

PERİODONTAL TEDAVİDE KULLANILAN KEMOTERAPÖTİKLER II: ANTİBİYOTİKLER, ANTİBAKTERİYEL AJANLAR VE HASSASIYET GİDERİCİ İLAÇLAR

Utku Onan (*), Gülden Işık (**), Erhan Fıratlı (**)

ÖZET

Periodontal tedaviyi desteklemek amacı ile antibiyotik uygulamaları gündemdedir. Penisilin, vankomisin, eritromisin, spiramisin ve tetrasiklinler bu antibiyotikler arasında en çok kullanılanlardır. Tetrasiklinler pek çok periodontolog tarafından dişeti oluşu sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunması antikollagenolitik etkiye sahip olması ve spesifik mikroorganizmaları baskı altına alması gibi nedenler ile tercih edilirler.

Anahtar sözcükler: Antibiyotikler, antibakteriyeller, hassasiyet giderici ilaçlar.

ANTİBİYOTİKLER VE ANTİBAKTERİYEL AJANLAR:

Periodontal hastalıkların etyolojisinde mikroorganizmaların önemli rolü olduğu bilinmektedir. Erişkin periodontitiste ortama gram negatif mikroorganizmaların hakim olması, juvenil periodontitisin ise kendine özgü bir mikroflora sergilemesi (1) nedeniyle araştırmacılar, bakteriyel kökenli bu tür hastalıkların klasik periodontal yöntemlerle tedavisini desteklemek amacıyla çeşitli antibiyotik türevlerini ve antibakteriyel ajanların sonuçlarını değerlendirmişlerdir.

Periodontal tedavide gerek lokal gerekse sistemik yolla uygulanan antibiyotik ve antibakteriyel ilacın spesifik mikroorganizmalar üzerindeki etkinliği, uzun yıllardır pek çok çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Farmakolojik özellikleri ve potansiyel mekanizmaları birbirinden farklı olan bu kimyasal maddeleri; penisilin (11), vankomisin (23), eritromisin (28, 32), kanamisin (29), spiramisin (32), aktinobolin (1), tetrasiklin (27,7, 19, 18), metronidazol (39,30,45)

ANTIBIOTICS, ANTIBACTERIAL AGENTS AND DESENSITIVE DRUGS

ABSTRACT

There are many antibiotics which are used to supplement periodontal therapy, Penicillins, vankomycin, erythromycin, spiramycin and tetracyclines are the most effective ones. The tetracycline group is preferred by many periodontologist because of their high concentrations in gingival fluid, anticollagenolytic activity and special affect to some periodontopathic bacteria.

Key words: Antibiotics, Antibacterials, Desensitive drugs.

ve ornidazol (45,44,38) olarak sıralamak mümkündür.

Penisilin ilk keşfedilen ve çok yaygın olarak kullanılmış olan bakterisid etkili bir antibiyotiktir. Bakterilerin antimikrobik ajana karşı direnç kazanması tüm antibakteriyeller için geçerli olmasına rağmen günümüzde, özellikle penisiline karşı dirençli mikroorganizmaların ortama hakim olduğu ifade edilmektedir (26). Hücre duvarı sentezi inhibitörleri olan penisilin türevleri gram pozitif kok, gram negatif çomak ve spiroketlere karşı etkilidirler. Penisilin V ve penisilin G dar spektrumlu, yarı sentetik penisilin olan ampisilin ise geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu antibiyotik türünün en önemli ve en sık rastlanılan yan etkisi anafilaktik şok şeklindeki allerjik reaksiyonlardır. Bir penisiline karşı aşırı duyarlılık varsa bu, diğer penisiline karşı da gelişir. Diğer uygulama yöntemlerine göre en az allerjik reaksiyon, oral kullanım ile meydana gelir. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda toplumun % 3-5'inin penisiline karşı allerjik olduğu saptanmış ve buna bağlı olarak meydana

(*) Prof. Dr., I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

(**) Dr., I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

gelen ölüm oranının ise hiç de küçümsenmeyecek bir düzey olan % 10 gibi bir oranda olduğuna dikkat çekilmiştir (36).

