

Farmakoterapija parodontalnih bolezni

Pharmacotherapy of periodontal diseases

Saša Obermajer

Povzetek: Za odstranjevanje zobnih oblog in zdravljenje gingivitisa so bolnikom na voljo številni izdelki. Njihov cilj je zmanjšanje vnetja dlesni in s tem preprečiti razvoj destruktivne parodontalne bolezni. Proizvodi so primarno v obliki zobnih past ali ustnih vod, ki vsebujejo aktivne učinkovine klorheksidin, triklosan, kositrov fluorid, kombinacijo eteričnih olj, antimikrobnih učinkovin in antibakterijskih peptidov. Primerna sestava zobnih past in ustnih vod je izrednega pomena za ohranitev biološke razpoložljivosti učinkovin in v nekaterih primerih za izboljšanje njihovih trajnosti. Novi lokalni dostavni sistemi, kot tudi genska terapija, nudijo možnosti izboljšanja terapije in hkrati preventive parodontalne bolezni. Sledeči sistematični pregled farmakoterapevtskih učinkovin predlaga za optimalno zdravje dlesni uporabo pripravkov za odstranjevanje plaka in zdravljenje gingivitisa kot dodatek bolnikovim oralnim higienskim navadam.

Ključne besede: *periodontitis, gingivitis, klorheksidin, triklosan, antimikrobne učinkovine, kovinski ioni, antibakterijski peptidi*

Abstract: Multiple antigingivitis and antiplaque products are available for patients. The goal of antiplaque, antigingivitis agents is to decrease gingival inflammation so that destructive periodontal disease will not develop. These products are primarily in the form of a dentifrice or a mouthrinse, and the active agents involved include chlorhexidine, triclosan, stannous fluoride, a combination of essential oils, antimicrobial agents and antibacterial peptides. The proper formulation of these active agents into dentifrices and/or mouthrinses is extremely important to maintain the bioavailability of the agents and, in some cases, to improve their substantivity. New local delivery systems as well as gene therapy will improve therapy as well as prevention of this prevalent disease. This systematic review suggests that for optimum gingival health, adults should add an antiplaque, antigingivitis agent to their oral hygiene regimen.

Keywords: *periodontitis, gingivitis, chlorhexidine, triclosan, antimicrobials, metal ions, antibacterial peptides*

1 Uvod

Bolezni obzobnih tkiv, tako gingivitis kot parodontitis, so resne infekcijske bolezni, ki, kadar ostanejo nezdravljene, vodijo v izgubo zob. Parodontalne bolezni se pojavljajo tako pri odraslih kot tudi pri otrocih in najstnikih. Gingivitis prizadane več kot 70 % otrok starejših od 7 let (1) in več kot 75 % odraslih ter se pri nekaterih odraslih populacijah približuje celo 100 % (2). Resni generaliziran parodontitis prizadane od 5 do 15 % populacije, medtem ko zmerne oblike parodontitisa prizadanejo večino prebivalstva (3). Pomembna je preventiva, zgodnje diagnosticiranje in zgodnje zdravljenje parodontalnih bolezni.

Namen članka je aktualen sistematičen pregled farmakoterapije pri zdravljenju parodontalnih bolezni.

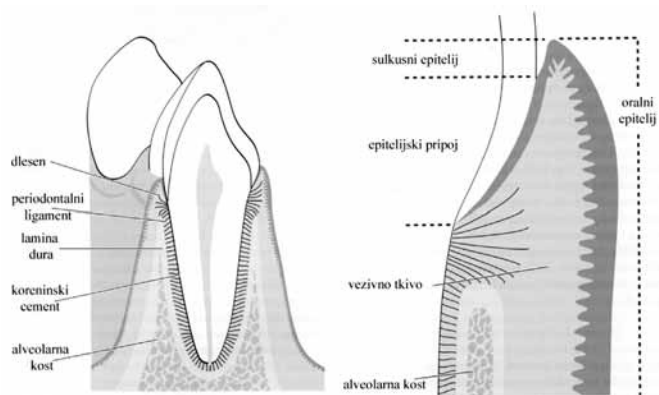
2 Razdelitev parodontalnih bolezni

Gingivitis in parodontitis sta dve glavni obliki infekcijskih bolezni, ki prizadaneeta parodontalno tkivo. Gingivitis je najmildejša oblika parodontalne

