за отпорност и стабилност ћелијског зида осетљивих микроорганизама. Због тога настаје осмотска нестабилност и лиза ћелије у фази деобе бактерија. ().

Ампицилин се после пероралног узимања ресорбује у количини од око 50%, са постизањем максималне концентрације у серуму након 1-2 сата. Храна успорава или редукује апсорпцију лека. Полувреме елиминације, у одраслих здравих особа износи 1-2 сата. Добро пролази у ткива и ткивне течности, а хематоенцефалну баријеру пролази само када су менинге у запаљењу. Такође, пролази кроз плаценту и може се наћи у амнионској течности. Излучује се путем урина око 40% у непромењеном облику и путем жучи (Vademecum, 2001).

Амоксицилин

Амоксицилин је полусинтетски пеницилин, проширеног спектра и бактерицидног дејства. Антибактеријски спектар амоксицилина обухвата: Грам-позитивне бактерије (*Streptococcus beta-haemoliticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, сојева *Staphylococcus* који не продукују пеницилиназу, *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*). Поред тога, он је ефикасан и против Грам-негативних бактерија као што су: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* и *Shigella*, али и неких сојева анаеробних бактерија (*Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*). Осетљив је на дејство ензима бета-лактамазе па се у препаратима често комбинује са инхибитором овог ензима, најчешће клавулонском киселином (Vademecum, 2001).

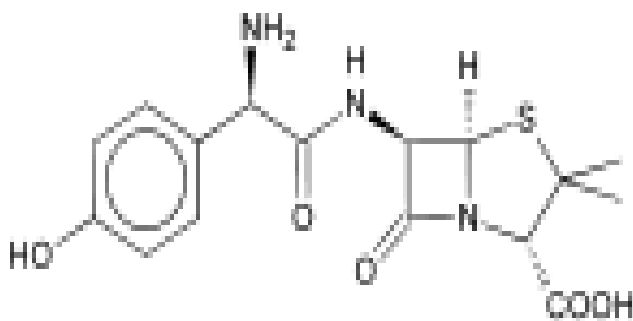


Тродимензионални модел амоксицилина

Амоксицилин инхибира транспептидазу, ензим неопходан за транспептидацију аланина и синтезу мукопептида значајних за отпорност и стабилност ћелијског зида осетљивих бактерија.

Амоксицилин се добро и брзо ресорбује после оралне примене (89-93% унете дозе), а присуство хране неће утицаја на ресорпцију. Везује се за протеине плазме до 17%.

Максималну концентрацију у плазми постиже за 1-1,5 сат, после оралне примене. полувреме елиминације у одраслих здравих особа износи око 1 сат. Добро пролази у ткива и ткивне течности, а хематоенцефалну баријеру пролази само када су менинге у запаљењу. Излучује се путем урина око 60% у непромењеном облику, остатак у облику метаболита.



Структурни приказ језгра амоксицилина

Примена пеницилина са проширеним спектром дејства показала се веома ефикасном у терапији акутних дентогених инфекција. У једном истраживању дентоалвеоларних апсцеса показано је да су две високе дозе амоксицилина подједнако ефикасне као петодневна примена феноксиметилпеницилина у терапији дентоалвеоларних апсцеса (Lewis et al, 1986).

Пеницилини са инхибиторима бета-лактамазе (клавулонска киселина, сулбактам, тазобактам)

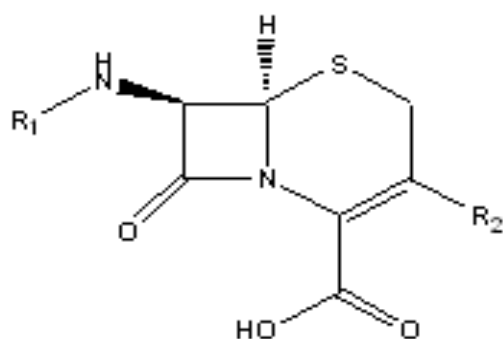
Са појавом сојева који луче бета-лактамазе, терапијска вредност појединих пеницилина знатно је смањена јер више нису показивали добре резултате против интринсички подложних бактерија. Зато су развијене формулације које комбинују пеницилин са инхибитором бета-лактамазе, односно ови антибиотици представљају комбинацију пеницилина са проширеним спектром и инхибитора бета-лактамазе који по принципу конкурентне инхибиције спречавају дејство пеницилазе на антибиотик и значајно смањују удео пеницилина који бива инактивиран пре него што доспе до места деловања.

Клавулонска киселина примењена изоловано делује само на неколико бактеријских врста, али у комбинацији са пеницилинима проширеног спектра инактивира ензим пеницилиназу, те тако појачава њихово дејство на сојеве који су резистентни према њима, као што су: *Staphylococcus aureus*, *Esherichia colli*, *Haemophilus influenzae* i *Bacteroides fragilis* (Onyeji et al, 1994). Сулбактам је хемијски веома сличан клавулонској киселини. Најчешће се комбинује са ампицилином и ова комбинација је врло ефикасна код инфекција изазваних Грам-позитивним кокама. Тазобактам се користи у комбинацији са пиперацилином (Prostran i Kažic, 1997).

Цефалоспорини

Цефалоспорини су бета-лактамски антибиотици слични пеницилину. Добијају су из филтрата културе актиномицета (*Cephalosporinum acremonium*) (Rossi, 2006). Први

цефалоспорин био је цефалоспорин Ц кога ствара *Cephalosporinum acremonium*, а откривен је 1948. године од стране италијанског научника Giuseppe Brotzu. Цефалоспорински антибиотик који је први ушао у терапијску примену био је цефалотин 1964. године, као резултат истраживачког фармацеутске фирме Eli Lilly (Rossi, 2006). До сада их је синтетисано око 7000, док је у употреби свега 70. Основна структура цефалоспорина је 7-аминоцефалоспоранска киселина (7-АСА) која се састоји од бета-лактамског прстена и дихидротиазинског прстена (Rossi, 2006).



Структура језгра цефалоспорина Ц.

Цефалоспорини су антибиотици ниске токсичности. Механизам деловања цефалоспорина је сличан пеницилину, јер се и они везују за пептиде ћелијског зида бактерија, што доводи до смрти ћелије. Сви цефалоспорини су по свом дејству бактерицидни. Добијају се синтетски или полусинтетски од цефалоспорина Ц. Изменом R_1 и R_2 радикала добија се велики број цефалоспоринских антибиотика разних својстава и разних осетљивости на одређене врсте и сојеве бактерија. Делују на Грам-позитивне микроорганизме, док је деловање на Грам-негативне бактерије различито и зависи од њихове структуре.

Цефалоспорини су класификовани у четири генерације (British National, 1996; British Medical, 1996; British National i Medical, 1996). Развој од прве до четврте генерације цефалоспорина подразумевао је проширење њиховог спектра према Грам-негативним бактеријама, смањење активности према Грам-позитивним бактеријама, као и повећањем отпорности према бета лактамази (Hupp, 2002;

Montgomery et al.,1998).: Прва генерација цефалоспорина (цефалексин, цефрадин) је ефикасна против Грам-позитивних кока (стрептокока и стафилокока, али не и ентерокока) и Грам-негативних бацила укључујући *Esherichia colli* i *Proteus mirabilis*. Друга генерација цефалоспорина (цефокситин, цефаклор) мање је ефикасна према Грам-позитивним бактеријама, али снажније делује против Грам-негативних бактерија, као и неких анаероба (Quaule et al.,1987; Walton et al.,1989). Трећа генерација цефалоспорина (цефиксим, цефотаксим, цефтазидим) такође је, мање ефикасна према Грам-позитивним кокама, али поседује снажан ефекат према Грам-негативним бактеријама, нарочито ентерококама, али и анаеробним микроорганизмима (Moening et al.,1989). Четврта генерација цефалоспорина (цефепим, цефпиром) је веома слична трећој, с тим што је њихова отпорност према бета-лактамази повећана (Montgomery et al.,1998).

Неки од препарата из прве генерације (цефрадин и цефалексин) и неки из друге генерације (цефаклор), добро се ресорбују из гастроинтестиналног тракта, па се употребљавају перорално, док већина цефалоспорина треће и четврте генерације захтева парентералну примену. У циркулацији цефалоспорини различито се везују за протеине плазме (од 10 до 98%) и добро дифундују у већину ткива и течности.

Цефиксим

Цефиксим је цефалоспорински антибиотик треће генерације. *In vitro* испољава снажну бактерицидну активност против широког спектра Грам-позитивних и веома велику ефикасност против Грам- негативних микроорганизама. По структури је аналог пеницилинском антибиотику ампицилину јер садржи аминокиселину на врху ланца. Неки од њих делују и на веома опасан болнички сој бактерије *Pseudomonas aeruginosa*. Индикуван је за лечење акутних инфекција узрокованих микроорганизама осетљивим на цефиксим и то где је узрочник познат, али се сумња да је резистентан на друге уобичајено примењиване антибиотике и код инфекција где је неуспешан третман велики ризик за пацијента. Цефалоспорини треће генерације су посебно корисни код веома тешких и

Антибактеријски спектар деловања еритромицина обухвата: Грам-позитивне аеробне бактерије (сојеви *Staphylococcus*, *Streptococcus*); Грам-негативне аеробне бактерије (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria catarrhalis*, и *Bordetella pertusis*, *Moraxella catarrhalis*) и остале бактерије (*Actinomyces*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, сојеви *Clostridium* и *Rickettsia*, *Treponema pallidum*) (Walton et al., 1989).

Кларитромицин, рокситромицин и азитромицин имају сличан спектар деловања као и еритромицин, с тим што њихов антибактеријски спектар додатно обухвата и анаеробне микроорганизме као што су: *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* и *Clostridia perfringens* (Neu, 1991; Montgomery et al., 1998)

Метронидазол

Метронидазол припада групи нитроимидазола. Механизам дејства није у потпуности објашњен. Сматра се да метронидазол, који је нејонизован у физиолошким рН условима, лако продире пасивном дифузијом у анаеробне бактерије. У ћелијама осетљивих микроорганизама редукује се помоћу нитроредуктаза до неидентификованог поларног метаболита који нема нитро групу и за који се сматра да је одговоран за цитотоксично и антимикубно дејство метронидазола укључујући разарање ДНК и инхибицију синтезе нуклеинских киселина бактерија (Walton et al., 1989).

Антимикубни спектар дејства обухвата: анаеробне бактерије (сојеви *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Vellonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*); остале бактерије (*Campilobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*, *Heliobacter pylori*); као и протозое (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*) (Walton et al., 1989).

Метронидазол се добро ресорбује после оралне примене, око 80%. Максималну концентрацију у плазми достиже за 1-2 сата, а његово време полуелиминације у плазми износи 8 сати. Добро дифундије у ткива и телесне течности, укључујући коштану ткиво и цереброспиналну течност. Приближно 30-60% метронидазола метаболише се у јетри. Метронидазол се већим делом излучује путем урина (60-

80%) у облику метаболита и у непромењеном облику (Walton et al., 1989; Montgomery et al., 1998).

У новијим микробиолошким истраживањима у којима је тестирана осетљивост 98 микроорганизама-узрочника инфекција, комбинација амоксицилина и метронидазола показала се изузетно ефикасном, са степеном осетљивости 93-99% (Baungartner i Tian., 2003; Khemaleelakul et al., 2002). Karlowsky и сар., такође препоручују метронидазол у терапији дентогених инфекција као изузетно ефикасан антибиотик на анаеробне Грам-негативне бациле и факултативно анаеробне Грам-позитивне бактерије, али никако као једини антибиотик у терапији (Karlowsky et al., 2003).

Клиндамицин

Клиндамицин је дериват линкомицина који делује бактериостатски и бактерицидно у зависности од концентрације у крви и од осетљивости микроорганизама (Walton et al., 1989; Montgomery et al., 1993). Механизам деловања клиндамицина заснива се на везивању за 50S субјединицу рибозома осетљивих микроорганизама, што за последицу има блокаду синтезе протеина и спречавање раста ћелија.

Антимикробни спектар дејства обухвата: Грам-позитивне аеробне бактерије (сојеве *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*); Грам-позитивне и Грам-негативне анаеробне микроорганизме (сојеве *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Vellonella*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*). (Montgomery et al., 1993)

Клиндамицин се ресорбује добро (више од 90%) и постиже високе концентрације у плазми након оралне примене. Везује се за протеине плазме око 93%. Максималну концентрацију у плазми после оралне примене достиже за 1 сат. Добро дифундује у ткива и течности, осим хематоенцефалне баријере коју слабо пролази чак и ако су менинге у запаљењу..

Клиндамицин је веома ефикасан антибиотик у случајевима озбиљних и тешких дентогених инфекција, када мора да се спроведе ургентна терапија, до налаза

антибиограма. Такође, клиндамицин се показао као врло ефикасан антибиотик код пацијената код којих је већа учесталост настанка сојева резистентних на пеницилин (Von et al., 1992; Gilmore et al., 1988). Kirkwood (2003) и Sandor i sar. (1998), наводећи податак о све већој појави резистенције бактерија на пеницилинске антибиотике, сматрају да је у лечењу дентогених инфекција неопходно увођење других антимикуробних лекова и притом препоручују клиндамицин као антибиотик широког спектра дејства на којег не делују ензими бета-лактамазе. Међутим, његова примена треба да буде максимално ограничена с обзиром на могућност настанка озбиљних гастро-интестиналних тегоба (Von et al., 1992).

Поред антибиотика, а у зависности од пратећих или накнадних оралних инфекција у литератури се наводе још и антимикуотици (Levi i Eusterman, 2011).

Многи антибактеријски лекови омогућавају ефикасну борбу против бројних инфекција (Prostran и Кажић., 1997). Међутим, њихова нерационална и некритичка примена знатно је умањила њихову делотворност и то нарочито оних који имају најмање нежељених дејстава. (Prostran и Кажић, 1997) Истраживање групе британских аутора спроведено анкетом у 1.544 стоматолога-практичара показало је да 47,3% испитаних прописује антибиотике без дефинитивне дијагнозе.

И то 72,5% због недостатка времена да се уради хируршки третман или одлагања хируршког третмана, а чак 69%, обухваћених овом студијом укључује антибиотике у терапију када за то не постоји индикација (Palmer и Pealing, 2000)

Према подацима Mollerling-a (1995) проблем резистенције је кључни проблем антимикуробне терапије. Kariyama и sar. (2002) наводе податак да 38,5%, бактерија које проузрокују пародонталне инфекције стварају бета-лактамазу.

Предоминантни бактеријски сој у њиховом истраживању била је *Prevotella*, али високу заступљеност показивале су и *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*. Најефикаснијим антибиотицима показали су се цефматазол, имипенем и цефоперазон са сулбактамом.

Исти аутори, у другој студији, испитујући антимикуробну осетљивост бактерија на 11. антибиотика бета-лактамске групе у лечењу одонтогених инфекција закључују да пеницилин Г и већина цефалоспорина, укључујући чак и оне четврте генерације, нису имали адекватан антимикуробни ефекат на бета-лактамаза позитивну *Prevotellu*. Такође, и други аутори истичу резистенцију различитих сојева из рода *Prevotella* на пеницилин Г у распону од 28,5%¹² до чак 57%, нпр. Matto et al. (1998).

Rega и сар. (2004), наводе да је резистенција различитих сојева *Staphylococcus* на ампицилин 41.2%, цефазолин 70.0%, еритромицин 75%, левофлоксацин 84.2%, клиндамицин 89.5%, ципрофлоксацин 95%, ванкомицин 100%. Такође, сојеви бактерија *Staphylococcus*, узрочника одонтогеног апсцеса, показивали су високу резистентност на амоксицилин, од 87,5% до 100% (Matijeвић и сар., 2009).

Респектабилна резистентност регистрована је и код сојева *Streptococcus viridans* на амоксицилин (40,8 %) , односно на тетрациклин (52%) и ципрофлоксацин (55.2%) (Rotim et al., 2005).

Craig и Tian (2003) наводе да је резистенција бактерија које проузрокују дентогене инфекције на метронидазол у њиховом истраживању износила 45%.

Истовремено, имајући у виду озбиљност проблема широке примене антибиотика, СЗО је још пре више од 20 година предложила и принципе њихове рационалне примене, као обавезне за све земље у свету (Kunin, 1990). Ти принципи су затим у свету и прихваћени. Иако у односу на развијене земље са закашњењем, то је учинила и наша земља.

И то тако што су прво Друштво фармаколога Србије у оквиру Српског лекарско друштво и његових Секција за фармакотерапију и клинчку фармакологију прво израдиле мултиауторску монографију рационалне примене антибиотика (Простран и Кажих, 1997). У изради исте учествовало 40 компетентних клиничара из свих области медицине, као и клиничких и фундаменталних фармаколога.

Затим је у каснијем току Министарство здравља Републике Србије израдило и Национални водич за лекаре у примарној здравствено заштити за избор и употребу антибиотика у општој пракси (Vodič, 2004). Избор наведених антибиотика у нашим испитивањима управо је и извршен на основу тих принципа.

Међутим, поред бактеријске резистенције, а сходно томе, и избора адекватног антиминобног лека значајан проблем у лечењу ових инфекција представља и размимоилажење у ставовима око трајања антиминобне терапије. Неки аутори напомињу да она мора да траје најмање 7-10 дана (Dahlen, 2002), други наводе да она може трајати и до пет дана (Sands et al., 1995), док има и оних који сматрају да уз адекватно омогућену дренажу антибиотска терапија не треба да буде дужа од 2 до 3 дана. Постоје мишљења да примена непотребно дуготрајне антибиотске терапије фаворизује настанак резистентних сојева (Ashkenazi., 2004), односно да антибиотску терапију треба прекинути након потпуне регресије свих оних клиничких симптома и знакова инфекције на основу којих се процењује њен степен тежине (Matijević i sar., 2009).