Vankomisin de penisilin gibi bakterisid özelliğe sahiptir. Stafilokok suşlarına ve diğer aerop ve anaerob gram pozitif mikroorganizmalara etkili olan vankomisin, penisilinin kullanılmadığı durumlarda alternatif ilaç olarak başvurulabilecek kemoterapötiklerden biridir. Ancak günümüzde periodontal tedavide kullanılabilecek çok daha geniş spektrumlu ve periodontopatojen özelliklere sahip bazı spesifik mikroorganizmaların duyarlı olduğu bazı antibakteriyel ilaçların mevcut olması nedeniyle terkedilmiştir (23).

Protein sentezi inhibitörü olan kanamisin bir aminoglikozid antibiyotik türüdür ve bakterisid etkilidir. Mental sorunlu ve plak kontrolünde yeterli düzeyde başarılı olamayan çocuklarda % 5'lik kanamisin patının topikal uygulanmasının plak birikimini azalttığı fakat periodontal tedavide diğer antibiyotiklere oranla pek başarılı olmadığı saptanmıştır (29). Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin duyarlı olduğu bu antibiyotikğin başlıcası böbreklerde olmak üzere birçok yan etkisi vardır (23). Günümüzde aynı etkiye sahip daha az toksik birçok antibiyotikğin varlığı bunun, periodontal tedavi de dahil olmak üzere birçok tedavi türünde diş hekimliği alanında kullanılmama sebeplerinin başında gelmektedir.

Diğer bir protein sentezini inhibe eden antibiyotik eritromisindir. Bakterisid ve bakteriostatik etkili olan eritromisine karşı aerop ve anaerob gram pozitif kok, çomak ve bazı gram negatif bakteriler duyarlıdır. Geliştirilmiş en güvenilir antibiyotiklerden olan eritromisinin periodontolojide kullanımı, özellikle penisiline allerjik hastalarda alternatif tedavi olarak yer almasıdır. Orta genişlikte etki spektrumuna sahip olan eritromisinin ciddi yan etkisinin çok nadir görüldüğü ifade edilmektedir (28,32).

Spiramisin, tükürük konsantrasyon düzey artışının çok yavaş olduğu ve klinik olarak periodontal hastalığın kontrol altına alınmasında istatistiksel olarak anlamlı başarısı saptanmadığı belirtilmiştir. Antimikrobik etki spektrumu eritromisinden daha dar olan spiramisine gram negatif kokların dirençli olduğu gösterilmiştir (32).

Sadece lokal etkenlerin eliminasyonunda sistemik tetrasiklin kullanılması uzun vadeli bir avantaj sağlamayacağı ortaya konmuştur (27). Klortetrasiklin, oxytetrasiklin, democycline, mecylone, doxycycline, minocycline'den oluşmuş bakteriyostatik etkiye sahip tetrasiklin ailesi birbirine çok yakın türevlerden oluşmaktadır (7). Tetrasiklinin, yüksek kon-

santrasyonda dişeti oluştundan atılması, subgingival mikroflora üzerinde (19,18) ve özellikle de Actinobacillus actinomycetemcomitans'a karşı etkili olması (40) periodontolojide üzerinde en çok durulan ve araştırılan antibiyotiklerden biri olmasına sebep olmuştur. Son senelerde yapılan çalışmalarda juvenil periodontitis tedavisinde cerrahi uygulama ve lokal etkenlerin ortadan kaldırılmasıyla birlikte kullanılan sistemik tetrasiklin hidroklorür ve doxycycline ile başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (24,31).