bolezni. Gre za vnetje gingive (dlesni), ki se klinično kaže z znaki kot so rdečica gingive, edem, krvavenje in povečan tok tekočine v gingivalnih žepih (4). Nezdravljen gingivitis lahko napreduje v parodontitis. Parodontitis je poleg vnetja gingive tudi vnetje vezivnega tkiva, parodontalnega ligamenta in kosti. Histopatologija lezije pri parodontitisu je sicer v mnogih pogledih podobna nastanku lezije pri gingivitisu, vendar sčasoma prevlada izguba parodontalnega tkiva z izgubo kosti ter nastanek parodontalnih žepkov (4,5). Parodontitis se tako klinično razlikuje od gingivitisa, pride namreč do izgube podpornih tkiv zoba, zaradi česar postane zob majav in v končni fazi izpade (4). Obe bolezni se klasificira glede na etiologijo, klinično sliko ali spremljajoče dejavnike, ki bolezni poslabšajo (5). Med parodontalnimi in sistemskimi boleznimi obstaja povezava (1).

Sprejeta klasifikacija parodontalnih bolezni:

1. gingivalne bolezni zaradi zobnih oblog (sem spadajo različni gingivitisi),
2. kronični parodontitis,
3. agresivni parodontitis,
4. parodontitis kot manifestacija sistemskih bolezni in nekrotizirajoče parodontalne bolezni (4).



Slika 1: Prikaz videza zdravega zoba in obzobnega tkiva.

Figure 1: Schematic representation of healthy tooth and periodontal tissue.

3 Vzroki za nastanek parodontalnih bolezni

Gingivitis je pogosto posledica neprimerne ustne higiene. Razvoj gingivitisa potrebuje prisotnost zobnih oblog in bakterij, ki direktno in indirektno izzovejo patološke spremembe v tkivu. Skoraj vse parodontalne bolezni so povezane z mikroorganizmi oziroma so le ti njihovi povzročitelji (4). Prekomerna rast biofilma, ponavadi zaradi nerednega čiščenja, je povezana z razvojem parodontalnih bolezni. (6).

Pomembno pa je poudariti, da imajo na parodontalno bolezen močan vpliv naslednji dejavniki:

- kajenje,
- genetika (do 30% populacije je gensko dovzetnih za razvoj parodontalne bolezni, kar pomeni, da navkljub dobri ustni higieni z večjo verjetnostjo razvijejo parodontalno bolezen),
- nosečnost, puberteta, menopavza (kot posledica hormonskih sprememb so dlesni bolj občutljive na prisotnost zobnih oblog, hkrati pa obstaja tudi obratna povezava parodontalne bolezni na nosečnost; noseče ženske s parodontalno boleznijo so bolj dovzetne za prezgodnji porod in nedonošenost novorojenčkov),
- stres oz. imunski status organizma,
- zdravila.

Med zdravili je potrebno posebej poudariti učinkovine fenitoin, natrijev valproat, ciklosporin A in blokatorje kalcijevih kanalov (npr. nifedipin), ki povzročajo hiperplazijo dlesni bodisi neodvisno ali v odgovor na prisotnost zobnih oblog. Tipični znaki so sprememba oblike in velikosti papile, lahko pa se poveča tudi preostala obzobna ter prirasla dlesni.

Na stanje povečane občutljivosti parodontalnih tkiv v odgovor na zobne obloge vplivajo tudi peroralni kontraceptivi in antidepresivi.

V širšem smislu pa na zdravje dlesni vplivajo tudi azatioprin, protirakave učinkovine in metotrexat, ki posredno povzročajo atrofijo, eritem ter ulceracije (7).

- stiskanje in škrtanje z zobni (bruksizem) ter okluzijska travma,
- sladkorna bolezen (pri sladkorni bolezni je prav tako opazna navzkrižna povezava, in sicer je pri bolnikih s parodontalno boleznijo