Такође, постоје и контроверзе око употребе и улоге системских антибиотика у лечењу пародонталне болести Тако нпр., Heits-Mayfield (2009 и Herrera et al., 2008) сматрају да је системска употреба антибиотика у лечењу ових инфекција оправдана само у случајевима претходно извршеног хируршког третмана или у агресивним и деструктивним формама пародонтопатије (Presha., 2004; Cunha-Cruz et al., 2008) С друге стране, у литератури нема много валидних података о изолованој примени хируршке терапије (Al-Belesy., Hairam, 2003; Ylijoki et al., 2001).

Данас се најчешће користе комбинације два или више антибиотика у лечењу пародонтопатија. Поклапања антиминобног спектра могу смањити могућност бактеријског резистенције и олакшати њихову елиминацију. Веома се успешно показало синергичко деловање комбинације амоксицилина и метронидазола против врсте *A. Actinomicetemcomitans* .

Собзиром да метронидазол делује бактерицидно на анаеробне микроорганизме који су одговорни за настанак пародонтопатија нашао је велику примену у терапији пародонтопатија, али не делује на најагресивнију бактерију *A.*

Actinomycetemcomitans једног од узрочника ове болести. Зато се метронидазол комбинује са амоксицилином због његовог ефикасног дејства на микроорганизме денталног плака које су одговорне за настанак најтежих облика пародонтопатија..

Ова комбинација последњих година је постала најчешћи начин лечења акутних пародонталних инфекција код многих практичара и клиничких истраживача. Та истраживања показују корист од ове врсте терапије у нехируршком лечењу и њено циљано деловање на одређене врсте које дају клиничке карактеристичне лезије. Таква терапија је изузетно способна да елиминира *A. Actinomycetemcomitans* и остале субгингивалне микроорганизме пародонталних лезије и учинила је правим одабиром посебно код узрапредовалих пародонтолошких инфекција.

Резултати досадашњих клиничких испитивања су указали на важност развоја боље стратегије у ефикаснијем и рационалнијем лечењу ове акутне пародонталне инфекције коју карактерише мешовита бактеријска флора. Зато је комбинација амоксицилана и метронидазола одличан избор у лечењу ове инфекције, па се користи већ дуже од 15 год (Zandbergen et al., 2013). . Управо и из тих разлога, комбинација амоксицилина и метронидазола уврштена је и у наша испитивања.

Но и поред тога, у релевантној литератури све више постоје размисли о ставу око адекватне делотворности комбинације ова два антибиотика. Наиме, њихова дуготрајна употреба може условити развој резистенције бактерија, која може бити пропорционална дуготрајности примене ових антибиотика

Уопште узев, да би се смањио развој резистенције микроорганизама на антибиотике и да би се избегли нежељени ефекти те врсте терапије, потребно је имати опрезан и рестриктиван став према њиховој употреби.(Lindhe et al., 20010). Сходно томе, оно што последњих година преовлађује у данашњој литератури која се бави овом проблематиком јесте трагање за избором новог антибиотика који би био ефикаснији у лечењу акутне пародонталне инфекције.

Узимајући све ово у обзир, ми смо се оквиру ових истраживања одлучили за цефиксим. Он спада у трећу генерацију цефалоспорина и њему нисмо нашли податке у литератури да је примењиван у лечењу ове инфекције. Поред тога, он на адекватан начин покрива мешовиту флору ове инфекције, а његова примена је једноставна.

Детаљнији подаци о разликама у трајању клиничких симптома инфекције и учесталости појаве компликација присутне инфекције између испитиваних група, о бактеријским сојевима који проузрокују акутну пародонталну инфекцију, о нивоу резистенције изолованих сојева на испитиване антибиотике као и релевантни показатељи клиничке ефикасности примењиваних антибиотика у лечењу ових инфекција могли би да допринесу ефикаснијем лечењу акутних пародонталних инфекција.

Ово тим пре што ставови о избору антибиотика и трајању њихове примене још увек нису усаглашени, па ово истраживање на основу напред изложеног има за циљ унапређење и дефинисање ефикаснијег и рационалнијег приступа при избору и употреби антибиотика у терапији акутне пародонталне инфекције.

Другим речима, подаци о њиховој клиничкој ефикасности, индикацијама, нежељеним дејствима и могућим интеракцијама морају наново да се процењују, мењају или допуњују (Prostran i Kažic,1997). С друге стране, у литератури нисмо нашли податке о клиничкој ефикасности цефиксима у лечењу ових инфекција.

Мешовита бактеријска природа акутних дентогених апсцеса, варијабилност микробиолошке флоре, као и анатомска и физиолошка специфичност усне дупље стварају бројне могућности за неуспех примењене антимикуробне терапије, али и за настанак бројних локалних и системских компликација (Gutierrer-Perer et al.,2004).

У складу са тим, и избор антибиотика у емпиријском започињању антимикуробне терапије код ових инфекција од изузетне је важности (Gutierrer-Perer et al., 2004)

Уопштено говорећи, ставови о избору антибиотика и трајању њихове примене у терапији акутних пародонталних апсцеса још увек нису усаглашени, као ни мишљења када су они заиста неопходни као саставни део терапије, а када не.

Узимајући у обзир наведене аргументе сматрали смо да ће допринос ефикаснијем лечењу акутних пародонталних инфекција представљати подаци о трајању клиничких знакова инфекције, као и подаци о учесталости компликација ових инфекција код испитаника лечених са двама различитим групама антибиотика, као и без примене антибиотика. Такође, сматрали смо да ће допринос ефикаснијем избору антибиотика представљати и подаци о нивоу резистенције изолованих бактеријских сојева на примењиване антимикуробне лекове.

Сходно томе, у оквиру ових истраживања постављена је следећа радна хипотеза:

ХИПОТЕЗА

- Перорална примена цефиксима након каузалне терапије знатно скраћује трајање клиничких знакова хроничне пародонталне инфекције;
- Учесталост компликација пародонталне инфекције није већа у испитаника који су лечени само механичком методом.

-

За проверу наведене хипотезе постављени су следећи циљеви.

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Регистровати и анализирати клиничку ефикасност цефиксима у односу на антиботску комбинацију амоксицилина и метронидазола у терапији пародонталне инфекције, кроз трајање клиничких знакова, између група испитаника код којих ће се користити антибиотик у терапији;
2. Утврдити постојање међусобне повезаности између клиничке ефикасности примењиваних антибиотика, кроз трајање клиничких знакова присутне пародонталне инфекције, и нивоа регистроване резистенције изолованих бактеријских сојева на примењиване антимицробне лекове у групама испитаника код којих ће користити антибиотик у терапији;
3. Утврдити клинички ефекат примене изоловане каузалне терапије у лечењу пародонталне инфекције кроз анализу међусобног односа трајања клиничких знакова код испитаника лечених механичком методом уз примену антибиотика и испитаника лечених само каузалном терапијом;
4. Регистровати и анализирати постојање међусобне корелације појаве евентуалних компликација присутне пародонталне инфекције између пацијената лечених механичком методом уз примену антибиотика и оних лечених без употребе антибиотика.

2. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Клиничка студија је спроведена на Одсеку за пародонтологију и оралну медицину Клинике за стоматологију ВМА и Институту за микробиологију ВМА.

Њоме је обухваћено 90 пацијената са узрапредовалом хроничном пародонталном инфекцијом . У испитивање су уврштене особе оба пола, старосне доби од 20. година живота и старији (35 жена и 55мушкараца) просечне старости 49,27 година, одређене методом случајног избора са клинички манифестним знацима хроничне пародонталне инфекције различите локализације.

Појединачни подаци о испитаницима дати су у Табели 2.1. , а збирни подаци у Табели 2.2.

Табела 2.1. Иницијали, године старости (доб, г) и пол испитаника укључених у испитивање

Ред број	Контрола			АМО-МЕТ			СЕФ		
	Иниц	Пол	Доб (г)	Иниц	Пол	Доб (г)	Иниц	Пол	Доб (г)
1.	П.М	Ж	1939	Г.Д	М	1936	В.П	Ж	1937
2.	В.С	Ж	1958	Ц.С	М	1952	М.Д	Ж	1959
3.	Д.Д	М	1956	З.Д	Ж	1950	Б.З	Ж	1967
4.	К.Г	М	1962	П.Д	М	1965	Б.Ј	Ж	1962
5.	В.К	Ж	1959	Д.В	М	1968	О.Ј	М	1968
6.	А.З	М	1956	П.К	Ж	1969	К.Ш	М	1965
7.	Ј.П	Ж	1946	Ј.К	М	1970	Д.З	Ж	1973
8.	В.Д	Ж	1973	Ј.Л	Ж	1981	Г.В	Ж	1980
9.	Т.М	М	1941	В.Д	М	1957	С.М	М	1991
10.	М.Ј	Ж	1972	З.С	Ж	1965	Ж.Д	М	1960
11.	Ј.М	Ж	1958	П.Д	М	1056	Б.Ј	Ж	1962
12.	М.Д	М	1949	С.Д	М	1969	С.М	Ж	1964
13.	Ј.З	Ж	1969	А.Д	М	1960	В.К	Ж	1969
14.	К.Р	М	1963	Д.С	Ж	1958	Р.В	Ж	1960
15.	Г.С	Ж	1980	М.М	Ж	1936	З.С	Ж	1945
16.	М.С	М	1973	З.П	Ж	1966	Л.З	М	1964
17.	В.З	М	1960	Ј.П	Ж	1976	М.М	Ж	1970
18.	В.П	Ж	1968	П.Р	Ж	1980	Ђ.П	М	1974
19.	В.Р	М	1966	Д.Д	М	1973	Ј.П	М	1972
20.	П.Р	М	1961	З.П	М	1980	Д.З	М	1981
21.	Ј.П	М	1967	Д.С	М	1980	Ј.В	М	1980
22.	Ј.С	Ж	1997	С.П	М	1966	З.П	М	1966
23.	Д.З	М	1952	Т.А	М	1947	Ј.К	Ж	1956
24.	В.Д	М	1973	М.С	М	1953	Б.Д	Ж	1957
25.	П.Р	Ж	1958	Г.Д	М	1968	Г.К	Ж	1965
26.	П.С	М	1969	М.М	М	1968	З.Л	М	1969
27.	Ш.Н	М	1975	С.Б	Ж	1956	З.Ј	Ж	1969
28.	Ј.З	М	1969	М.Б	М	1956	С.Д	Ж	1958
29.	Ј.М	Ж	1958	К.З	Ж	1963	В.П	М	1962
30.	П.Г	М	1966	В.Д	Ж	1975	Ж.С	М	1966

Табела 2.2 . Збирни демографски подаци о испитаницима укљученим у испитивање

Параметар		Контрола ¹	АМО-МЕТ ²	ЦЕФ ³	Значајност*
Године старости $x \pm$ SD		47,23 \pm 11,27	49,60 \pm 12,52	51,20 \pm 9,72	F = 0,94 p = 0,39
Пол, n (%)	Женски	15 (50)	9 (30)	11 (37)	$\chi^2 = 2,61$ p = 0,27
	Мушки	15 (50)	21 (70)	19 (63)	

¹Само механички третман; ²Третман амоксициклином и метронидазолом; ³ Третман цефксимом

Табела 2 показује да су испитаници све три групе у односу на године старости и пол били уједначених карактеристика. Односно, није постојала статистички значајна разлика у наведеним параметрима између три групе испитаника укључених у ово истраживање.

Критеријум за укључивање у истраживање је био такав да су системски здрави испитаници бирани на основу клиничког прегледа при чему је предуслов био да имју најмање 23 природних зуба од којих су четири биле шестице и сваки од испитаника је имао минимално три зуба по квадранту са дубином пародонталног цепа од 5мм и већом,као и присутним крварењем гингиве након сондирања.

У испитивање су укључивани само испитаници који до момента јављања на Одсек за пародонтологију и оралну медицину Клинике за стоматологију ВМА, нису започели антибиотску терапију својевољно или претходно прописану од стране другог лекара, а везано за присутну пародонталну инфекцију или постојање неке друге врсте инфекције. Сви испитаници су лечени амбулантно.

У испитивање нису укључени пацијенти са тежим облицима дентогених инфекција чије је лечење захтевало хоспитализацију и/или парентералну примену антибиотика, пацијенти код којих је компромитована општа отпорност организма услед постојања неког системског обољења (uremia, malnutricije, diabetes mellitus, leukemia, lymphom, малигнитет, пацијенти на хемотерапији, радиотерапији и

имуносупресивној терапији), као ни они са алергијом на испитиване антибиотике у анамнези.

Извођење студије је одобрила комисија за разматрање етичких норми ВМА. Сви учесници су потписали добровољни пристанак учешћа у овој студији.

КЛИНИЧКО ИСПИТИВАЊЕ. Код свих испитаника је је извршен клинички преглед усне дупље и пародонтолошки преглед. Узети су одговарајући клинички и анамнестички подаци за све испитанке. Затим :лични подаци, општа медицинска и стоматолошка анамнеза.

У лечењу ових инфекција, код испитаника кориштена је следећа метода: механичко-медикаментна (каузална терапија) која подразумева уклањање биофилма (дентални плак), супрагингивалне и субгингивалне насlage које су извор инфекције и узрочник обољења, киретажу пародонталних цепова и уклањање фактора који доприносе нагомилавању денталног плака и смањују општу отпорност организма (Dimitrijevic et al,2011).

Сви пацијенти су прво подвргнути каузалној терапији (нулти дан) а затим подељени у три једнаке групе:

Прва група - испитаници код којих се у лечењу пародонталне инфекције, користила каузална терапија и цефалоспорински антибиотик-Цефиксим (30 испитаника).

Друга група - испитаници код којих се у лечењу пародонталне инфекције, користила каузална терапија и комбинација антибиотика-Амоксицилин + Метронидазол (30 испитаника).

Трећа група – служила је за контролу и код ових испитаника се у лечењу пародонталне инфекције, користила само каузална терапија (30 испитаника).

Лекови. Сва три антибиотика (амоксицилин, метронидазол и цефиксим) регистровани су за примену у нашој земљи у облицима за пероралну примену (Ivanović u sar. , 2014) , како су их болесници и узимали .Њихове дозе биле су стандардне и биле су у складу са упутством произвођаћа за њихову употребу. Исто тако, те дозе лекова одговарале су онима који су примењивали и други аутори

радова у лечењу пародонтопатија (*Zandbergen et al., 2013*), односно метронидазол у дози од 400 мг три пута дневно, амоксицилин у дози од 500 мг. три пута дневно и цефиксим у дози од 400 мг. једном дневно. Започињање антибиотске терапије било је емпиријско, а начин њихове примене *per os*. Антибиотици су примењивани током седам дана и то непосредно по извршеном мануелном третману.

Посебно треба истаћи да се сва три наведена антибиотика налазе и на садашњој Листи приоритетних (неопходних) лекова Светске здравствене организације (*WHO, 2011*). Та Листа обавезна је за све земље у свету. Рестриктивна је и на њој се налазе само лекови доказане терапијске ефикасности, добре подношљивости, и у поређењу са другим лековима својих група, са повољном ценом коштања.

У циљу процене стања пародонцијума и ефекта примењене терапије у свим групама испитаника, биће регистровани и праћени следећи клинички параметри:

1. Стање инфламације гингиве (гингивални индекс)
2. Присуство крварења из гингиве
3. Дубина пародонталних џепова
4. Ниво клиничког припоја
5. Степен лабављења зуба

Код пародонталног испитивања вршено је мерење на свим сталним зубима (трећи молари нису били укључени) помоћу градуисане пародонталне сонде (*CPITN:US, WILLIAMS; Pro-Dentec, Batesville, Ark*).

1. Гингивални индекс по *Loe-Silness-и* кориштен је за утврђивање стања гингиве. Стање гингиве оцењивано је са вестибуларне, мезијалне, оралне и дисталне стране сваког присутног зуба. Процена је базирана на промени боје, отоку и крварењу гингиве:
 0. Здрава гингива - гингива је бледоружичаста, чврста и ситнозрнасте површине. Папиле су у интерденталном простору и не проминирају ван њега. Облик папиле зависи од положаја зуба.

1. Блага инфламација – ивица гингиве је нешто црвенија од нормалне. Постоји благ едем. Повећано је излучивање гингивалног ексудата. Гингива не крвари на благу провокацију тупом сондом.
 2. Умерена инфламација – гингива је црвена. Изражен је едем и увећање слободне гингиве. Постоји крварење на благ притисак сондом.
 3. Јака инфламација – гингива је изразито црвена и увећана. Изражена је тенденција ка спонтаном крварењу. Постоје улцерације на гингиви (Loe и Silness, 1963).
2. У одређивању *Muhlemann-ovog* кориштено је провоцирано крварење које је вршено тупом сондом. Сондом су прегледани дистални, а потом и мезијални делови сулкуса од базе папиле до њеног врха, а интензитет крварења бодован је од 0 - 4:
- 0 Нема крварења након сондирања.
 - 1 Након сондирања, крварење је присутно само на једном месту.
 - 2 Постоји више тачкастих крварења из папиле.
 - 3 Интердентални простор пуни се крвљу непосредно након сондирања.
 - 4 Након сондирања јавља се *профузно* крварење. Интердентални простор се одмах пуни крвљу која се прелива у гингивални сулкус и ван њега (*Muhlemann и Son, 1971*).