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan tetrasiklinlerden minocyclin ve doxycyclin haricindeki diğer türrevlerin demir, kalsiyum veya antiasit alan hastalarda kullanılmaması gerekir. Aksi takdirde serum tetracycline düzeyinde düşüş olmaktadır. Ayrıca tetracycline tedavisi sırasında uzun süreli ve bol miktarda süt içilmesinin tetracycline absorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Uzun süreli kullanılmasından sonra, gastrointestinal mikroflorada bazı değişiklikler meydana gelebilir ve stafilokok ve candida türevlerine karşı rezistans gelişebilir. Tetrasiklin antikoagülan ilaçların etkisini artırıcı özelliğe sahiptir ve kanama eğilimini artırır. Doxycycline dışındaki diğer tetrasiklinlerin, böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle diüretik ilaç kullanan hastalara verilmemesi uygundur. Bu tür hastalarda doxycycline tercih edilmektedir. Buna karşılık doxycycline ile birlikte barbitürat alınması halinde, kandaki doxycycline düzeyinin azalacağı saptanmıştır.

Araştırmacılar, tetrasiklin emdirilmiş çeşitli türlerdeki iplikçik uygulamasının sonuçlarını değerlendirek, subgingival florada önemli oranda değişiklik saptadıklarını belirtmişlerdir (17). Bu tip lokal uygulamayla, ilaç dozajının 1500 kez azalacağını, buna karşılık lokal konsantrasyonun 100 defa artacağı (17,16) ve bunun, antibiyotikğin neden olduğu bazı yan etkilerin önlenmesini de kapsayan büyük bir avantaj olduğu bildirilmiştir. Ancak elde edilen bu sonuçlar, uygulama sonrasındaki kısa periyotları temsil etmektedir ve gelecekte bu tedavi modelinin olumlu yönlerinin belirlenmesini amaçlayan daha uzun süreli klinik ve mikrobiyolojik düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bakteriyostatik etkisi nedeni ile sistemik tedavi süresince tüm subgingival florayı baskı altına alabilen tetrasiklinin, bu antibakteriyel özelliğinin yanı sıra, periodontolojide çok önemli rol oynayan diğer bir etkisi de kollagenaz enzimini inhibe etmesi ve böylece doku yıkımını yavaşlatmasıdır. Araştırmacılar, minocycline, doxycycline ve tetracycline hydrochlorür'ün dişeti oluşu likitinde kollagenaz aktivitesini azalttığını göstermişler ve tetrasiklinlerin kemik re-

zorpsiyonunu önleyici etkilerinin anticollagenolytic enzim özelliğinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (14). Yine aynı çalışma grubunun gerçekleştirdiği bazı araştırmalarda değişik tetrasiklin türlerinin kemik rezorpsiyonunu önleme yetenekleri kıyaslanmış ve dişeti oluğu likiti collagenolytic aktivitesinin azaltılmasında minocyclinin diğerlerinden daha başarılı olduğu ortaya konmuştur (15).

Sistemik olarak tetrasiklin hidroklorür kullanıldığında dişeti oluğu likitinde serum düzeyinin 2-10 kat fazlasına ulaştığı, yarısentetik bir tetrasiklin türevi olan ve yağdaki yüksek çözünürlülüğü, uzun serum yarılanma ömrü, düşük üriner sekresyonu ve tetrasiklin hidroklorüre göre bakteriyostatik etki oranının daha yüksek olduğu bilinen minocyclinin dişeti oluk likit konsantrasyonunun, serumdaki 2-3 katı düzeyine eriştiği, yine yarısentetik bir tetrasiklin olan doxycycline'in de günlük dozaj miktarının tetrasiklin hidroklorür göre daha düşük olmasına rağmen dişeti oluğu likit düzeyinin aynı olduğu, bunun önemli bir avantaj sağladığı bildirilmiştir (19,9,8,37).

Periodontal tedavide önemli yer alan diğer bir grup nitroimidazol türevleridir. Protein sentezini inhibe eden nitroimidazol türevleri, hem trichomonas vaginalis gibi protozoonlara, hem de anaerob bakterilere karşı bakterisid etkilidirler. Nitroimidazol'ler, anaerobik mikroorganizmalara karşı spesifik etkiye sahip olmalarına karşın, aerobik etkileme özellikleri yoktur (44). Nitroimidazol'lerin molekül ağırlığı düşüktür. Özellikle akut nekrotizan ülseratif gingivitis tedavisindeki başarısı nedeniyle ilk defa 1962'de periodontolojide sistemik olarak kullanılmaya başlanan ilk nitroimidazol bileşiği metronidazol'dür (39).