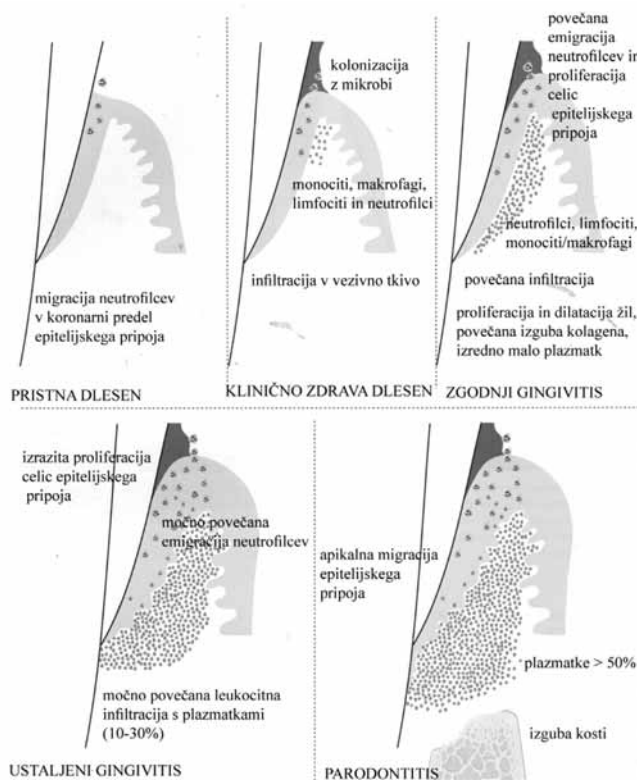
sama sladkorna bolezen težje obvladljiva zaradi vpliva parodontalne infekcije na zmožnost proizvodnje ter porabe inzulina),

- neustrezna prehrana,
- druge sistemske bolezni.

4 Zdravljenje parodontalnih bolezni

Gingivitis je reverzibilna bolezen. Osnovna terapija pri ljudeh s kroničnim gingivitisom je zmanjšanje števila ustnih bakterij in z njimi povezanih kalcificiranih in nekalcificiranih sedimentov. Terapevtski cilj odstranjevanja zobnega kamna in zobnih oblog ter luščenja in glajenja korenine zoba je zmanjšanje števila supra- in subgingivalnih bakterij pod nivo, ki je sposoben povzročiti klinično vnetje dlesni.

Parodontitis je pogojno reverzibilna bolezen. Terapevtsko zdravljenje razdelimo v tri glavne skupine: anti-infekcijsko zdravljenje oz. nekirurško terapijo, resektivno kirurško zdravljenje in regenerativno kirurško zdravljenje. Anti-infekcijsko zdravljenje odstrani etiološke dejavnike z odstranjevanjem zobnih oblog in zobnega kamna, supra- in subgingivalno z luščenjem in glajenjem korenine. Med najpogosteje izvajanimi resektivnimi kirurškimi parodontalnimi terapijami so gingivektomije, reženjske operacije (zmanjševanje globine parodontalnih žepov) z ali brez postopkov za podaljšanje klinične krone ter mehko tkivni presadki. Regenerativna terapija zajema regeneracijo ali rekonstrukcijo izgubljenega parodontalnega tkiva (5).



Slika 2: Shematski prikaz razvoja parodontalne bolezni.

Figure 2: Schematic representation of periodontal disease development.

4.1 Farmakoterapija parodontalnih bolezni

Proces nastanka zobnih oblog se lahko spremeni oz. zavre na več ravneh še predno masa in kompleksnost zobnih oblog dosežeta nivo, ki preprečuje zdravje dlesni. Farmakoterapija lahko tako učinkuje na kvaliteto in kvantiteto plaka, odvisno od napredovalosti bolezni. Pomembno je poudariti, da so bakterije v biofilmih bolj rezistentne na delovanje protimikrobnih agensov kot prostoživeče. Tako morajo biti farmakoterapevtiki učinkoviti predvsem proti zobnim oblogam, ne samo proti samim bakterijam sline.

Glede na mehanizem delovanja ločimo antiadhezivne dejavnike, ki učinkujejo na začetno adhezijo primarnih bakterij, ki ustvarjajo zobne obloge (delmopinol), antimikrobne dejavnike, ki imajo bakteriostatični ali baktericidni učinek, in dejavnike, ki zmanjšujejo količino nastalih oblog (hipoklorit, proteaze, dekstranaze, mutanaze). Glede na farmacevtsko-kemijsko klasifikacijo so to antibiotiki, encimi, bisbigvanidni antiseptiki (klorheksidin, aleksidin, oktenidin), kvartarne amonijeve spojine (benzalkonijev klorid, cetilpiridinijev klorid), fenoli (triklosan) in oljne esence, naravni proizvodi (zelišča in rastline), fluoridi, kovinske soli, oksidanti (peroksiborat), detergenti (natrijev-lavril-sulfat), aminoalkoholi (oktopenol, delmopinol), natrijev klorid ter drugi antiseptiki (povidon jod, heksetidin).

Da je lahko farmakoterapevtska učinkovina pri zdravljenju parodontalne bolezni učinkovita, mora zadostovati petim pogojem: inhibira ali zatire ustreznega patogena, doseči mora ustrezno mesto delovanja, imeti mora ustrezno koncentracijo, delovati mora dovolj dolgo in ne sme povzročati poškodb.