3. Мерење дубине пародонталних џепова и клиничког припоја вршена су на свим присутним зубима на њихове четири стране (по срединама оралне и вестибуларне стране и по срединама мезијалне и дисталне стране) Дубина пародонталног џепа дефинисана је као растојање од ивице гингиве до коронарног краја припојног епитела, односно дна џепа. Ниво клиничког припоја дефинисан је као растојање од глеђно-цементне границе до коронарног краја припојног епитела. Мерење ових вредности вршено је бројањем поделака на пародонталној сонди који су постали невидљиви потискивањем сонде у пародонтални џеп, док је вредност нивоа клиничког припоја поређењем одговарајућих подеока са глеђно-цементном границом. Заокруживање у случају да је било потребно, вршено је на најближи

миллиметарски подеок. Дубина пародонталног џепа у mm око зуба захваћених пародонталном инфекцијом регистрована је као:

1. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа до 3 мм
2. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа је између 3 мм и 6 мм
3. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа је преко 6мм

4. Степен лабављења зуба клинике за болести уста Стоматолошког факултета у Београду. зуба служио је за утврђивање присуства неких симптома, као лабављење зуба који указује на разарање потпорног апарата зуба у току пародонтопатије. Степен лабављења зуба утврђиван је клиничким прегледом, бимануелном палпацијом, притиском зуба у вестибуло-оралном смеру, а према индексу за лабављење зуба. Мерење је обављено шестаром, а размак између кракова шестара мерен је на милиметарском леђиру и изражаван у милиметрима. Добијене вредности изражаване су према скали:

1. Лабављење зуба до 1 мм;
2. Лабављење зуба од 1-2 мм
3. Лабављење зуба преко 2 мм које испитанику отежава жвакање;
4. Терминално лабављење зуба (зуб је само у меком ткиву и могао је да се нагне и до 45° у различитом смеру).

Карактеристичан пример наведених клиничких параметара приказан је на датој фотографији.



700x380-drpattyhou.com.au

Сви побројани клинички знаци инфекције праћени су свакодневно и то од дана првог прегледа (нулти дан) када је била извршена каузална терапија и започета антибиотска терапија (у две групе испитаника) или извршена само каузална терапија (III група испитаника) до дана када је последњи пут регистрован макар и један симптом претходно постојеће пародонталне инфекције. Код свих испитаника (I и II група), антибиотска терапија је прекинута после потпуне регресије клиничких знакова присутне инфекције.

Код свих испитаника је регистрована и праћена појава евентуалних компликација присутне акутне пародонталне инфекције, и то у смислу:

- погоршања клиничких знакова инфекције,
- трајања знакова инфекције дуже од седам дана.

Погоршање симптома је утврђивано клинички, на основу прогресије клиничких знакова инфекције, без обзира на претходно примењену терапију и потом регистровано као: 0 – нема погоршања клиничких знакова уз примењену терапију,

1 – погоршање клиничких знакова уз примењену терапију, без искључивања из студије,

2 - погоршање клиничких знакова уз примењену терапију, са искључивањем из студије.

МИКРОБИОЛОШКО ИСПИТИВАЊЕ

Микробиолошко испитивање подразумевало је идентификацију бактерија, узрочника пародонталне инфекције и испитивање њихове осетљивости на примењиване антибиотике.

По одређивању клиничких параметара и извршеним прегледима, биран је репрезентативни пародонтални џеп са највећим степеном деструкције и са тог места је узоркован материјал, уз претходну дезинфекцију дотичне интраоралне регије са 70% алкохолом и "Хибидех Дап" (0,12% *Chlorhexidine digluconat*, Галеника ад. Београд),

На нивоу овог зуба мерена је и бележена дубина пародонталног џепа и ниво епителног припоја у циљу директног корелисања са присуством бактерија у присутном џепу. Клиничка фаза подразумевала је сакупљања садржаја пародонталног џепа стерилним милерицама са места највеће дубине сондирања. Садржај је даље специјалним транспортним брисевима достављан микробиолошкој лабораторији.

Изолација микроорганизама је рађена стандардним микробиолошким техникама. Идентификација анаеробних микроорганизама је рађена комерцијалним системом VITEK 2 фирме Biomerieux Утврђивање микова је рађена Е тестовима. Идентификација осетљивости је рађена по стандардима EUKASTA 2013.

Резултати микробиолошких анализа изражавани су са: 1 – Осетљив; 2 - Резистентан

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Резултати истраживања су приказани табеларно и графички, а за утврђивање статистичке значајности разлика кориштене су методе униваријалне статистичке анализе (дескриптивна статистика за опис података, експлораторна анализа за међугрупну анализу, Kolmogorov-Smirnov χ^2 -тест за тестирање постојања нормален расподеле, Pearson χ^2 -тест за утврђивање постојања везе између параметара, χ^2 -тест за једнакост расподеле параметара, Студентов Т тест за разлику између група, Упарени Студентов Т тест за парове променљивих, Levenov тест хомогености варијансе, Pearson коефицијент корелације за одређивање степена повезаности параметара, Анализа варијансе за разлику између група по LSD и Bonferroni методи одређивања разлика, Тест пропорције за утврђивање постигнутог односа) и методе мултиваријационе анализе (Логистичка регресија за процену значајности параметара, Тест хомогености варијансе, Wald-ov тест мултиваријационе регресионе анализе за оцену параметара). У циљу обраде података коришћен је статистички пакет SPSS. Статистичка значајност разлика прихвањена је уколико је $p < 0.05$. Посматрани студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.9 за Т-тест (два независна узорка), према статистичком програму G*Power3 (Faul 2007). На овај начин, студијски узорак је прерачунат на 80 испитаника. Као додатни фактор сигурности претпостављено је и да вредности примарне варијабле неће бити дистрибуиране према нормалној расподели, када се користе непараметарски тестови попут Mann-Whitney U testa, па је добијени прорачун узорка коригован и укупни студијски узорак је одређен на број од 90 испитаника

3. РЕЗУЛТАТИ

Резултати ових испитивања. Ради боље прегледности исти су подељени на шест следећих група: (1) утицај примењене терапије на гингивални индекс, (2) утицај примењене терапије на индекс крварења, (3) утицај примењене терапије на дубину пародонталног џепа, (4) утицај примењене терапије на степен лабављења зуба, (5) статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата, и (6) осетљивост бактерија-узрочника инфекције на примењене антибиотике.

3.1. Утицај примењене терапије на гингивални индекс

У табели 3.1.1. приказане су средње вредности гингивалног индекса са припадајућим стандардним девијацијама и медијанама испитаника све три групе. Контролна група (само мануелни третман) имала је нешто веће полазне вредности ГИ (0. дан) а почев од 5. дана регистроване су веће вредности СД посебно у двема групама које су третиране антибиотикима што говори о већој варијабилности резултата у другом делу студије.

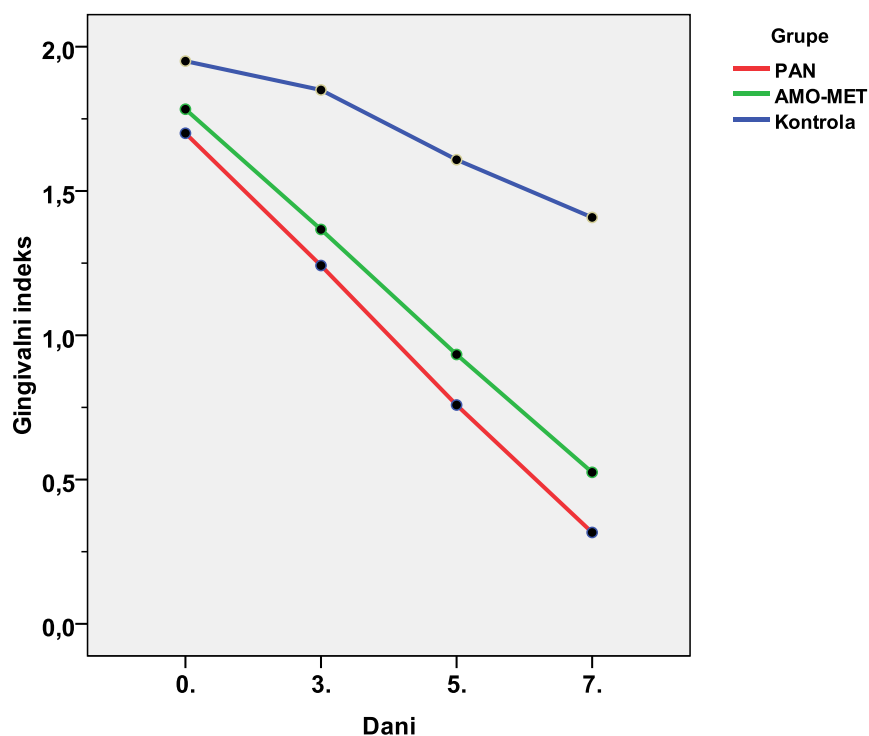
Табела 3.1.1. Вредности гингивалног индекса у групама испитаника

Дани	Средња вредност ± SD (Медијана)		
	Цеф ¹ + механичка обрада	Амо-Мет ² + механичка обрада	Контрола ³ + Механичка обрада
0.	1,700 ± 0,680 (1,625)	1,783 ± 0,618 (1,750)	1,950 ± 0,437 (1,750)
3.	1,241 ± 0,683 (1,250)	1,366 ± 0,632 (1,250)	1,850 ± 0,418 (1,750)
5.	0,758 ± 0,558 (0,625)	0,933 ± 0,545 (0,750)	1,608 ± 0,467 (1,500)
7.	0,316 ± 0,346 (0,250)	0,525 ± 0,427 (0,375)	1,408 ± 0,502 (1,250)

После механичке обраде, болесници прве две групе лечени су следећим антибиотикима: ¹цефиксимом (Цеф) или ²амоксицилин-метронидазолом (Амо-Мет); ³само механичком обрадом (Контрола)

Пад вредности гингивалног индекса током посматраног временског периода приказан је и на Слици 1.

На Слици 1 уочава се континуирани тренд опадања вредности ГИ у свим групама испитаника. Међутим, евидентан је повољнији ефекат у групама испитаника где су после мануелне обраде коришћени антибиотици. Најбољи ефекат постигнут је у групи испитаника лечених цефиксимом..



Слика 1. Временски ток кретања вредности гингивалног индекса у групама испитаника

У табели 3.1.2.(на следећој страни) приказани су резултати поређења вредности ГИ (0. – 7. дан) у свакој групи посебно. Регистроване су статистички високо значајне разлике ($p < 0,001$) између свих временских тачака што у потпуности одговара подацима приказаним у табели 3.1.1. и слици 1.

Табела 3.1.2.. Поређење вредности гингивалног индекса (ГИ) болесника
у односу на дане испитивања

Група	Vilkoksonov test (z вредност, вероватноћа)					
	ГИ (0-3)дан	ГИ (0-5)дан	ГИ (0-7)дан	ГИ (3-5)дан	ГИ (3-7)дан	ГИ (5-7)дан
Контрола ¹	3,20 <i>p</i> <0,001	4,93 <i>p</i> <0,001	4,85 <i>p</i> <0,001	4,61 <i>P</i> <0,001	4,69 <i>p</i> <0,001	4,34 <i>p</i> <0,001
Амо-Мет ²	4,82 <i>p</i> <0,001	4,75 <i>p</i> <0,001	4,82 <i>p</i> <0,001	4,70 <i>P</i> <0,001	4,82 <i>p</i> <0,001	4,89 <i>p</i> <0,001
ЦЕФ ³	4,85 <i>p</i> <0,001	4,82 <i>p</i> <0,001	4,79 <i>p</i> <0,001	4,84 <i>P</i> <0,001	4,80 <i>p</i> <0,001	4,52 <i>p</i> <0,001

¹Контрола-група испитаника обрађена само механички; остале две групе испитаника су после механичке обраде третиране следећим антибиотицима: ²Амо-Мет = амоксицилин-метронидазол; ³ЦЕФ = цефиксим

У табели 3.1.2. дат је приказ значајности разлика ГИ (идентичне временске тачке) између испитиваних група. Због неједнаких почетних вредности ГИ (табела 3), вредности овог параметра 3, 5 и 7 дана прерачунате су као разлике у односу на почетни (0. дан) своје групе и тако трансформисане поређене.

Табела 3.1.3.. Поређење вредности гингивалног индекса (ГИ) испитаника у односу на терапију

Поређење група	Mann-Whitney test (z вредност, вероватноћа)			
	ГИ(0-дан)	ГИ(3дан)	ГИ(5дан)	ГИ(7-дан)
Контрола:Амо-Мет	1,27 <i>n.s.</i>	2,98 <i>p</i> <0,01	4,31 <i>p</i> <0,001	5,34 <i>p</i> <0,001
Контрола:Цеф	1,47 <i>n.s.</i>	3,41 <i>p</i> <0,001	4,89 <i>p</i> <0,001	6,11 <i>p</i> <0,001
Амо-Мет:Цеф	0,37 <i>n.s.</i>	0,66 <i>n.s.</i>	1,26 <i>n.s.</i>	2,05 <i>p</i> <0,05

Идентичан поступак примењен је и у случају других праћених параметара када су поређене ефикасности између група (третмана). Није регистрована статистички

значајна разлика вредности ГИ између група током иницијалног (0.) дана. Групе у којима су коришћени антибиотици испољиле су умерено до статистички високо значајно побољшање ефикасности у односу на контролну групу. Група испитаника лечена са Цеф била је по ефикасности супериорна у односу на групу Амо-Мет ($P < 0,05$).

3.2 Утицај примењене терапије на индекс крварења

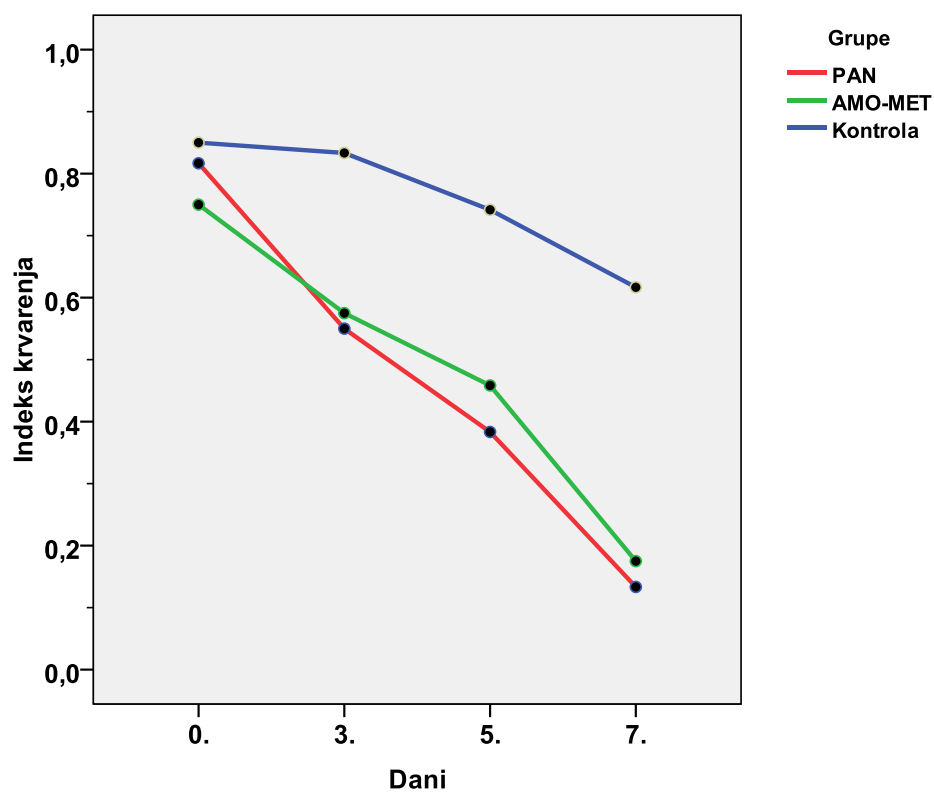
У табели 3.2.1. приказане су средње вредности индекса крварења са стандардним девијацијама и медијанама у све три групе испитаника.

Табела 3.2.1. Вредности индекса крварења по групама испитаника

Дани	Средња вредност \pm SD (Медијана)		
	Цеф ¹ + механичка обрада	Амо-Мет ² + механичка обрада	Контрола ³ + механичка обрада
0.	0,816 \pm 0,404 (0,750)	0,750 \pm 0,254 (0,750)	0,850 \pm 0,140 (0,750)
3.	0,550 \pm 0,355 (0,500)	0,575 \pm 0,287 (0,500)	0,833 \pm 0,165 (0,750)
5.	0,383 \pm 0,481 (0,250)	0,458 \pm 0,473 (0,250)	0,741 \pm 0,249 (0,750)
7.	0,133 \pm 0,182 (0,000)	0,175 \pm 0,209 (0,125)	0,616 \pm 0,260 (0,500)

Третман испитаника: ¹Цеф = механичка обрада + цефиксим; ²Амо-Мет = Амоксицилин + метродиназол; ³Контрола = само механичка обрада

Контролна група третирана само мануелном обрадом имала је нешто веће полазне вредности ИК (0. дан), а почев од 5. дана, веће вредности СД. Ово је било посебно изражено у групама испитаника третираних антибиотцима., што указује на већу варијабилност резултата.



Слика 2. Кретање вредности индекса крварења у групама испитиваних испитаника

На слици 2 уочава се континуирани тренд опадања вредности ИК у свим групама испитаника. Групе третиране антибиотицима визуелно показују идентичан тренд и паралелизам у односу на временску базу (x --оса).