Diğer bir nitroimidazol bileşiği, nitrimidazin'dir. 1971'de Lozdan ve arkadaşları metronidazolle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada nitrimidazinin de akut nekrotizan ülseratif gingivitis tedavisinde en az metronidazol kadar etkili olduğunu göstermişlerdir (30).

Ornidazol, kimyasal olarak metronidazole benzeyen, son senelerde periodontoloji alanına girmiş en yeni nitroimidazol grubu antibakteriyeldir. Yarılanma ömrü metronidazol'den daha uzun olan ornidazol'un antibakteriyel spektrumu metronidazol'e benzemekte ve gram negatif anaerobik bakterilere, özellikle de Bacteroides, Fusobacterium Clostridium ve Troponema'ya karşı bakterisid etkili olduğu belirlenmiştir (45). Ornidazol'un diğer bir özelliği de, bir ke-relik dozdan sonraki plazma yoğunluğunun diğer nitroimidazol'lere oranla 2 kat fazla olmasıdır (43). Etkili olduğu mikroorganizma türleri nedeniyle akut nek-

rozitan ülseratif gingivitis dışında hızlı ilerleyen periodontitis ve juvenil periodontitis tedavisinde de başarıyla kullanılmaya başlanmıştır (38). Nombelli ve arkadaşları refractory adult periodontitis'in mekanik tedavisini desteklemek amacıyla ornidazol kullanılmasıyla, klinik ve mikrobiyolojik olarak anlamlı düzeyde cep derinliği azalması, ataşman kaybında gerileme ve B. gingivalis'i de kapsayan subgingival bakteri florasında % 5 oranında bakteri sayısı azalması elde edildiğini bildirmişlerdir (34).

Ancak antibiyotikle desteklenmiş periodontal tedavinin, sadece scaling, root planing ve cerrahi tedavi gibi klasik tedavi yöntemleriyle birlikte başarılı olduğu, sadece antibiyotik tedavisiyle olumlu bir sonuç elde edilemediği ortaya konmuştur (7,9).

Hatalı antibiyotik kullanımının çok sık görüldüğü ülkemizde, bu ilaçlara periodontal hastalığı tedavi eden mucize ilaçlar şeklinde yaklaşmak gerçekçi olmayacağı gibi yanlış ilaç kullanımını da arttıracaktır. Periodontal tedavi sistematiktir ve antibiyotiğin bu tedavi yöntemindeki yeri, klasik tedavi yöntemi aşmalarını desteklemektir.

Kemoterapötik ajanların periodontal tedavide belli bir yeri vardır. Bu yeri, mekanik plak kontrolünde zorlanan hastalarda ve klasik periodontal cerrahiye iyi yanıt alınamayan durumlarda oral hijyen girişimlerinin destekleyicisi olarak sınırlamak mümkündür.

HASSASİYET GİDERİCİ KİMYASAL AJANLAR

Periodontal hastalık nedeniyle açığa çıkan kök yüzeylerinin duyarlılığı pek sık olmamakla birlikte bazı bireyler için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Periodontal tedavi sonrasında da görülebilen diş duyarlılığı, dentinal tubulusların mekanik, kimyasal veya termal stimülasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Duyarlı kök yüzeylerinin diş fırçası ve diğer bakteri plağı uzaklaştırıcı yardımcımlarla temizlenebilmesinin hasta açısından zorlaştığı ve hatta imkânsız hale geldiği durumlarda, ilgili bölgedeki iltihapsal olayların başlamasını ve gelişimini önlemek amacıyla bu soruna çözüm getirilmesi zorunluluğu doğar. Bu amaçla lokal uygulama ile kullanılan hassasiyet giderici ajanlar şunlardır:

Kalsiyum hidroksid'in, dentin duyarlılığına sebep olan sinir uzantılarının aktivitesi üzerine doğrudan etkisi olmadığı veya çok az etkili olduğu saptanmış olmasına rağmen (41), peritubuler dentin mineralizasyonunda artış meydana getirmesi sebebiyle duyarlılık giderici etkisinin uzun süreli devam ettiği ve dentinal likit hareketinin % 21 oranında azaltılmasında başarılı olduğu ileri sürülmüştür (20).