Табела 3.2.2. Поређење вредности индекса крварења (ИК) код испитаника у односу на дане испитивања

Група	Vilkoksonov test(z вредност,вероватноћа)					
	ИК (0-3)дан	ИК (0-5)дан	ИК (0-7)дан	ИК (3-5)дан	ИК (3-7)дан	ИК (5-7)дан
Контрола ¹	1,41 <i>n.s.</i>	3,12 <i>p<0,01</i>	4,46 <i>p<0,001</i>	3,05 <i>p<0,01</i>	4,40 <i>P<0,001</i>	3,87 <i>p<0,001</i>
Амо-Мет ²	4,18 <i>p<0,001</i>	3,96 <i>p<0,001</i>	4,85 <i>p<0,001</i>	3,55 <i>p<0,001</i>	4,89 <i>P<0,001</i>	4,56 <i>p<0,001</i>
Цеф ³	4,17 <i>p<0,001</i>	4,26 <i>p<0,001</i>	4,85 <i>p<0,001</i>	3,65 <i>p<0,001</i>	4,54 <i>P<0,001</i>	4,23 <i>p<0,001</i>

Третман испитаника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³механичка обрада + цефиксим

Из података приказаних у табели 3.2.2. може се сагледати да у контролној групи први статистички значајан пад вредности ИК настаје тек 5-ог. дана. У преостале две групе испитаника значајан ефекат перзистира током целог трајања извођења студије.

Међусобни однос ефикасности три врсте примењене терапије код испитаника приказан је на табели 3.2.3.

Табела 3.2.3.. Поређење међусобних вредности индекса крварења (ИК) код испитаника у односу на врсту терапију

Поређење група	Mann-Whitney test (z вредност ,вероватноћа)			
	ИК(0-дан)	ИК(3-дан)	ИК(5-дан)	ИК(7-дан)
Контрола:Амо-Мет	1,34 <i>n.s.</i>	3,52 <i>p<0,001</i>	3,97 <i>p<0,001</i>	5,40 <i>p<0,001</i>
Контрола:Цеф	0,87 <i>n.s.</i>	3,12 <i>p<0,01</i>	4,52 <i>p<0,001</i>	5,81 <i>p<0,001</i>
Амо-МЕТ:Цеф	0,37 <i>n.s.</i>	0,23 <i>n.s.</i>	0,96 <i>n.s.</i>	0,77 <i>n.s.</i>

Табела 3.2.3. показује да је терапијски ефекат код обе групе испитаника код којих су примењени антибиотици статистички значајно бољи у односу на контролну групу. Између две групе третиране антибиотцима нема статистички значајне разлике ни у једној од поређених временских тачака .

3.3. Утицај примењене терапије на дубину пародонталног џепа

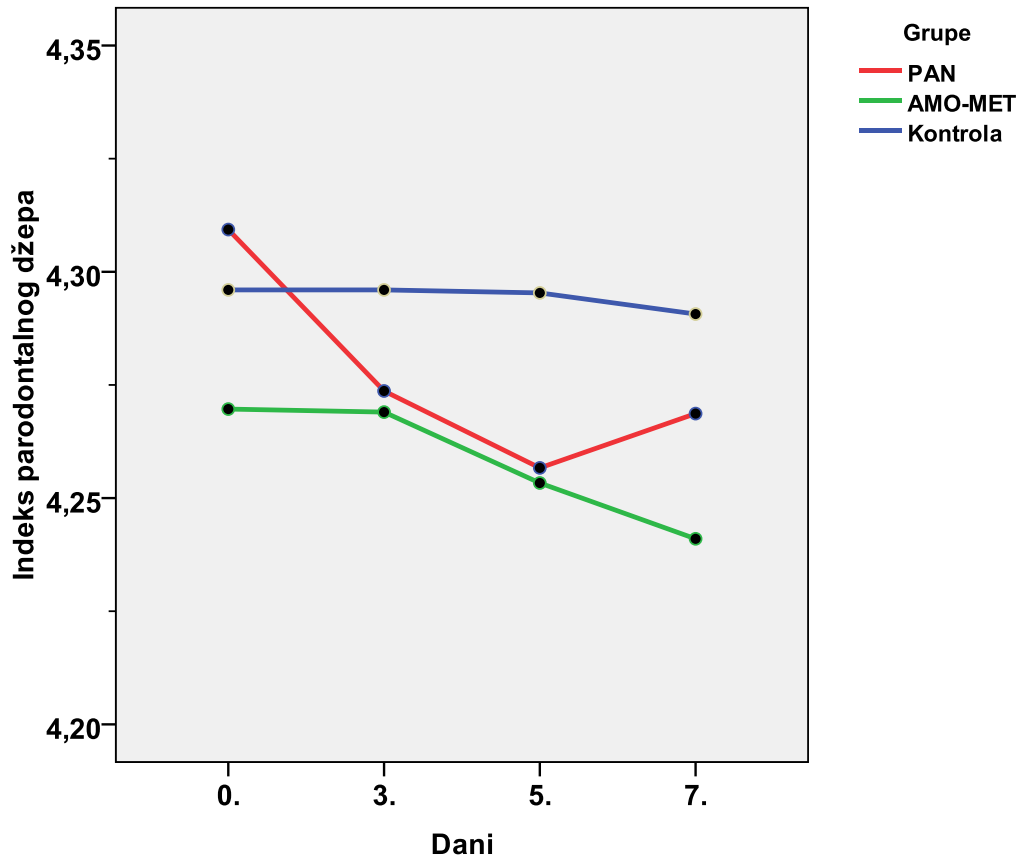
Вредности дубине пародонталног џепа код испитаника у односу на врсту терапије приказане су на табели 3.3.1.

Табела 3.3.1. Вредности индекса пародонталног џепа по групама испитаника

Дани	Средња вредност± SD (Медијана)		
	Цеф ³⁺ механичка обрада	Амо-Мет ²⁺ механичка обрада	Контрола ¹⁺ механичка обрада
0.	4,309 ± 0,125 (4,280)	4,269 ± 0,162 (4,270)	4,296 ± 0,179 (4,260)
3.	4,273 ± 0,120 (4,265)	4,269 ± 0,149 (4,260)	4,296 ± 0,179 (4,260)
5.	4,256 ± 0,117 (4,245)	4,253 ± 0,152 (4,240)	4,295 ± 0,179 (4,260)
7.	4,268 ± 0,175 (4,250)	4,241 ± 0,153 (4,230)	4,290 ± 0,174 (4,250)

Третман болесника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = механичка обрада + цефиксим

Табела 3.3.1. показује да су просечне вредности дубине пародонталног џепа и други дескриптивни параметри у све три групе испитаника веома уједначени и хомогени. Регистрована је изузетно мала варијабилност података (табела 3.3.1.), независно од дана испитивања.



Слика 3. Кретање вредности дубине пародонталног џепа по групама испитаника

Слика 3 приказује континуирани тренд опадања вредности дубине пародонталног џепа у групи испитаника лечених са Амо-Мет а, са изузетком седмог дана, то опадање присутно је и у групи испитаника лечених са цефиксимом (ПАН). У контролној групи испитаника, праћени параметар има нешто ниже вредности тек 7. дана .

Табела 3.3.2. Поређење вредности дубине пародонталног џепа (ДПЦ) испитаника у односу на посматране дане терапије

Групе	Vilkoksonov test (z вредност, вероватноћа)					
	ДПЦ (0-3)дан	ДПЦ (0-5)дан	ДПЦ (0-7)дан	ДПЦ (3-5)дан	ДПЦ (3-7)дан	ДПЦ 5-7)дан
Контрола ¹	0,00 <i>n.s.</i>	1,41 <i>n.s.</i>	3,38 <i>p<0,001</i>	1,41 <i>n.s.</i>	3,38 <i>p<0,001</i>	3,11 <i>p<0,01</i>
Амо-Мет ²	2,76 <i>P<0,01</i>	4,20 <i>p<0,001</i>	4,19 <i>p<0,001</i>	4,51 <i>p<0,001</i>	4,87 <i>p<0,001</i>	4,34 <i>p<0,001</i>
Цеф ³	4,78 <i>P<0,001</i>	4,82 <i>p<0,001</i>	4,18 <i>p<0,001</i>	4,70 <i>p<0,001</i>	4,10 <i>p<0,001</i>	3,64 <i>p<0,001</i>

Третман болесника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = механичка обрада + цефиксим

Потврда описа везаних за слику 3 дата је статистичком анализом, и у табели 3.3.1.. У обе групе испитаника третираних антибиотицима нађене су статистички значајне разлике између свих периода мерења , а у контролној групи само спорадично.

Резултати статистичке анализе поређења вредности дубине пародонталног џепа код испитаника у односу на временски ток терапије дат је у табели 3.3.3.

Табела 3.3.3. Поређење међусобне вредности дубине пародонталног џепа (ДПЦ) код испитаника у односу на време терапије

Поређење група	Mann-Whitney test (z вредност, вероватноћа)			
	ДПЦ (0-дан)	ДПЦ (3-дан)	ДПЦ (5-дан)	ДПЦ (7-дан)
Контрола:Амо-Мет	0,42 <i>n.s.</i>	0,61 <i>n.s.</i>	1,02 <i>n.s.</i>	1,20 <i>n.s.</i>
Контрола:Цеф	0,79 <i>n.s.</i>	0,17 <i>n.s.</i>	0,51 <i>n.s.</i>	0,41 <i>n.s.</i>
Амо-МЕТ:Цеф	1,12 <i>n.s.</i>	0,33 <i>n.s.</i>	0,26 <i>n.s.</i>	0,48 <i>n.s.</i>

Анализом није утврђена статистички значајна разлика између вредности дубине пародонталног џепа три испитиване групе испитаника .

Обзиром да је НПЕ (ниво епителног припоја) један од значајних клиничких параметара за процену тежине пародонтопатије као и клиничког одговора на разне врсте третмана то је његово израчунавање извршено само за завршетак терапије ,односно за седми дан јер су ефекти терапије код свих испитиваних параметара тад и били највећи.Добијени резултати показују да су вредности НПЕ са почетних 3,607 седмог дана били смањени на 3,389 што указује да није дошло до статистичког а ни клиничког побољшања овог параметра у односу на примењену терапију.Наведени резултати слични су резултатима дубине пародонталних џепова табела 3.3.1.

3.4. Утицај примењене терапије на степен лабављења зуба

Основни дескриптивни параметри степена лабављења зуба у односу на временски ток терапије у све три групе испитаних болесника приказани су у табели 3.4.1.

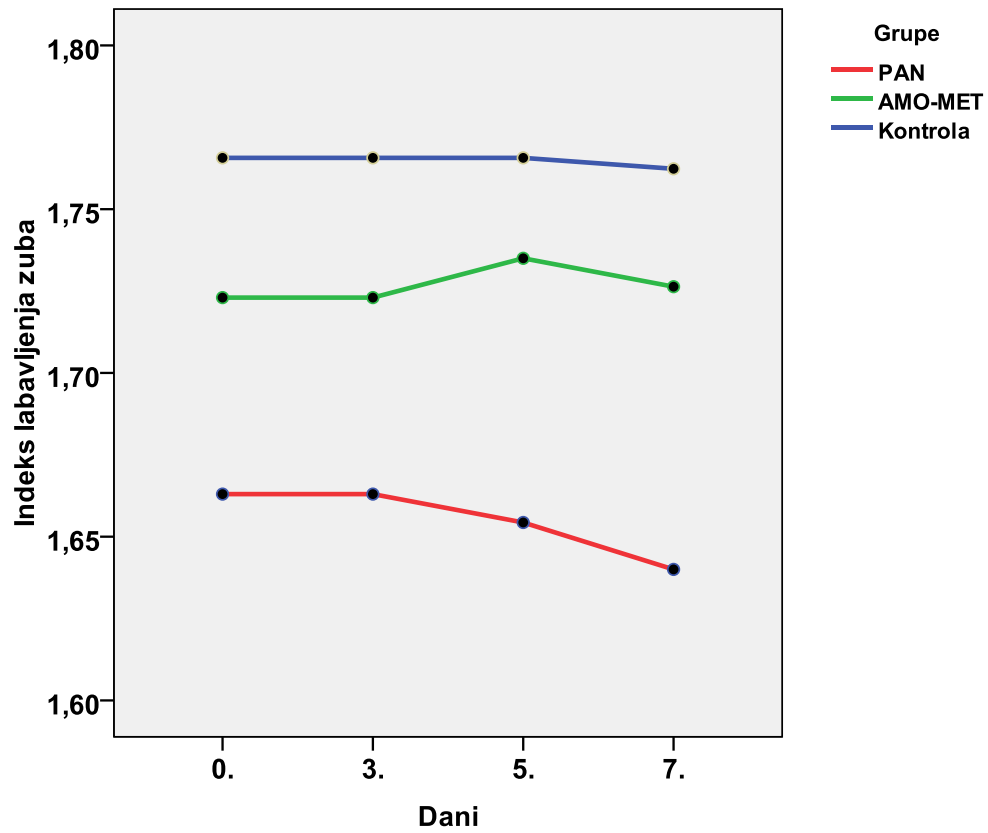
Табела 3.4.1. Вредности степена лабављења зуба у групама испитаника у односу на временски ток терапије

Дани	Средња вредност± SD (Медијана)		
	Цеф ³ + механичка обрада	Амо-Мет ² + механичка обрада	Контрола ¹ + механичка обрада
0.	1,663 ± 0,132 (1,660)	1,723 ± 0,152 (1,765)	1,765 ± 0,144 (1,765)
3.	1,663 ± 0,132 (1,660)	1,723 ± 0,152 (1,765)	1,765 ± 0,144 (1,765)
5.	1,654 ± 0,135 (1,655)	1,735 ± 0,153 (1,780)	1,765 ± 0,144 (1,765)
7.	1,640 ± 0,140 (1,645)	1,726 ± 0,155 (1,770)	1,762 ± 0,147 (1,765)

Третман болесника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = механичка обрада + цефиксим

У табели 3.4.1. уочава се мала варијабилност података у све три групе испитаника у односу на временски ток терапије (СД мања од 10% средњих вредности), независно од дана испитивања.

Резултати дати у табели 3.4.1. приказани су и графички на слици 4.



Слика 4. Кретање вредности индекса лабављења зуба у групама испитаника

Слика 4 показује да се тренд снижења вредности степена лабављења зуба уочава само у групи Цеф (ПАН) после три. дана.

У Табели 3.4.2. приказани су резултати упоредних вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) у односу на временски ток терапије.

Табела 3.4.2. Поређење вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) код испитаника у односу на временски ток терапије

Група	Vilkoksonov test (z вредност,вероватноћа)					
	ЛЗ (0-3)дан	ЛЗ (0-5)дан	ЛЗ (0-7)дан	ЛЗ (3-5)дан	ЛЗ (3-7)дан	ЛЗ (5-7)дан
Контрола¹	0,00 <i>n.s.</i>	0,00 <i>n.s.</i>	2,23 <i>p<0,05</i>	0,00 <i>n.s.</i>	2,23 <i>P<0,05</i>	2,23 <i>p<0,05</i>
Амо-Мет²	0,00 <i>n.s.</i>	0,70 <i>n.s.</i>	3,00 <i>p<0,01</i>	0,70 <i>n.s.</i>	3,00 <i>P<0,01</i>	3,77 <i>p<0,001</i>
Цеф³	0,00 <i>n.s.</i>	3,83 <i>p<0,001</i>	4,57 <i>p<0,001</i>	3,83 <i>p<0,001</i>	4,57 <i>P<0,001</i>	4,06 <i>p<0,001</i>

Третман испитаника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = механичка обрада + цефиксим

Табела 3.4.2. показује значајан пад вредности степена лабављења зуба (у односу на 0. дан) у групи Цеф од петог дана. У другим групама региструју се само изоловани случајеви значајности који (као у случају Амо-Мет групе) говоре о неефикасности примењеног третмана .

Међусобна статистичка значајност за степен лабављења зуба код три врсте промењене терапије приказана је на табели 3.4.3..

Табела 3.4.3.. Поређење вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) код испитаника у односу на временски ток терапије

Поређење група	Mann-Whitney test (z вредност,вероватноћа)			
	ЛЗ0	ЛЗ3	ЛЗ5	ЛЗ7
Контрола: Амо-Мет	1,03 <i>n.s.</i>	1,03 <i>n.s.</i>	0,71 <i>n.s.</i>	0,89 <i>n.s.</i>
Контрола: Цеф	2,79 <i>p<0,01</i>	2,79 <i>p<0,01</i>	2,96 <i>p<0,01</i>	3,21 <i>p<0,01</i>
АМО-МЕТ: Цеф	1,51 <i>n.s.</i>	1,51 <i>n.s.</i>	2,04 <i>p<0,05</i>	2,13 <i>p<0,05</i>

Табела 3.4.3. показује да је група Цеф испољила уједначено бољи ефекат од контролне групе почев од трећег дана, а значајно бољи ефект од Амо-Мет групе болесника почев од петог. дана терапије ($P < 0,05$).

Бољи увид у клиничку ефикасност испитиваних параметара код испитаника са пародонтопатијом код параметара приказаних у табелама). (3.1.1.) , (3.2.1.), (3.3.1.) и (3.4.1.) може се добити када се резултати свих тих параметара прикажу збирно (табела 3.4.2.а. на следећој страни). На тај начин је упоредно и на једном месту приказана клиничка ефикасност сва три примењена начина лечења: само мануелна обрада и та обрада у комбинацији са примењеним антибиотицима. При томе, мануелна обрада је за сва четири посматрана клиничка параметра као контрола означен бројком 1, а остале две групе које су после нехируршког третмана примале антибиотике означаване су релативним бројкама у односу на контролу. Израчунавања су вршена тако што је за сваки посматрани параметар, нпр. за гингивални индекс приказана бројка (у овом случају 1.408) дељена са бројкама за Амо-Мет (у овом случају 0.525) и цефиксим (0.316). На тај начин су добијене одговарајуће бројке од 2.80 (за Амо-Мет) и 4.66 за Цеф. Осносно, за толико пута су та два начина терапије били ефикаснији од контролне групе означене са 1.