Formaldehit'in, protein çökmesine neden olduğu (12), gümüş nitrat'ın da aynı şekilde dentin tubuluslarındaki proteini etkileyerek dentinal likit akışını azalttığı ileri sürülmüştür (20).

Fluorid'ler, fizyolojik bir hiperkalsifikasyon meydana getirerek dentinal tubulusların daralmasına neden olurlar (2). % 2'lik sodyum fluorid'in in vitro olarak dentin tubulus sıvısının hareketlerini azalttığı gözlemlenmiştir (20).

İyonofrez, diş duyarlılığının tedavisinde kullanılan ve çok başarılı sonuçlar alınan bir yöntemdir (13). 1 miliA'lık galvanik akımla, fluorid solusyonunun dentin tubulus yüzeyine çökmesini sağlayan bu yöntemde, sekonder dentin yapımının stimule edildiği ve iyonizasyon ile tubulus üzerindeki florid birikiminin arttığı bildirilmiştir (6).

Gron ve arkadaşları, sodyum monofluorofosfat ile dentin hidroxyapatiti arasında SEM ile saptanan bu etkileşimle dentin duyarlılığının giderilmesindeki mekanizmanın benzer olduğunu savunmuşlardır (3).

Kortikosteroid'lerin pulpa üzerinde antiinflamatuar etkili olmalarının yanısıra sedatif etkiye de sahip oldukları ve dolayısıyla da diş duyarlılığını azalttıkları gözlenmiştir (35). Diğer bir çalışmada ise, dentine topikal steroid uygulamasının peritubuler dentin mineralizasyonunu arttırdığı ve buna bağlı olarak daralan tubulus lumeninin daha yavaş dentin likit hareketine ve dentinal hassasiyetin azalmasına sebep olduğu ileri sürülmüştür (33).

Stronsiyum'un dentini de kapsayan bütün kalsifiye dokular tarafından adsorbe edildiği ve kök yüzeyindeki organik matrixin blokajını sağladığı ortaya koyulmuştur (42). Başka bir çalışmada ise aynı şekilde önemli miktarda stronsiyum iyonunun dentine penetre olduğu gösterilmiştir (25).

Potasyum nitrat'ın hangi mekanizma ile dentin hassasiyetini engellediği bilinmemekle birlikte Hodash, okside edici etkisi veya kristalizasyon ile tubulusların blokajını sağlayabilmesi olasılığından söz etmiştir (22).

Bränström ve Nordenvall'e göre, hidrodinamik teori göz önüne alındığında resin veya adhesiv bir materyal ile dentin likit akışının azaltılabilmesi durumunda dentinal ağrı kontrol altına alınabilmektedir (5). Başka bir çalışmada da, bu tip bir materyalin dolgu maddesi olarak dentin tubulus girişini kapattığı ve böylece çeşitli uyarıların pulpa iletilmesinin kısa ve uzun süreli mekanik blokajla engellendiği ileri sürülmüştür (4).

Farklı maddeler içeren diş macunlarının dentin hassasiyetini azalttığı veya tümüyle ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Bu amaçla kullanılabilecek diş macunlarının aktif maddesini şu şekilde özetlemek mümkündür.

Aktif karışımı % 10 stronsiyum klorid olan Sensodyne ve Thermodent, aktif maddesi % 2 oranında dibazik sodyum sitrat olan Protect ve % 5 potasyum nitrat kapsayan Promise ve Denquel (10).