Табела 3.4.4. Збирне вредности четири испитивана клиничка параметра код испитаника са пародонтопатијом по завршетку терапије (седми дан)

Параметар* (Бр Табеле)	Контрола ¹	Амо-Мет ²	Цеф ³	Релативни фактор увећања		
				Контрола	Амо-Мет	Цеф
1. ГИ (Т 3)	1.408	0.525	0.316	1	2.80	4.66
2. ИК (Т 7)	0.616	0.175	0.133	1	4.34	4.63
3 ДПЦ (Т 10)	4.295	4.241	4.268	1	1.01	1.00
4. ЛЗ (Т 13)	1.762	1.726	1.640	1	1.02	1.07
Средња вредност	2.019	1.666	1.589	1	2.29	2.69

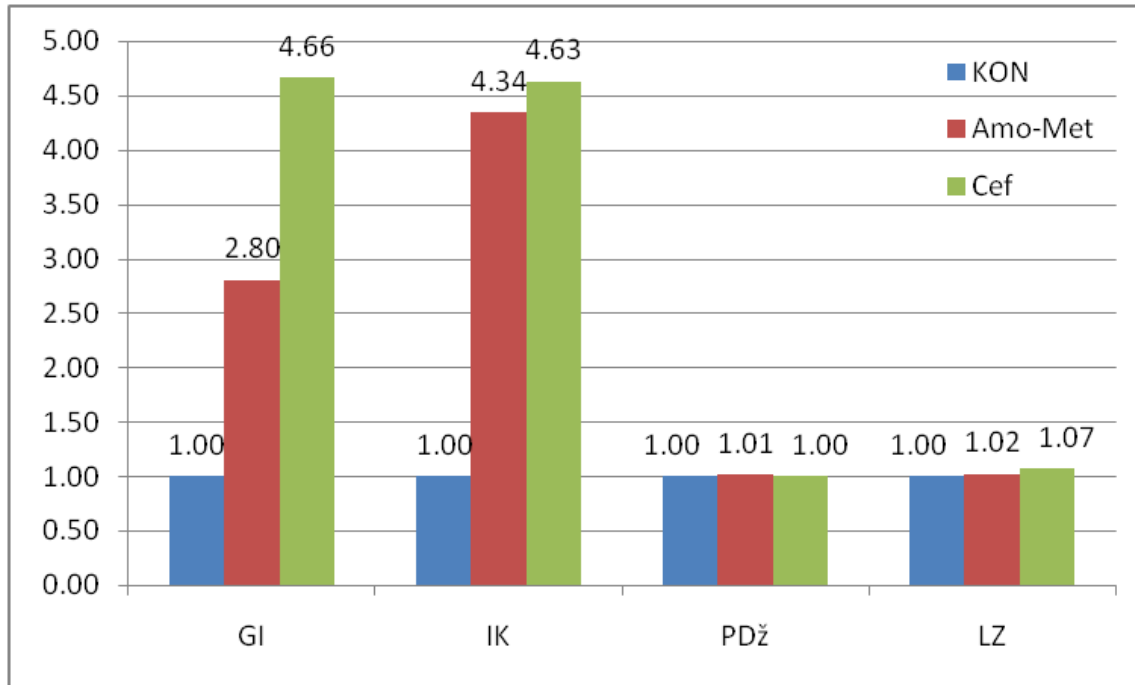
*ГИ = гингивални индекс; ИК = индекс крварења; ДПЦ = дубина пародонталног џепа; ЛЗ = лабављење зуба

Третман испитаника: ¹Контрола = само механичка обрада; ²Амо-Мет = механичка обрада + Амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = механичка обрада +

Табела 3.4.4. показује да се резултати испитивања клиничких параметара код испитаника са пародонтопатијом и примене антибиотика у односу на само мануелну обраду могу поделити у две сасвим одвојене групе. У прву групу спадају гингивални индекс и индекс крварења код којих су комбинација Амо-Мет а цефиксим били 2.80 и 4.34, односно 4.66 и 4.63 пута ефикаснији у односу на контролну групу која је третирана само мануелно.

И обратно, обе те врсте лечења као додатка мануелном третману биле су практично исто ефикасне као и сам мануелни захват. У прилог томе говоре фактори увећања који су се кретали од 1.00 за цефиксим и дубину пародонталног џепа, до само 1.07 за цефиксим и лабављење зуба. Ефикасност комбинације Амо-Мет се кретала између наведених вредности, износећи само 1.01 (за дубину парододонталног џепа), односно 1.02 за степен лабављења зуба у односу на контролну групу.

Ради боље прегледности, подаци из табеле 3.4.4. приказани су и графички на слици 4а.



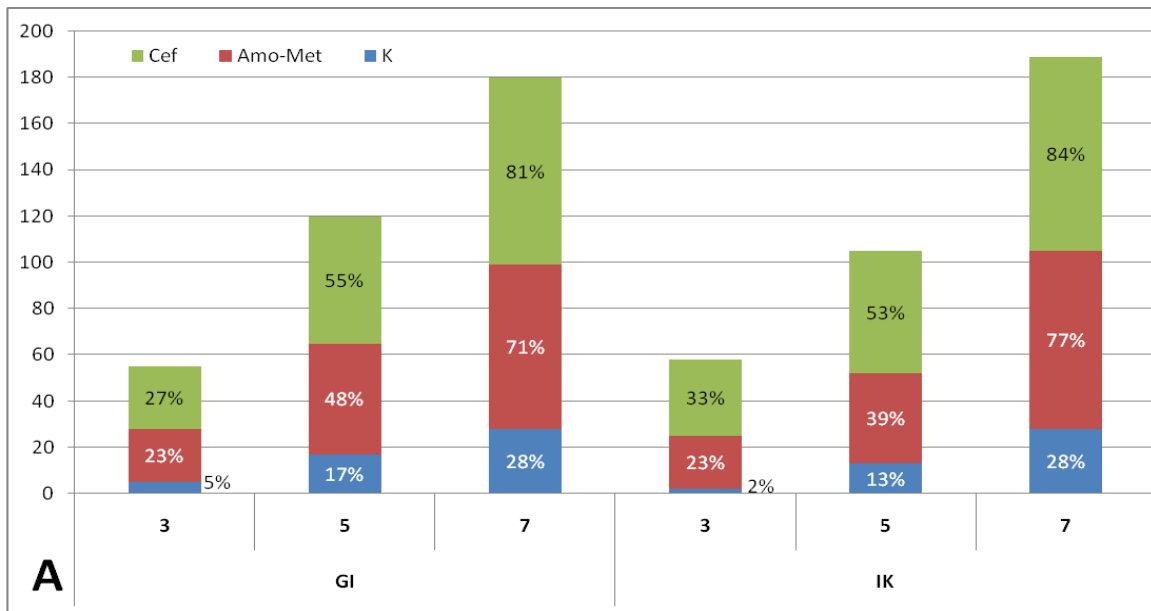
*ГИ = гингивални индекс; ИК = индекс крварења; ПЦ = пародонтални џеп; ЛЗ = лабављење зуба

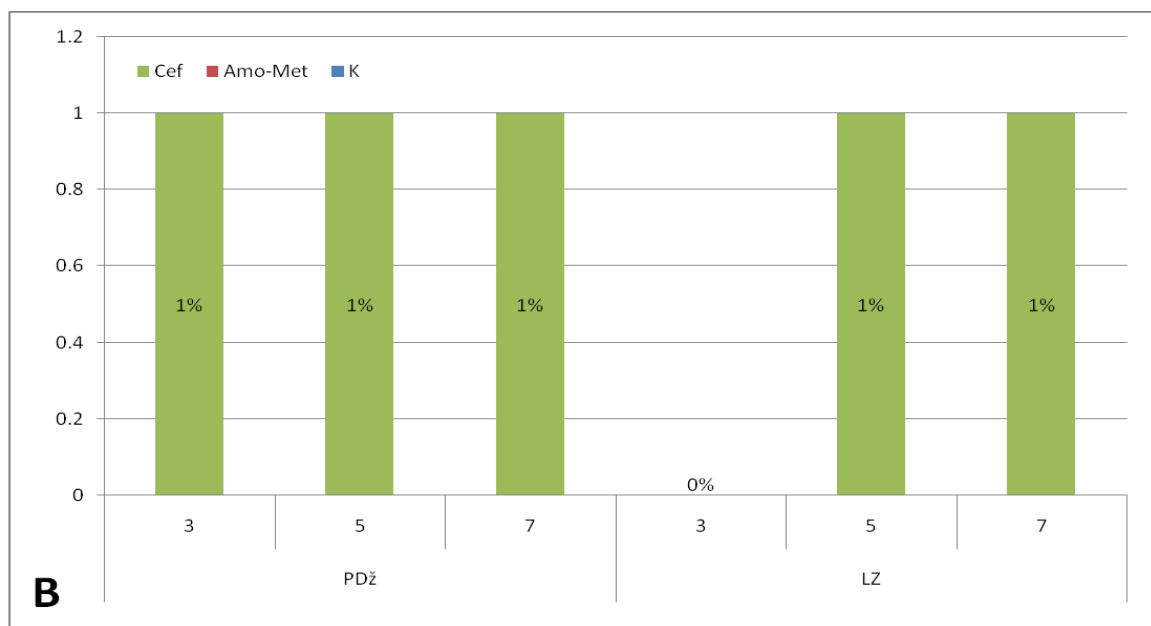
Слика 4а. Графички приказ збирних вредности четири испитивана клиничка параметра код болесника са пародонтопатијом по завршетку терапије (седми дан) према подацима табеле 3.4.4.

Слика 4а на визуелан начин показује изразите разлике терапијских ефеката примењених антибиотика после мануелне обраде у односу на саму ту обраду (контрола) код испитаника са хроничном пародонтопатијом.

Наиме, терапијски ефекти примењених антибиотика су код гингивалног индекса и индекса крварења били вишеструко и значајно већи у односу на контролну групу. И обратно, њихов терапијски ефекат код испитаника где је мерена дубина пародонталних џепова и лабављење зуба је потпуно изостао. Односно, тај ефекат њихове додатне примене уопште се није разликовао од ефекта код контролне групе испитаника лечене само мануелном обрадом.

Увид у релативне међусобне односе временског тока побољшања клиничких параметара код испитаника са хроничном пародонталном инфекцијом према резултатима табела (3.1,1.), (3.2.1.) , (3.3.1.) и (3.4.1) приказан је на слици 4б. Израчунавање је вршено тако што су апсолутне вредности за дан 0 приказане као 0%, а затим су на основу тога израчунаване вредности побољшања за сваки од наведених дана контролних прегледа испитаника, и то за сваки клинички параметар појединачно.





ГИ = гингивални индекс; ИК = Индекс крварења; ДПЦ = Дубина пародонталног цепа; ЛЗ = лабављење зуба; Третман: К = контрола; Амо-Мет = амоксицилин + метронидазол; Цеф = цефиксим

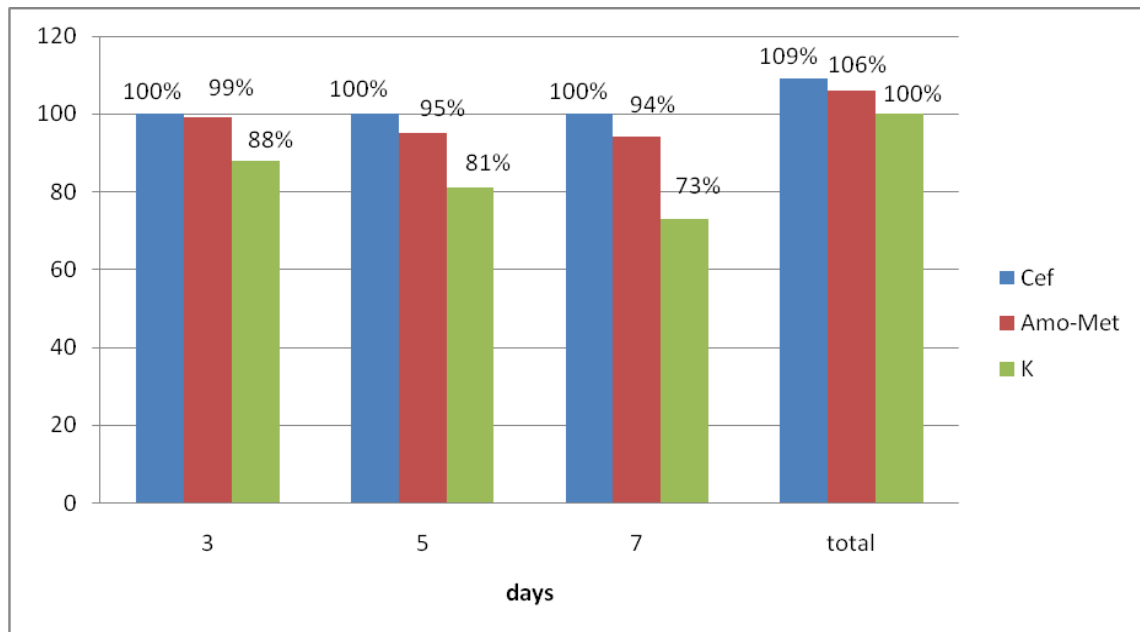
Слика 46 А и В. Збирни приказ временског тока терапијске ефикасности третмана испитаника са пародонталном инфекцијом (дани 3, 5 и 7) за четири посматрана индекса: гингивални и индекс крварења (А) и дубине пародонталног цепа и лабављење зуба (В) од почетка терапије у односу на дан 0 приказан као 0%.

Слика 46А показује да је најспорије побољшање регистровано у контролној групи испитаника код којих је вршена само мануелна обрада (5% до 28% и од 2% до 28% за ГИ и ИК), а најбрже и уједно највеће побољшање код групе испитаника који су адјувантно лечени цефиксимом (од 27% до 81% и од 33% до 84% за наведене индексе). Ефекат побољшања код групе испитаника са адјувантном применом комбинације Амо-Мет за то време кретао се између наведених вредности за остале две групе.

Насупрот тим добрим резултатима приказаним на слици 46А, слика 46В показује да су код оваквог начина израчунавања релативних вредности код дубине ДПЦ и ЛЗ, сва три начина третмана били практички потпуно неефикасни. Наиме, ту су се

овако изражене вредности кретале од 1% побољшања за групу испитаника адјувантно третираних цефиксимом, до 0% за остале две групе испитаника.

Извршена је и још једна додатна анализа резултата временског односа међусобне ефикасности, али сада за сва четири клиничка параметра и за сва три начина лечењ испитаника са пародонталном инфекцијом. Ти резултати приказани су на слици 4ц, али тако да су у дане 3, 5 и 7 приказани у односу на цефиксим као 100%, а код збирних резултата за сва четирииндекса и за све дане праћења испитаника у односу на контролну групу као 100%.



Слика 4ц. Збирни приказ временског тока међусобне седмодневне терапијске ефикасности механичке обраде и примене антибиотика код испитаника са пародонтопатијом за сва четири клиничка параметра према резултатима табела

(3.1.1.) , (3.2.1.),)3.3.1.) и (3.4.1.) у односу на цефиксим приказан као 100% и збирни приказ обједињених података за сва четири параметра у односу на контролну групу приказану као 100% (total))

Слика 4ц показује да је код групе испитаника лечених адјувантном применом цефиксима долазило до нешто већег релативног побољшања у односу на остале две групе болесника. Међутим, збирне вредности за сва четири клиничка параметра и за сва три дана контролних прегледа (3, 5 и7) приказане у односу на контролну групу као 100%, показују да је код групе испитаника лечене цефтриаксоном ефекат био бољи само за 9%, а код оне лечене комбинацијом Амо-Мет само за 6% у односу на контролну групу испитаника лечену смо мануелном обрадом..

3.5 Статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата

Делимична нехомогеност резултата када су у питању сви праћени клинички параметри, наметнула је потребу провере поузданости (усаглашености) испитиваних параметара тј. одговор на питање да ли сви они на конзистентан начин мерили појаву која је клинички праћена.

За ову процену изабрани су појединачни резултати седмог. дана студије будући да је тог дана постигнут максимални ефекат терапије. За ову проверу изабран је метод одређивања Chrombach коефицијента alpha. Код малог броја праћених параметара (у нашем случају 4), вредност Kronbah alfa мора бити већа од 0,5 (идеално >0,7).

Табела 3.5.1. Провера поузданости праћених параметара

Клинички параметри	Chrombach alpha
Гингивални индекс	0,634
Индекс крварења	
Дубина пародонталног џепа	
Степен лабављења зуба	

На основу добијене вредности Chrombach alpha (0,634; табела 3.4.3.) може се потврдити да изабрани клинички параметри на коректан и усаглашен начин описују (региструју) проблем који се испитује.

Додатне анализе провере поузданости резултата у односу на сва четири испитивана клиничка параметра приказане су на табели 3.5.2.

Табела 3.5.2.. Додатне анализе провере поузданости испитиваних клиничких параметара

Клинички параметри	Коригована укупна корелација*	Kronbah alfa (када се искључи параметар)
Гингивални индекс	0,856	0,291
Индекс крварења	0,911	0,239
Дубина пародонталног џепа	0,065	0,716
Степен лабављења зуба	0,335	0,647

* мора бити већа од 0,3.

На основу вредности кориговане укупне корелације (0,065) стиче се утисак да дубина пародонталног џепа нема потребну „унутрашњу“ сагласност са другим коришћеним клиничким показатељима. Даљња потврда овог става лежи и у чињеници да би се уклањањем ове ставке повећала и вредност Chrombach alpha, и то са садашњих 0.634 на идеалних 0,716.

3.6. Врста бактерија изолованих код испитаника са хроничном пародонтопатијом и њихова осетљивост на примењене антибиотике

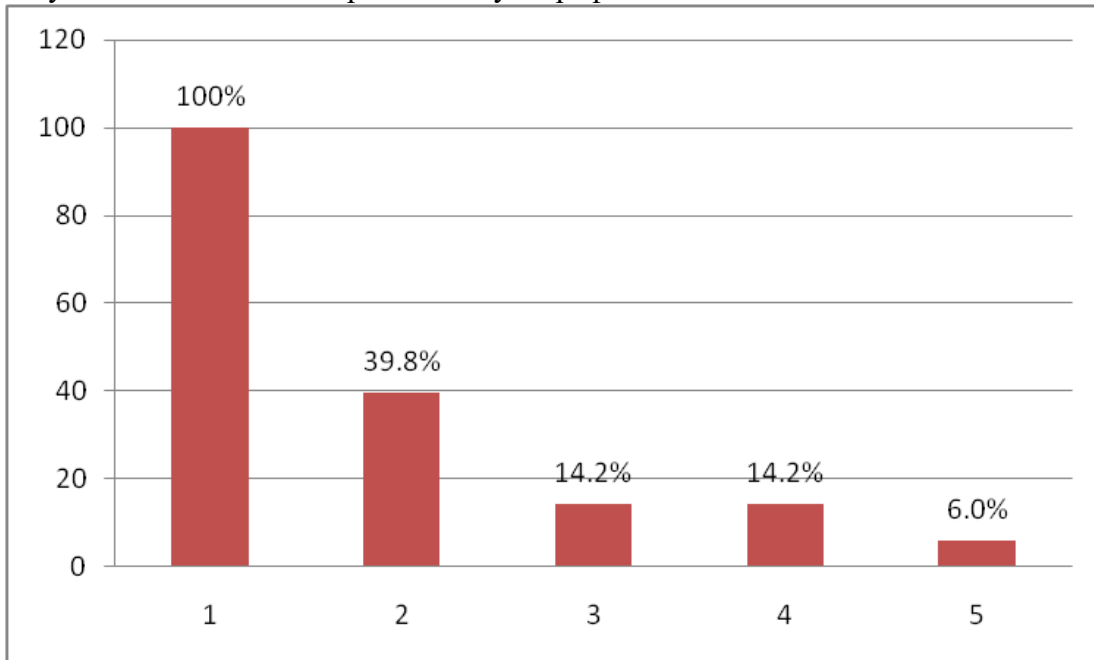
У табели 3.6.1. приказани су укупан број и врсте изолованих бактерија у свих 90 испитаника укључених у испитивање.

Табела 3.6.1. Приказ укупног броја и врста изолованих бактерија у свих 90 испитаника укључених у испитивање

Ред.број.	Бактерије	Број	%
1.	<i>Streptococcus viridans</i>	83	41,5
2.	Gram + anaerobne koke	33	16,5
3.	<i>Peptostreptococcus</i>	3	1,5
4.	<i>Actinomyces meyeri</i>	12	6,0
5.	<i>Actinomices neaslundi</i>	12	6,0
6.	<i>Veillonella</i>	16	8,0
7.	Gram – anaerobni bacili	12	6,0
8.	<i>Clostridium baratii</i>	3	1,5
9.	<i>Clostridium ramosum</i>	3	1,5
10.	Gram + anaerobni bacili	12	6,0
11.	Gram – anaerobne koke	5	2,5
12.	<i>Parvinomonas micra</i>	3	1,5
13.	<i>Staphilococcus aureus</i>	3	1,5
Укупно		200	100,0

Табела 3.6.1. показује да је у односу на укупан број испитаника укључених у испитивање, *Streptococcus viridans* био далеко најчешће заступљен, и то са 41.5%. Следе затим по учесталости Грам + анаеробне коке са 16.5%, Све остале врсте бактерија биле су заступљене у далеко мањој мери.

Резултати Табеле 3.6.1. приказани су и графички на слици 5.



Слика 5. Укупан број врста изолованих бактерија код испитаника све три групе са пародонтопатијом (n = 90) у односу на *Streptococcus viridans* приказан као 100% према подацима табеле 18.

1. Streptococcus viridans

2. G+ anaerobne koke

3. G- anaerobni bacili

4. G+ anaerobni bacili

5. G- anaerobne koke

Слика 5 на очигледан начин приказује резултате Табеле 18 и указује на доминацију *Streptococcus viridans* и G+ анаеробних кока у бактеријској флори изолованој код болесника са пародонтопатијом.

Међусобни однос стриктно анаеробних Грам-позитивних бактерија код испитаника са пародонтопатијом приказан је на табели 3.6.2.

Табела 3.6.2. Приказ изолованих стриктно анаеробних Грам-позитивних бактерија код испитаника са хроничном пародонтопатијом

Ред.број	Бактерије	Број	%
1.	Gram + anaerobni bacili	12	14,8
2.	Gram + anaerobne koke	33	40,7
3.	<i>Peptostreptococcus</i>	3	3,7
4.	<i>Actinomyces meyeri</i>	12	14,8
5.	<i>Actinomyces neaslundi</i>	12	14,8
6.	<i>Clostridium ramosum</i>	3	3,7
7.	<i>Clostridium baratii</i>	3	3,7
8.	<i>Parvinomonas micra</i>	3	3,7
Укупно		81	100,0

Табела 3.6.2. показује да код стриктно Грам-позитивних анаеробних бактерија, у односу на број узорака код 90 испитаника све три групе доминирају Грам позитивне анаеробне коке (36,7%), а затим са идентичним учешћем Грам-позитивни анаеробни бацили *Actinomyces meyeri* и *Actinomyces neaslundisa* по 13.3%.

У табели 3.6.3. приказани су број и врста стриктно анаеробних Грам негативних бактерија.

Табела 3.6.3. Приказ изолованих стриктно анаеробних Грам негативних бактерија

Бактерије	Број	%
Gram - anaerobne коке	5	15,2
<i>Veillonella</i>	16	48,5
Gram - anaerobni bacili	12	36,3
Укупно	33	100,0

Табела 3.6.3. показује да је у односу на број испитаника, *Veillonella* са 48.5% била најзаступљенија бактерија, а да затим следе Грам-негативни анаеробни бацили са 36.3% заступљености..

Подаци о заступљености факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија код болесника са пародонтопатијом приказани су на табели 3.6.4.

Табела 3.6.4. Заступљеност изолованих факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија

Бактерије	Број	%
<i>Streptococcus viridans</i>	83	96,5
<i>Staphilococcus aureus</i>	3	3,5
Укупно	86	100,0

Табела 3.6.4. показује да код факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија са 96.5% заступљености апсолутно доминира *Streptococcus viridans*. Остали подаци о заступљености овог типа бактетије коментарисани су у тексту испод табеле 17.

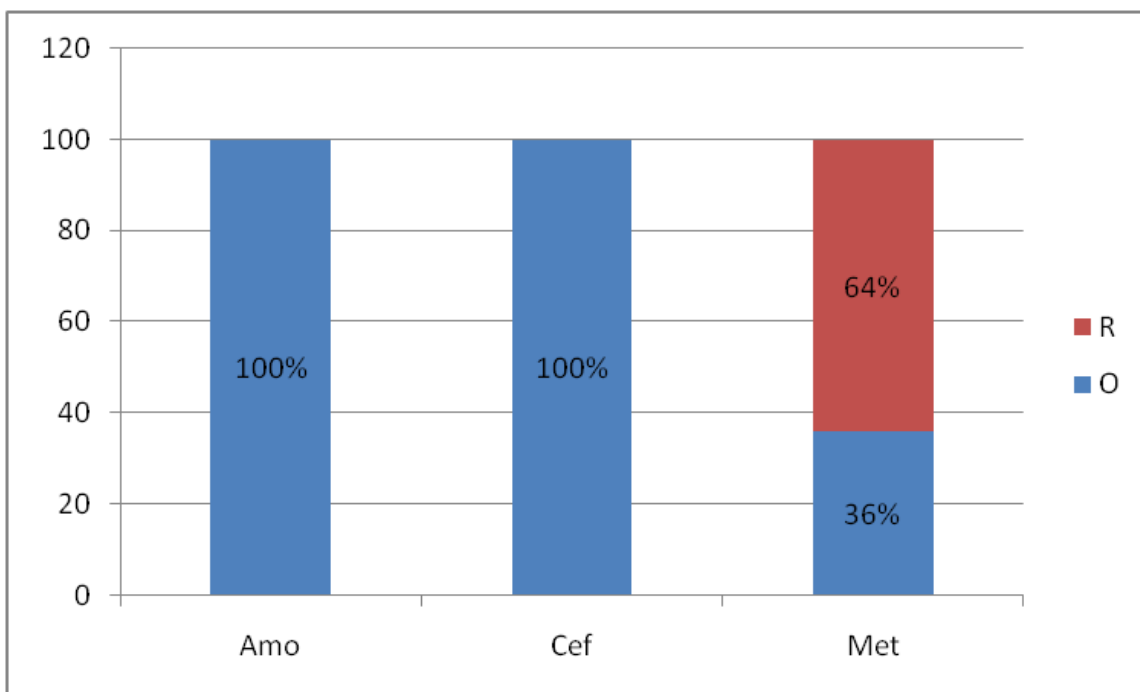
У табели 3.6.5. приказани су резултати осетљивости, односно резистенције испитиваних врста бактерија на примењене антибиотике код све три групе испитаника са хроничном пародонтопатијом..

Табела 3.6.5. Приказ осетљивости (О) и резистенције (Р) изолованих бактерија на испитиване антибиотике*

Бактерије	Цефиксим		Амоксицилин		Метронидазол	
	О	Р	О	Р	О	Р
<i>Peptostreptococcus</i>	3	0	3	0	3	0
<i>Actinomyces meyeri</i>	12	0	12	0	0	12
<i>Actinomyces neaslundi</i>	12	0	12	0	0	12
<i>Veillonella</i>	16	0	16	0	16	0
Gram – anaerobni bacilli	12	0	12	0	12	0
<i>Clostridium ramosum</i>	3	0	3	0	0	3
<i>Clostridium baratii</i>	3	0	3	0	0	3
Gram + anaerobne koke	33	0	33	0	0	33
Gram – anaerobne koke	5	0	5	0	5	0
UKUPNO	99	0	99	0	36	63
Поређење антибиотика (x ² test)	Цефиксим: Амоксицилин(n.s.) Цефиксим: Метронидазол(x ² = 89,49; p<0,001) Амоксицилин: Метронидазол(x ² = 89,49; p<0,001)					

*осенчена поља указују на присутну резистенцију

Табела 3.6.5. показује да је применом x² теста утврђена статистички високо значајна појава резистенције бактерија на метронидазол. Сагледавајући претходно изнете класификације бактерија (табеле 17, 18, 19 и 20), може се закључити да је резистенција потврђена искључиво код стриктно анаеробних Грам позитивних бактерија.



Слика 6. Осетљивост (O) и резистенција (R) бактеријских врста – узрочника пародонтопатије на примењене антибиотике код испитаника све три групе (n = 90) према подацима Табеле 3.6.5.

Слика 6 на илустративан начин показује да су све испитиване врсте бактерија биле осетљиве на амоксицилин и цефиксим, док је само једна трећина била осетљива на метронидазол, а две трећине резистентно на тај антибиотик.

4. ДИСКУСИЈА

Резултати у оквиру ових истраживања показују да су комбинација амоксицилина и метронидазола код једне, и цефиксима код друге групе испитаника са пародонталном инфекцијом статистички високо значајно побољшале ефикасност претходног мануелног третмана у односу на трећу групу испитаника третирану само мануелно. Истовремено, све врсте бактерија изоловане из пародонталног цепа биле су осетљиве *in vitro* на амоксицилин и цефиксим, док је две трећине било резистентно на метронидазол.

Ради боље прегледности, дискусија је подељена на следеће целине: (1) терапијска ефикасност каузалне терапије; (2) терапијска ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола; (3) терапијска ефикасност цефиксима; (4) упоредна ефикасност мануелног третмана и додатне примене антибиотика, и (5) осетљивост и резистенција узрочника пародонталне инфекције на примењене антибиотике

4.1 Терапијска ефикасност каузалне терапије

Данас у свету постоји висок степен сагласности о етиопатогенези, клиничкој слици и терапији пародонталне инфекције (Dimitrijevic i sar.,2010; Lindhe et al., 2010). Њена учесталост у свету (Andre et al., 2014; Bruce et a., 2005) па и код нас (Dimitrijevic i sar.,2010) релативно је доста распрострањена, укључујући и децу. При томе, пародонтопатија је један од главних узрочника губитка зуба (Herrera et al., 2000; Poul et al.,2005).

У сваком случају, пародонтална инфекција почиње упалом у чијем наставку кључну улогу играју простагландини и цитокини из групе интерлеукина, док се у последње време значајна улога преписује и повећаном нивоу имуноглобулина које производе плазма ћелије. Сви ти медијатори упале су у позитивној корелацији са деструкцијом пародонталних ткива (Johnoson et al.,2004, Teresa et al., 2014,)

У даљем току прогресије обољења долази до крварења, појаве пародонталног џепа и лабављења зуба, а у случају нелечења и до њиховог испадања.

Основни начин лечења пародонтопатије изазване инфекцијом је више од једног века мануелна обрада, што се задржало и до данас. И у склопу ових истраживања, тај начин лечења био је основни, стим што је једна група болесника у току седам дана била праћена само после тог начина лечења, док су друге две групе додатно лечене антибиотицима. Клиничка слика пре и после лечења регистрована је мерењем гингивалног индекса, индекса крварења гингиве, дубине пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба. Сви ти клинички параметри су пре почетка терапије били значајно повећани. (Predin i sar., 2014).

Добијени резултати показују да је механичка обрада била ефикасна у побољшању гингивалног индекса и индекса крварења (табеле 3.1.1 и 3.2.1). То побољшање уочено је већ после трећег дана од почетка третмана, а затим се значајно повећало петог и седмог дана лечења (слика 4б). И остала три клиничка параметра (дубине пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба,) мануелна обрада била је такође ефикасна, али је статистичку значајност достигла тек седмог дана од почетка терапије (табеле 3.3.2 и 3.4.2), осим у случају НПЕ где резултати нису били статистички значајни.

Ови резултати у складу и са налазима других аутора у свету. Тако су нпр. Mosoto и sar. (2009) код болесника са пародонталном инфекцијом применили механички дебридман и установили да је овакав начин терапије довео до значајног побољшања боје гингиве, сондираног крварења, дубине пародонталног џепа, као и до смањења броја бактерија. На основу ових резултата аутори сматрају да темељна мануелна обрада представља ефикасан начин лечења пародонталне инфекције.

У прилог ефикасности оваквог начина третмана говоре подаци Reuvert-a et al. (1990) који су на релативно великом броју болесника (n =140) са пародонталном

инфекцијом показали да је дошло до клиничког побољшања свих ових параметра. Истовремено, наведени аутори сматрају да се оваква ефикасност може постићи само уз велики напор и одговорност и терапеута и пацијента, при чему се такво побољшање може одржати и током дужег временског периода.

Истом врстом мануелне терапије, као и праћењем наведених параметара, Haffajee et al. (1997) дошли су до идентичног закључка. Међутим, они су при томе поред смањења укупног броја бактерија у посттретманском току, установили чак и повећање броја *A. actinomycetemomitans*. У даљем току, повољне резултате у болесника са пародонталном инфекцијом такође су постигли и Derbi i sar.(2001), али при томе није установљено смањење сондираног крварења и броја бактерија. При овоме треба напоменути да је и поред повећања броја бактерија у ове две наведене студије у посттретманском периоду установљено значајно побољшање свих осталих клиничких параметара.

Ово је тим значајније што само повећање бактерија по себи и не мора да има неке клиничке импликације по инфекцију, јер она првенствено зависи од врсте присутних патогених патогена, а мање од њиховог броја. Према томе, укупни резултати оваквог начина третмана болесника могу се сматрати веома повољним

Овако ефикасна мануелна обрада код болесника са пародонталном инфекцијом приписује се доброј и темељној механичкој обради .Под истом се подразумева отклањање меких наслага, ултразвучно уклањање конкремената и киретажа пародонталних цепова, уз обавезну примену ефикасног дезифицијента. Погодности овакве мануелне обраде као монотерапије .састоји се и у радикалном уклањању биофилма, патолошки измењеног ткива и евакуацији гнојног садржаја пародонталног цепа. Међутим, код оваквог начина лечења, као монотерапије може у каснијем току опоравка да дође и до компликација. Њих најчешће изазивају преостале бактерије које нису биле доступне механичкој обради (Ana et a.l, 2010; Labinaya et al., 2012).

Поред тога, колонизацији нових бактерија у усној дупљи доприноси не само вунерабилности околног, мануелно обрађеног ткива, већ и акнадно унете бактерије услед конзумације хране и воде.

Код ниједног од 90 болесника све три групе није дошло до компликација изазваних мануелном обрадом пародонталног ткива захваћеног инфекцијом.

На основу претходно наведених литературних података, као и резултата наших испитивања, може се смарати да мануелна обрада болесника са пародонтопатјом инфекцијом као монотерапијом представља основни и још увек ефикасан начин лечења овог обољења. При томе, има аутора који иду чак и нешто даље од тога, сматрајући да мануелни начин у ствари данас представља „златни стандард“ у терапији те категорије болесника (Dennis et al., 2012; Plesas et al., 2014).