Bu konuda yapılmış olan araştırmaların amaçları, hangisinin diğerine göre daha üstün olduğu yönündedir. Ancak hassasiyet giderici ajanların etkisinin saptanması ve kıyaslanması oldukça zordur. Çünkü ağrı duyusu, subjektif ve zaman içinde değişikliğe uğrayabilen bir olgudur ve kişiden kişiye değişiklik gösterir. Bu nedenle, sadece klinik bulgular ve uygulanan kişinin bireysel verilerine göre değil, ajana karşı oluşan pulpal etkilerin histolojik ve diğer laboratuvar değerlendirmelerinin de yapılması gerekir. Bu konuda ideal denilebilecek özelliklere sahip bir lokal uygulama ajanı ve uygulama şekli henüz saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Armstrong, P.J. and Hunt, D.E.: In vitro evaluation of actinobolin as an antibiotic for the treatment of periodontal disease. *I.A.D.R.* 1971 Abstr. no: 142.
2. Bixler, D. and Muhmer, J.C.: Effect of dental caries in children in a nonfluoride area: Combined use of three agents containing solution, and a dentifrice. *J.Am.Dent.Assoc.*, 1964 68: 792.
3. Blunden, R.: The effects of compounds used clinically in the management of dentine hypersensitivity on some physical properties of dentine. *Inter Assoc.for Dent. Res., Brith.Div.*, 1981 Abstr. No: 130.
4. Bränström, M., Johnson, G. and Nordenvall, K.J.: Transmission and control of dentinal painresin impregnation for desensitisation of dentine. *J.Am.Dent. Assoc.*, 1979 99: 612.
5. Bränström, M. and Nordenvall, J.K.: Bacterial penetration, pulpal reaction and inner surface of concise enamel bond composite filling in etched and unetched cavities. *J.Dent.Res.*, 1978 57:3.
6. Carlo, G.T., Ciancio, S.G., and Seyrek, S.K.: An evaluation of iontophoretic application of fluoride for tooth desensitization. *J.Am.Dent.Assoc.*, 1982 105: 452.
7. Ciancio, S.G.: Tetracyclines and periodontal therapy. *J.Periodontol.*, 1976 47: 155.
8. Ciancio, S.g., Singh, S., Genco, R., Kryger, G. and Mat-