4.2 Терапијска ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола

Истовремено са веома широком применом антибиотика 60-тих и 70-тих година прошлог века у општој медицини, нагло је почела да расте и њихова примена у стоматологији. Разлог томе је двојак. Прво, сазнање да су бактерије узрок инфекција код пародонтопатије, и друго, у то време веровање да су антибиотици „чудотворни лекови“. То су и разлози зашто су стоматолози уз механички дебридман још тада започели са широком применом антибиотика, а та пракса се наставила и до данас. Наиме, према недавној анализи системске примене антибиотика у терапији пародонталне инфекције, данас их прописује чак 85% стоматолога (Monteiro et al., 2013).

Као главни узрочници пародонталне инфекције идентификовани су Грам-негативне анаеробне бактерије. (Bresco-Salinas et al., 2006; Eckert et al., 2005). Наравно, поред њих било је присутно још и више бактеријских врста које су такође доприносиле тежини обољења. Како се у то време у промету налазио велики број антибиотика, међу којима и они са високо ефикасним дејством против наведених бактерија (Slots et al., 2000; Greenwell et al., 2002), то се и отпочело са широком применом антибиотика код болесника са пародонталном инфекцијом.

Од тада па до данас, у свету су се код болесника са пародонталном инфекцијом пре- и пост-оперативно или само постоперативно уз предходну механичку обраду према збирним подацима Monteiro-a et al. (2013), употребљавали скоро сви антибиотици, осим резервних, укључујући и флуорохиноне. Ипак, у међувремену се дошло до сазнања да овакав прешироки асортиман антибиотика треба сузити на што мањи број. Зато је тај број последњих година према збирним подацима Zandbergen-a et al. (2013), драстично смањен. При чему се као стандардна усталила комбинација амоксицилина и метронидазола, коју смо стога и ми у нашим испитивањима користили.

Резултати наших испитивања показју да је комбинација амоксицилина и метронидазола после механичког третмана испољили статистички високо значајан ефекат у побољшању сва четири клиничка параметра у односу на контролну групу болесника третираних механичком обрадом (табеле (3.1.2), (3.2.2), (3.3.2) и (3.4.2)), осим нивоа епителног припоја где резултати нису достигли статистичку значајност. Ти резултати се односе на упоредну анализу апсолутних вредности за наведене параметре пре почетка, током и по завршетку лечења.

Данас у литератури постоји велики број радова у којима је наведена комбинација амоксицилина и метронидазола код болесника са пародонталном инфекцијом и мануелне обраде била такође веома ефикасна. Тако су нпр., Zandbergen i sar. (2013) извршили темељну претрагу неколико компјутерских база података. Предмет претраге била је мануелна обрада у поређењу са том обрадом и додатном применом комбинације амоксицилина и метронидазола. Дакле, идентично нашим истраживањима, и то како по избору антибиотика тако исто и у односу на примењене дозе и временски ток испитивања. Добијени подаци показју да је од почетка примене оваквог начина лечења па до првог априла 2012. године регистровано 526 радова на ту тему.

Наведени аутори су за завршну анализу одабрали само 28 клиничких студија, јер су једино оне одговарале савременим принципима добре клиничке праксе (GCP=Clinical Practice) која је и међународно усвојена. Резултати неких од тих

најактуелнијих студија, као и неких других релевантних радова приказани су по редоследу њиховог објављивња. .

Тако су нпр, према компјутерским базама података кориштеним од стране Zanderbengen-a i sar. (2013), први радови из ове области објављени крајем прошлог века (Winnelhof et al., 1992; Berglundh et al., 1998). Наведени аутори су установили да је додатна примена комбинације Амо-Мет мануелној терапији довела до значајне редукације, односно до побољшања клиничког стања праћаног према дубини пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и боје гингиве. То је у складу са каснијим налазима Winkel-a al. (2001). У даљем току, и дрги аутори (Guerrero et al., 2005;. Mestnik et al., 2012) такође су установили значајну терапијску ефикасност амоксицилина и метронидазола, при чему се ефикасност седмодневне терапије одржала и после 6 месеци (Ana et al., 2010; Aimetti et al., 2012; Heller et al., 2011; Lopez et al., 2006), односно и после 12 месеци (Andre et al., 2013).

Испитивањем утицаја комбинације амоксицилина и метронидазола на дубину пародонталног џепа код болесника са пародонталном инфекцијом Хајџеорџион i sar. (2007) су установили њихову веома велику ефикасност. Насупрот томе, иако су наши резултати у односу на дубину пародонталног џепа били статистички значајни, ефикасност наведене комбинације била је ипак мања.

Идентични нашим резултатима, и резултати неких других аутора су показали да је комбинација амоксицилина и метронидазола статистички значајно побољшала ефикасност мануелног третмана код болести са пародонталном инфекцијом (Garet et al., 2010; УЕК et al., 2010). У складу са овим налазима о комбинацији амоксицилина и метронидазола у додатној терапији болесника са пародонталном инфекцијом су и резултати више клиничких студија из последњих неколико година.

Тако су нпр., Cionca et al. (2009, 2010). Silva et al. (2011), De Lima Olivera et al. (2012), Rodrigues et al. (2013), и Momelli et al. (2013) такође установили да адјувантна примена амоксицилина и метронидазола значајно доприноси ефикасности мануелног третмана код ове категорије болесника. Ипак, у овом погледу треба посебно истаћи мишљење Herrera et al. (2008) и Geisla et al. (2012) који сматрају да амоксицилин и метронидазол представљају најефикаснију комбинацију у адјувантној терапији болесника са пародонталном инфекцијом, као

и мишљење Monteiro-a et al (2013), који сматрају наведена комбинација не само веома ефикасна, већ и научно фундирана.

И резултати наших испитивања о високој ефикасности комбинације амоксицилина и метронидазола у складу су са изнесеним подацима литературе, као и о њиховој научној фундираности. Иста се заснива на чињеници да амоксилин код болесника са пародонталном инфекцијом делује снажно бактериостатски на низ Грам-позитивних и Грам-негативних бактерија, а метронидазол снажно бактерицидно, при чему се посебан значај придаје његовом дејству на анаеробе.

4.3 Терапијска ефикасност цефиксима

Према доступним подацима из литературе, код болесника са пародонталном инфекцијом лечене мануелним третманом није описана примена цефиксима као додатне терапије. Његова примена била је оправдана, јер се ради о цефалоспорину треће генерације који има широк спектар антибактеријског дејства на Грам-позитивне, а још већи на Грам-негативне бактерије. Додатне предности су му једноставан начин оралне примене и релативно добра подношљивост. То су управо били и разлози зашто је овај антибиотик и примењен ради упоређења са комбинацијом амоксицилина и метронидазола, која се данас аматрају стандардом у адјувантној терапији болесника са пародонталном инфекцијом..

Добјени резултати показују да је цефиксим додатно и статистички високо значајно побољшао ефикасност мануелног третмана болесника са пародонталном инфекцијом табеле: (3.1.2), (3.2.2.), (3.3.2.) и (3.4.2.). Овај ефекат побољшања регистрован је код сва четири испитивана клиничка параметара осим код нивоа епителног припоја.

Ово су за сада само почетни, али веома охрабрујући резултати примене цефиксима као додатне терапије код болесика са пародонталном онфекцијом, а од наредних клиничких искустава очекујемо да ови налази буду и потврђени. На тај начин цефиксим би у наредном периоду могао да заузме значајно место у терапији те

категорије болесника. Ово тим пре што су од 200 испитаних сојева бактерија нађених у брису пародонталног џепа сви били (100%) осетљиви на цефиксим *in vitro*.

4.4 Упоредна ефикасност мануелног третмана и додатне примене антибиотика

Упоредном анализом апсолутних вредности за сва четири клиничка параметра установљено је да су и комбинација амоксицилина и метронидазола као и цефксим довели до статистички значајног повећања терапијског ефекта у односу на контролну групу лечену само мануелном обрадом (табеле 4, 8, 11 и 14). Ти резултати такође показују да је цефиксим код гингивалног индекса и индекса крварења у неким временским интервалима био статистички значајно ефикаснији не само у односу на контролну групу, већ и од комбинације Амо-Мет.

Међутим, кад се добијене вредности сведу на релативне односе, онда је слика нешто другачија. Наиме, када се збирне вредности за сва четири клиничка параметра и за седми дан означе као 1, онда је комбинација амоксицилина и метронидазола код гингивалног индекса била за 2,8 а цефиксима за 4,66 пута већа у односу на контролну групу (слика 4а). И релативна ефикасност комбинације Амо-Мет и цефиксима у односу на индекс крварења била је такође статистички високо значајно повећан у односу на контролну групу, али међусобно практично једнака (повећање за 4,34 код комбинације Амо-Мет, односно односно за 4,63 пута код цефиксима у односу на контролну групу (слика 4а)). Међутим, према оваквом начину израчунавања, релативних ефикасности примењених антибиотика није испољилљ практично никаква додатно терапијско дејство код дубине пародонталних џепова, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба у односу на контролну групу (слика 4а).

Према томе, на основу оваквог релативног начина израчунавања постоје очигледно велике разлике у додатном дејству оих антибиотика у односу на посматране клиничке параметре. Односно, веома изражено додатно дејство на гингивални

индекс и индекс крварења, али практично никакво додатно дејство на дубину пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба (слика 4а).

У складу са овим су и временски ток терапијског ефекта мануелног третмана и примењених антибиотика приказани на слици 4б А и Б. Овде су акође израчунате релативне вредности и то у односу на индекс нултог дана као сва четири клиничка параметра приказана као 0% (слика 4б). Слика 4бА показује да је временски ток опоравка трећег, петог и седмог дана код гингивалног индекса и индекса крварења био најспорији код контролне групе, значајно брже код групе додатно лечене амоксицилином и метронидазолом, а најбржи код групе болесника лечене цефиксимом. Насупрот томе, није дошло до никаквог побољшања у односу на дубину пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба ни код једне групе испитаника (слика 4бБ).

Исто тако, код релативног изражавања ефикасности примењене терапије када су вредности контролне групе изражене као 100%, односно резултати израчунати на овакав начин, показују да комбинација Амо-Мет и цефиксим само незнатно додатно појачавају ефикасност мануелног третмана. И то комбинација Амо-Мет за 6%, а цефиксим за 9% (слика 4ц)

4.5 Осетљивост и резистенција узрочника пародонталне инфекције на примењене антибиотике

Резултати наших испитивања показују да је из узорка пародонталног џепа изоловано 200 сојева бактерија. Међу њима најзначајни узрочници пародонталне инфекције били су *Streptococcus viridans* (41,5%) и Гграм- позитивне коке (16,5%), док су представници осталих пет група били заступљени у далеко мањој мери. (табела 18 и слика 5). Истовремено, сви изоловани сојеви бактерија били су у потпуности (100%) осетљиви на амоксицилин и цефиксим, а 36% на

метронидазол. Резистентност је установљена само код метронидазола и регистрована је код 64% испитиних узорака (слика 6).

Према наводима Ariana et al, (2011) у свету је у субгингивалној флори гингивалног цепа код болесника са пародонталном инфекцијом описано присуство 500 врста разних врста бактерија. Обзиром на скромне могућности наше микробиолошке лабораторије у односу на најразвијеноије земље у свету, код нас је регистровано мање, односно 200 врста бактерија. Међутим, ипак су детектоване оне најважније од ојих неке играју кључну улогу у етиопатогенези пародонтопатије.

Резистенција на метронидазол која је регистрована у нашим испитивањима не изненађује, јер је она у литератури већ описана за неке друге урочнике пародонталне инфекције. Тако су нпр., Mombelli i sar.(2013) установили да је *A. Actinomycetemcomitans* изолована из пародонталног цепа болесника са пародонталном инфекцијом била резистентна на метронидазол, али осетљива на амоксицилин. У сваком случају, резултати потпуне осетљивости испитиваних врста бактерија на амоксицилин и цефиксим говоре у прилог да се њихова ефикасност код болесника са пародонталном инфекцијом може преписати високој антибактеријској активности.

Када је пак у питању адјувантна примена антибиотика код болесника са пародонталном инфекцијом, посебно треба указати и на њихове негативне ефекте. Ти ефекти су резистенција, нежељена дејства и цена терапије.

Резистенција на антибиотике данас у свету представља веома велики проблем. Ово стога што се она на постојеће антибиотике развија веома брзо, а према подацима Светске здравствене организације (СЗО) развој нових антибиотика у свету у последњих 30 година је у великом застоју. То су и разлози да је резистенција на антибиотике данас довела до таквих размера. Зато је СЗО посветила посебну монографију регионалног стања резистенције узрочника инфекција за све регионе у свету (WHO, 2014).

Да је стање са применом антибиотика у свету већ пре више од две деценије постало веома озбиљно, говоре и подаци да је СЗО својевремено предложила увођење Листе резервних антибиотика (WHO, 1989). Наиме, још тада је установљено да се нови јаки антибиотици широко користе у општој медицинској пракси. То је пак са своје стране доводило до настанка релативно брзе резистенције на њих. Да би се то спречило, СЗО је дала препоруку да од најновијих снажних лекова те групе свака земља у свету изради властиту Листу резервних антибиотика који би се користили само код тешких, по живот опасних инфекција где су други стандардни антибиотици неефикасни.

У том склопу, и у нашој земљи је израђена таква Листа, али је стационарним здравственим установама дата могућност да према својим финансијским могућностима одреде врсту и број тих антибиотика. То је учинила и ВМА, чији је Одсек за превенцију и контролу боничких инфекција Сектора за лечење саставио Листу од 18 резервних антибиотика (VMA, 2014). Они се на основу антибиограма и конзилијарног мишљења лекара ординирају сваком болеснику појединачно. Неопходно је напоменути да се ниједан од три антибиотика коришћених у оквиру ових испитивања (амоксицилин, метронидазол и цефиксим) не налазе на тој листи, па се стога и користе у широкој клиничкој пракси.

Нежељена дејства антибиотика укључујући и оне примењене у овој студији (амоксицилин, метронидазол и цефиксим) су двојака. Прво, сви антибиотици испољавају и нека опште добро позната нежељена дејства, од којих су нека мање а нека чак веома изражена. У ова последња спада и суперинфекција са *Clostridium difficile* која доводи до тешких, а често и по живот опасних дијареја (Blaser, 2011). Друго, можда још значајније нежељено дејство антибиотика је то што они поред патогених убијају и сапрофитну флору у цревима. То је по мишљењу Blaser-а (2011) веома критично за будућност човечанства, јер од појаве антибиотика до данас, свака његова наредна генерација остаје сиромашнија у односу на ту флору. Ово стога што сапрофити играју веома значајну улогу у нормалном функционисању човечјег организма који га прате од његовог постанка до данас.

Стога континуирано уништавање те флоре антибиотицима може да има несагледиве последице по будуће генерације човечанства.

Цена антибиотика. Антибиотици који се данас рутински користе у стоматологји не спадају у резервне, па стога нису ни посебно скупи. Међутим, ако се има у виду да здравствене службе свих земаља у свету, а поготово оних мање развијених у које спада и Србија, имају релативно ограничене фондове здравствене заштите, то и умерени, а неоправдани тршкови код ове врсте обољења у стоматологји представљају значајно оптерћење и за здравствене фондове и за пацијенте..

Сумарно, када се узму у обзир сви ови елементи, онда се оправдано поставља и питање рационалности рутинске употребе антибиотика код болести са пародонталном инфекцијом. Досадашњи резултати у литератури, као и резултати наших испитивања показују да је мануелни третман болесника са пародонталном инфекцијом веома ефикасан у њиховом лечењу. Свакако да адјувантна примена антибиотика као што су комбинација амоксицилина и клиндамицина, а посебно цефиксима, испољава додатне терапеутске ефекте. Међутим, уколико се они и користе, то би требало да буду случајеви када се процени да мануелни третман сам по себи не би био довољан у терапији болесника са пародонталном инфекцијом.

5. ЗАКЉУЧЦИ

Испитивања су извршена на 90 болесника са акутном пародонталном инфекцијом код којих је прво извршена механичка обрада, а затим су подељени у три једнаке групе посматране током седам дана. Прва група је третирана само мануелно и служила као контрола, друга је је за то време узимала орално амоксицилин и метронидазол, а трећа група болесника цефиксим. Испитани су и осетљивост и резистенција нађених бактерија на наведене антибиотике. При томе је установљено следеће:

1. Пародонтална инфекција је код свих болесника пре почетка терапије (дан 0) процењивана помоћу пет нумерички значајно повећана индекса и испољавала се у виду (1) инфламације гингиве великог интезитета-гингивални индекс, (2) присутног крварења гингиве непосредно након и одмах после сондирања-индекс крварења, (3) дубоких пародонталних цепова-пародонтални индекс и (4) повећаног нивоа епителног припоја (5) повећаног степена лабављења зуба .

2. Повећани гингивални индекс код контролне групе болесника већ од трећег дана посматрања па до завршетка терапије (седми дан) био је статистички високо значајно смањен у односу на почетак терапије, што указује на повољно терапијско дејство третмана.

3. Повећани индекс крварења гингиве код контролне групе није се статистички значајно смањено трећег дана после механичке методе лечења, али је у наредном периоду од петог до седмог дана био статистички значајно мањи у односу на период пре почетка и трећи дан после терапије, што је такође израз повољног терапијског дејства те врсте третмана.

4. Дубина пародонталних џепова и степен лабављења зуба код контролне групе болесника трећег и петог дана нису били статистички значајно смањени. Међутим, по завршеној терапији у оба случаја дошло је до статистички значајног смањења тих параметара и клиничког побољшања стања болесника осим код нивоа епителног припоја где то клиничко побољшање није било статистички значајно.