- her, M.: Analysis of tetracycline in human gingival fluid. Methodology and results. *J.Dent.Res.* (Special Issue Abstr. No: 411), 1976 55: 164.
9. Ciancio, S.G., Slots, J., Reynolds, H.S., Zambron, J.J. and McKenna, J.D.: The effect of short term administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. *J.Periodontol.*, 1982 53: 557.
10. Devaney, J.A.: Toothpaste component. Letter to the editor. *J.Am.Dent.Assoc.*, 1982 105: 608.
11. Dossentbach, W.F. and Mühleman, H.R.: Effect of penicillin and ricinoleate on early calculus formation. *Helv.Odontol.Acta.*, 1961 5:18.
12. Forrest, J.D.: A clinical assesment of 3 desensitizing tooth pastes containing formalin. *British Dental Journal.*, 1963 114: 103.
13. Gangarosa, L.P.: Iontophoretic application of fluoride by tray technique for desensitization of multiple teeth. *J.Am.Dent. Assoc.*, 1981 102: 50.
14. Golup, L.M. et al.: Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J.Periodont.Res.*, 1984 19: 651.
15. Golup, L.M. et al.: Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J.Periodont.Res.*, 1985 20: 12.
16. Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S.S.: Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J.Clin.Periodont.*, 1979 6:83.
17. Goodson, J.M., Offenbacher, S., Farr, D.H. and Hogan, P.E.: Periodontal treatment by local drug delivery. *J.Periodontol.*, 1985 56: 265.
18. Gordon, J.M. et al.: Tetracycline levels achievable in the gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. I- Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J.Periodontol.*, 1981 52: 601.
19. Gordon, J.M., Walker, C.B., Murphy, J.C., Goodson, J.M. and Socransky, S.S.: Concentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J.Clin. Periodont.*, 1981 8: 117.
20. Greenhill, J.D. and Pashley, D.H.: The effect of desensitizing agents on the hydraulic conductance of human dentin in vitro. *J.Dent.Res.*, 1981 60: 686.
21. Gron, P., Brudevold, F. and Aasenden, R.: Monofluorophosphate application. *Caries Res.*, 1971 15: 90.
22. Hodash, M.: A superior desensitizer-potassium nitrate. *J.Am.Dent.Assoc.*, 1974 88:831.
23. Jordan, D.C. and Mallory, H.D.C.: Site of action of vancomycin and staphylococcus aureus. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1964 4: 489.
24. Kornman, K.S. and Robertson, P.B.: Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. *J.Periodontol.*, 1985 56: 443.
25. Kun, L.: Biophysical study of the modifications in dental tissue induced by the topical application of strontium. *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde.* 1976 86: 611.
26. Levy, S.B.: Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. *Lancet* 1982 2: 83.
27. Listgarten, M.A., Lindhe, J. and Hellden, L.: Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease: Clinical, microbiological and histological observations. *J.Clin. Periodont.*, 1978 5: 246.
28. Lobene, R.R., Brion, M. and Socransky, S.S.: Effects of erythromycin on dental plaque and plaque-forming microorganism in man. *J.Periodontol.*, 1969 40: 287.
29. Loesche, W.J. and Nafe, D.: Reduction of supragingival plaque accumulations in institutionalized Down's syndrome patients by periodic treatment with topical kanamycin. *Arch. Oral Biol.*, 1973 18: 1131.
30. Lozdan, J., Sheiham, A., Pearlman, B.A., Keiser, B., Rachanis, C.C. and Meyer, R.: The use of nitrimidazole in the treatment of acute ulcerative gingivitis. A double-blind controlled trial. *British Dental Journal.*, 1971 130: 294.
31. Mandell, R.L. and Socransky, S.S.: Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J.Periodontol.* 1988 59: 373.
32. Mills, W.H., Thompson, G.W. and Beagrie, G.S.: Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. *J.Clin. Periodont.*, 1979 6: 308.
33. Myor, I.A.: Histologic studies of human coronal dentine following the insertion of various materials in experimentally prepared cavities. *Arch.Oral Biol.*, 1967 12: 441.
34. Mombelli, A., Gusberti, F.A. and Lang, N.P.: Treatment of recurrent periodontal disease by root planing and Ornidazole (Tiberal). Clinical and microbiological findings. *J.Clin. Periodont.*, 1989 16: 38.
35. Mosteller, J.H.: The use of prednisone in the elimination of postoperative thermal sensitivity: A clinical study. *J.Prosthet.Dent.*, 1962 12: 1176.
36. Parry, M.F.: The penicillins. *Med.Clin.North. Am.*, 1987 71: 1093.
37. Pascale, D., Gordon, J., Lamsteer, I., Mann, P., Seiger, M. and Arndt, W.: Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J.Clin.Periodont.*, 1986 13: 841.
38. Sazer, U.P. and Guggenheim, B.: Ornidazole (Tiberal) in the treatment of periodontal disease (*İsveç Periodontoloji Derneği Kongresinde tebliğ edilmiştir*). 14 Mayıs 1983, Zürich.
39. Shinn, D.L.S.: Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *Lancet.* 1962 1: 1191.
40. Slots, J. and Rosling, B.G.: Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J.Clin.Periodont.*, 1983 10: 465.
41. Trowbridge, H.O., Edwall, L. and Panopoulos, P.: Effect of zinc oxideeugenol and calcium hydroxide on intradental nerve activity. *J.Endodont.*, 1982 8: 403.

42. Uchida, A., Wakano, Y., Fukuyama, O. et al.: Controlled clinical evaluation of a % 10 strontium chloride dentifrice in treatment of dentin hypersensitivity following periodontol surgery., *J.Periodontol.*, 1980 51: 578.

43. Von Konow, L.: Orofacial Infection and nitroimidazoles
Diss. *Akademiks Auhandling, Karolinska Institutet, Huddinge / Swed.* 1982 p. 92.

44. Watts, T., Palmer, R. and Floyd, P.: Metronidazole: A double, blind trial in untreated human periodontal disease. *J.Clin.Periodont.*, 1986 3: 939.

45. Wust, J.: Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole, ornidazole and nidazol and routine susceptibility testing by standardized method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 1977 11: 631.