5. Када су после мануелне методе лечења примењивани антибиотици (комбинација амоксицилина и метронидазола или цефиксим) онда су претходно повећане вредности гингивалног индекса и индекса крварења гингиве биле статистички високо значајно смањене већ од трећег дана па до краја терапије, када је дошло до значајног побољшања клиничког стања у односу на почетак терапије, као и у односу на контролну групу болесника.

6. Дубина пародонталних џепова и степен лабављења зуба који су на почетку терапије били статистички високо значајно повећани, нису после терапије антибиотцима били значајно смањени трећег и петог дана лечења. Међутим, на крају терапије били су статистички високо значајно смањени у односу на почетак терапије својих група, као и у односу на контролну групу.

7. Међусобно побољшање клиничког стања код обе групе болесника лечених антибиотцима (комбинација амоксицилина и метронидазола и цефиксим) у току посматраног временског периода било је једнако код три параметра: гингивалног индекса, индекса крварења и дубине пародонталних џепова. Међутим, код степена лабављења зуба цефиксим је трећег и петог дана терапије био статистички високо значајно ефикаснији од комбинације амоксицилина и метронидазола.

8. Обе врсте третмана антибиотикима доводиле су не само до скраћења времена излечења, већ и до статистички високо значајног појачања терапијског ефекта у односу на контролну групу болесника лечену само механичком обрадом. У току терапије није регистровано ниједно нежељено дејство примењених антибиотика.

9. Посебном обрадом резултата код којих је контролна група само са механичком методом лечења приказана као 1, установљено је да су примењени антибиотици од 2,8 (комбинација амоксицилина и метронидазола) до 4,66 пута (цефиксим) повећали ефикасност механичке методе лечења. Насупрот томе, исти начин израчунавања показао је да код дубине пародонталних џепова, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба примењени антибиотици нису испољили додатна терапијска дејства у односу на механички третман.

10. Из узоркованог садржаја пародонталног џепа идентификовано је 13 врста бактерија са 200 сојева. Најзаступљеније бактерије пародонталне инфекције биле су факултативно грам позитивне бактерије и то *Streptococcus viridans* са 41,5% и грам позитивне анаеробне бактерије са 16,5%. Све остале врсте бактерија биле су заступљене са мање од 10% сојева (1,5 до 8%). Све идентификована врсте бактерија биле су потпуно (100%) осетљиве на амоксицилин и цефиксим, а 36% на метронидазол, на којег је резистентно било 64% испитаних узорака.

Сумарно, добијени резултати показали су да је механичка метода лечења болесника са пародонталном инфекцијом била веома ефикасна. Истовремено, антибиотска терапија додатно је појачала ефикасност мехханичке методе лечења, а посебно у односу на гингивални индекс и индекс крварења. Цефиксим је код неких клиничких параметара био ефикаснији од комбинације амоксицилана и метронидазола. Према томе, каузална терапија у комбинацији са цефиксимом може се сматрати терапијом избора код болесника са пародонталном инфекцијом.

6. ЛИТЕРАТУРА

У случају више од три аутора, наведено је само име првог аутора.

Aimetti et al Fullmouth disinfection and sistemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis:A randomized, placebo-controlled trial. J Clin Periodontol 2012 ; 39:284-294.

Al-Belasy FA, Hairam AR. The efficacy of azithromycin in the treatment of acute Infraorbital space infection. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 310-6.

Ashkenazi M, Ashkenazi S. Judicious use of antibiotics in dental practice. Refuat Hapeh Vehashinayim 2004; 21: 27-34.

Bancescu G et al. Oral streptococcal strains isolated from odontogenic infections and their susceptibility to antibiotics. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2006;110: 1012-5.

Bartlett CR. Laboratory diagnostic techniques. In: Topazian R. Goldberg M. Oral and Maxillofacial Infections. 2-nd ed. W. B. Saunders Company, New York1987: 72-105.

Baumgartner JC, Tian Xia. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Associated with Endodontic Abscesses. J Endodon 2003; 29:44-47.

Beliveau D et al . Benefits of Earli Sistemic Antibiotics in Localized Aggressive Periodontitis. A Retrospective Study. J Clin Periodontol 2012: 39:1075-1081.

Berglundhin T et al . The use of metronidasole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 1998; 25:354-362.

Blaser M. Stop the killing of beneficial bacteria. Nature 2011; 476: 393-394.

Bresco-Salinas M et al . Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;;11: E 70-5.

British National Formulary. BNF, BMJ Group and Pharmaceutical Press. London, 2014.

Bruce L. P., Brayan S M. Newel W. J. **Periodontal diseases** . Lancet 2005; 366; 1809-20

Cionca N et al . Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. J Periodontol 2010; 81:15-23.

Cionca N et al . Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of periodontitis. J Periodontol 2009; 80:364-371.

Craig BJ, Tian X. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Associated with Endodontic Abscesses . J Endodontics 2003; 29: 44-7.

Cunha-Cruz J et al . Systemic antibiotics and tooth loss in periodontal disease. J Dent Res 2008; 87: 871-6.

Dahlen G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. Periodontology 2002; 28:206-239

Darby J, Mooney I, Kinane D. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. J Clin Periodontol 2001 28,796-805.

De Lima Olivera AP, de Faveri M, Gursky LC, et al. Effects periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. J Clin Periodontol 2012; 39:295-302.

Dimitrievic B. U: Klinička Parodontologija. Zavod za udžbenike, Beograd, 2011.

Eckert AW et al. Bacterial spectra and antibiotics in odontogenic infections. Renaissance of the penicillins? Mund Kiefer Gesichtschir 2005; 9: 377-83.

Fazakerley MW et al . A comparative study of cephadrine, amoxicillin, and phenoxymethylpenicilin in the treatment of acute dentoalveolar infections. Br dent J 1993; 174: 359-63.

Gareth SG et al . Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis of initial therapy or-reatreatment:a randomized controlled trial.Jclin Periodontology 2011,vol 38,43-49.

Geisla Soares GMS et al . Mechanisms of action of sistemic antibiotics used in paeriodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugg.Journal of Applied Oral Science ,maj/juni 2012

Gilmore WC et al . A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 1988; 46: 1065-70.

Gohler A et al . Quantative Molecular Detection of Putative Periodontol Pathogens in Clinically Healthy and Periodontally. Disease Subjects. Plos One ;juli 2014 ;vol 9, (7)

Gray JL, Flanary DB, Newell DH. The prevalence of periodontal abscess. J Indiana Dent Assoc 1994; 73: 18-23.

Greenwood D et al. Antimicrobial Chemotherapy, 2007; fifth edition, Oxford University Press, London.

Guerrero A et al. Adjunctive benefits of sistemic amoxicillin and metronidazol in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial :Jclin Periodontol 2005, 32: 1096-1107.

Gutierrez-Perez JL et al . Orofacial infections of odontogenic origin. Med Oral 2004; 9: 280-7.

Haffejaee AD et al.Clinical and Microbiological features of subject with adult periodontitis whu esponded poorly to scaling and root planing. J Clin Periodontol 1997; 24:324-337, 767-776.

Heitz-Mayfield Lj. Systemic antibiotics in periodontal therapy. Aust Dent J 2009; 54 Suppl 1:S96-101.

Heller D et al . APV . 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: 355-364.

Herrera D, Roldan S, Sanz M. The periodontal abscess: a review. J Clin Periodontol 2000; 27:377-386.

Herrera D et al . Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. J Clin Periodontol 2008;35 (Suppl 8) :45-66.

Hupp R J. Antimicrobial pharmacology for maxillofacial infections. U: Topazian R, Goldberg M, Hupp R J: Oral and Maxillofacial Infections. 4-th ed W. B. Saunders Company, London 2002: str: 112-26.

Isla A et al . Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. Clin Pharmacokinet 2005; 44: 305-16

Johnson R.b, Wood N, Serio F.G. Interleukin-11 and IL-17 and the Pathogenesis of Periodontal Disease. J Periodontol 2004;75:37-43.

Karlowsky J, Ferguson J, Zhanel G. A review of commonly prescribed oral antibiotics in general dentistry. J Can Dent Assoc 1993; 59: 292-4, 297-300.

Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2002; 94: 746-755.

Kirkwood KL. Update on antibiotics used to treat orofacial infections. Alpha Omegan 2003; 96: 28-34.

Kirshnan V, Johnson J, Helfrick J. Management of maxillofacial infections-a review of 50 cases. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 864-74.

Klastersky I. Empirical therapy for bacterial infections in neutropenic patients. Support Care Cancer 1994; 2: 347-354.

Kunin MG. Rational Use of antibiotics. WHO Drug information 1990; 4: 4-7.

Kuriyama T et al. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. Oral Microbiol Immunol 2002; 17: 285 – 9

Kuriyama T et al. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. Oral Microbiol Immunol 2002; 17: 285 – 9

Kuriyama T et al . Past administration of beta-lactam antibiotics and increase in the emergence of beta-lactamase producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2000; 89: 186 – 92.

Leković V. Lekić P, Petrović V. Osnovni principi antimikrobnog delovanja antibiotika. U: Leković V. Lekić P, Petrović V. Antibiotici u stomatološkoj praksi. Naučna knjiga, Beograd 1992; str : 57-92.

Lemke TL. et al. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore 2008.

Lewis MA, Mc Gowan Da, Mac Farlane TW. Short course of high-dose amoxycillin in the treatment of acute dentoalveolar abscesses. Br dent J 1986; 161: 299-302.

Limeda M et al . Effects of non surgical periodontal therapy on the microbiota. Periodontology 2004; 36: 98-120.

Lindhe J et al. Antibiotici u parodontalnome lečenju (Ur Lindhe J, A Mombelli A), Nakladni zavod Globus Zagreb, 2010.

Lopez N et al . Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Periodontol*.2006; 33: 648-60.

Lorenci T et al . The Novel Role HtrA1in Gingivitis Chronic and Aggressive Periodontitis. *Plos One* June 2014; 9 (6) .

Marlin E,Levi MD^{a,*},Vincent D,Eusterman MD,DDS⁶.Oral infections and Antibiotic Therapy *Otolaryngol Clin N AM* 44/(2011)57-78.

Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology* 5th ed. Reed Educational and Professional Publishing 2002 .

Martin MV, Longman LP, Hill JB et al. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997; 23: 135-137.

Matijević S et al . Empirical Antimicrobial Therapy of Acute Dentoalveolar Abscess. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 544-550.

Matijević S, Lazić Z, Nonković Z. Clinical Efficacy of Ampicillin to Treatments of Acute Odontogenic Abscess. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 123-8.

McCarter SY. Laboratory microbiological diagnostic techniques. in Topazian R, Goldberg M, Hupp R J: *Oral and Maxillofacial Infections*. 4-th ed W. B. Saunders Company. London 2002; str: 43-62.

Moellering RC. Past, present and future of antimicrobial agents. *Am J Med* 1995; 99 (suppl 6A): 11S – 8S.

Moening J, Nelson C, Kohler R. The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 976-85.

Mombelli A et al . E namel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment: Clinical effects. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 225-230.

Montgomery EH. Antibacterial antibiotics & Principles and mechanisms of antibiotic therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ (Eds). Pharmacology and therapeutics for dentistry. 4th ed. St. Louis. CV Mosby Company. 1998: 482-545.

Monteiro AV et al . Evulation of the use systemic antimicrobial agents by professionals for the treatment of periodontal diseases. Braz J Oral Sci oct.dec 2013; 12(4):285-291.

Matto J et al. β -Lactamase Production in *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella pallens* Genotypes and In Vitro Susceptibilities to Selected Antimicrobial Agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2383 – 8.

Neu CH. Clinical microbiology of azithromycin. Am J Med 1991; 91 (suppl 3A): 3A125-3A195.

Nicolau DP. Quitiliani R, Nightingale CH. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. Antimicrobial Therapy 1995; 79: 477-95.

Owens BM, Schuman NJ. Antibiotics and dentistry: a brief review. J Clin Pediatr Dent. 1994; 18: :129-34.

Pallasch-TJ. Antibiotics for acute orofacial infections. J Calif Dent Assoc 1993; 21: 34-44.

Palmer NA et al . A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health service general dental practice in England. Br Dent J 2000; 10: 554 – 8.

Pantlin L. Is there a role for antibiotics in periodontal treatment?. Dent Update 2008; 35: 493-6.

Pejčić A et al . Antibiotics in the Management of Periodontal Disease. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2010; 27: 85-92.

Petterson JL. Principles of antibiotic therapy. In: Topazian R. Goldberg M. Oral and Maxillofacial Infections. 2-nd ed W. B. Saunders Company. 1987; 122-56.

Petterson JL. Principles of surgical and antimicrobial infection management. In: Topazian R, Goldberg M, Hupp R J. Oral and Maxillofacial Infections. 4-th ed W. B. Saunders Company, 2002; 99-112

Plessas A. Nonsurgical Periodontal Treatment: Review of the Evidence. OHDM 2014;13:71-80.

Prakasam A ,Elavarasuss SS, Natarajan RK . Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. J Pharm Bioallied Sci. Aug 2012 ;4 (supl 2) :S 252-S 255

Predin T, Đurić M, Mirnić J, Gušić I, Nikolić N, Marković D i sar. Klinički i mikrobiološki efekti kauzalne terapije parodontopatije. SRP arh Celok Lec. 2014 Jan-Feb;142 (1-2):10-16 .

Preshaw PM. Antibiotics in the treatment of periodontitis. Dent Update 2004;31:448-50, 453-4, 456.

Prostran M i Kažić T (Ur). Antibiotici–Racionalna primena. ICN-Jugoslavija. Beograd, 1997

Quaale AA, Russel C, Hearn B. Organisms isolated from severe odontogenic soft tissue infections: Their sensitivities to Cefofetan and seven other antibiotics, and implications for therapy and prophylaxis. Br J Oral Surg 1987; 25; 34-9.

Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of deep neck space infections. J Oral Maxillofac Surg 2004 Aug; 62 (Suppl. 1): 25-6.

Renneberg J, Walder M. Postantibiotic effect of imipenem, norfloxacin and amikacin in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 1989; 17:14-20.

Ricardo P et al . Microbiological goals of periodontal therapy. Periodontology 2000, vol, 42, 2006, 180-218

Rodrigues AS, Lourencao DS, Lima Neto LG, et al . Clinical and microbiologic evaluation ,by real-time polymerase chain reaction ,of non-surgical treatment of

aggressive periodontitis associated with amoxicillin and metranidazole. J Periodontol 2012; 83:744-752.

Rolinson GN. "Forty years of beta-lactam research". J Antimicrob Chemother 1998; 41: 589-603.

Rossi S. Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook. 2006.

Rotimi VO et al . High frequency of isolation of antibiotic-resistant oral Viridans streptococci from children in Kuwait. J Chemother 2005; 17: 493-501.

Rozkiewicz D et al . Prevalence rate and antibiotic susceptibility of oral viridans group streptococci (VGS) in healthy children population. Adv Med Sci 2006; 51 Suppl 1:191-5.

Sandor GK et al . Antimicrobial treatment options in the management of odontogenic infections. J Can Dent Assoc 1998; 64: 508-14.

Sands T, Pynn BR, Katsikeris N. Odontogenic infectios: microbiology, antibiotics and management. Oral Health 1995; 6:11-23.

Silva-Senem MX et al . Cli nical and Microbiological effects sistemic antimicrobials combined to an anti-infectivemechanical debridement of the management of aggressive periodontitis: a 12 month randomized controlled trial. J Clin Periodontol 2013; 40:242-251

Slots J. Low-cost periodontal therapy. Periodontology 2000, 60,2012,110-137.

Sefton AM et al . Azithromycin in the treatment of periodontal disease. J Clin periodontol 1996. 23:996-1003.

Spivey JM. Postantibiotic effect. Clinical Pharmacy 1992; 11: 865-75.

Stefanopoulos P, Kolokotronis A. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 98: 398 – 408

Van Winkelhoff AJ, Tihov CJ, de Graff J, Microbiological and clinical results of metronidasole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillua actinomycetemcomitans* – associated periodontitis. J Clin Periodontol 1992 ; 63:52-57.

Vodič. Izbor i upotreba antibiotika u opštoj praksi: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministtarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2004

Von Konow L et al . Clindamicin versus Phenoxymethylpenicilin in the treatment of acute orofacial infections. Eur J Microbiol Infect Dis 1992; 11: 1129-36

Von Konow L et al . Clindamycin versus Phenoxymethylpenicilin in the treatment of acute orofacial infections. Eur J Microbiol Infect Dis 1992; 11: 1129-36

Walton JG, Thompson JW, Seymour RA. Textbook of dental pharmacology and therapeutics, Oxford. Oxford medical publications. 1989

Winkel EG et al . Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patiens. A double-blind placebo controlled studdy. J Clin Periodontol 2001; 28:296-305.

Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden U, Additional and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. J Clin Periodontol 1998; 33:49-58.

WHO. General Policy Topics: Reserve antibiotics. WHO Drug information 1989; 3: 165-166.

WHO. WHO Model List of Essential Medicines (17th List). World Health Organization, Geneva, 2011.

WHO. Anrtimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. World Health Organization, Geneva 2014: 1-256.

VMA. Lista rezervnih antimikrobnih lekova. Interna dokumentacija Vojnomedicinske akademije, Beograd 2014.

Xaigeorgieou C et al . Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol 2006; 33:254-264 aggressive periodontitis. J Clin Periodontol 2010; 81:964-974.

Yek EC et al . Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. J Periodonto 2010; 81: 964-974.

Ylijoki S et al . Differences between patients with or without the need for intensive care due to severe odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 2001; 59: 867-72.

Von Wiley, Sons AS. Translating science into action-prevention of periodontal disease at patient level. Periodontology 2000; 60: 162-172.

Zandberger D et al . The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. J periodontol 2013; 84:332-51.