Farmakoterapija pri zdravljenju parodontitisa je lahko sistemska ali lokalna.

Lokalno učinkovine apliciramo v obliki zobne paste, ustne vode, sprejev, izpiralcev, premazov ali žvečilnih gum.

4.1.1 Antiseptiki

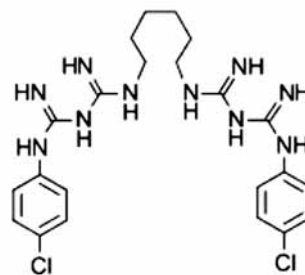
Antiseptiki obsegajo široko področje kemijskih kategorij, od alkoholov (etil alkohol, isopropyl alkohol), amidinov in gvanidov (klorheksidin), halogenov (triklosan), živosrebrih spojin (nitromersol), fenolov (eugenol, triklosan, timol), kvaternarnih amonijevih spojin (cetilpiridinijev klorid), kovin (cinkov citrate), barvil do drugih (heksetidin, očetna kislina). Različni mehanizmi delovanja antiseptikov potekajo preko inaktivacije encimov, spremembe normalne permeabilnosti bakterijske celične membrane, denaturacije proteinov, helacije in interkalacije v DNA. Idealni antiseptik mora imeti določene fizikalne, estetske (brez vonja, ne povzroča zabarvanja, bolečin...) in učinkovitostne (visoka germicidna aktivnost, širok spekter aktivnosti, dolgotrajna učinkovitost) lastnosti. Hkrati pa je potrebno poudariti, da idealnega antiseptika še niso odkrili.

Minimalna inhibitorna koncentracija antiseptika mora doseči bakterije na vseh izpostavljenih ustnih predelih. Dve področji, gingivalni žep in interproksimalno področje med zobmi, pomembna pri patogenezi parodontalne bolezni, pa s spiranjem z ustnimi vodami ne moremo doseči. Tovrstne težave lahko presežemo z uporabo lokalnih dostavnih sistemov (8) ter hkratnim mehanskim čiščenjem.

Čeprav so preučili že stotine učinkovin in preparatov, še vedno ni idealnega antiseptika (9). Za klorheksidin bi lahko rekli, da je nekakšen referenčni standard (9), saj se z njim primerjajo in ocenjujejo številni antiseptiki.

4.1.1.1 Klorheksidin (1,1'-Heksametilen bis(5-(p-klorofenil)bisgvanid))

Klorheksidin je antiseptik, član skupine bisgvanidov, in je še vedno referenčni standard (zlati standard), s katerim se ocenjuje in primerja številne druge oralne antiseptike; namreč klorheksidin še vedno velja za najučinkovitejše protimikrobno sredstvo pri peroralni uporabi.



Slika 3: Kemijska struktura klorheksidina.

Figure 3: Chemical structure of chlorhexidine.

Klorheksidin ima baktericidni in bakteriostatični učinek na Gram (+) in Gram (-) bakterije (vpliva na membransko prepustnost bakterij, pri višjih koncentracijah pa povzroča tudi koagulacijo citoplazme).

Najdemo ga v več kot 100 različnih proizvodih kot edino aktivno učinkovino ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami. V Evropi se običajno uporablja koncentracija 0,2 %, v Združenih državah Amerike pa 0,12 % (9).

Uporablja se v obliki ustne vode, gelov, sprejev in premazov v koncentracijah 0,03-2%. Klorheksidin se v zobnih pastah redkeje uporablja zaradi anionske narave detergentov zobnih past, ki ga deaktivirajo. Indikacije za uporabo so: perioperativna uporaba (pred ali po operativnim posegom), v sklopu parodontalne terapije (gingivitis, parodontitis, nekrotizirajoči ulcerativni gingivitis/parodontitis), preventiva kariesa, ustni zadah, suha usta, kot dodatek ustni higieni in profesionalni profilaksi ter pri hendikepiranih osebah.

Uporaba klorheksidin ustne vode (0,1 do 0,2 %) dva- do trikrat dnevno je učinkovita pri zmanjšanju oblog in gingivitisu. Učinkovitost je večja kot pri ostalih ustnih vodah (10,11,12).

Klorheksidinske ustne vode naj bi se glede na izsledke posameznih študij uporabljale najprej 30 minut po zobnem ščetkanju oz. po uporabi zobnih past, saj le te vsebujejo snovi, ki lahko inaktivirajo klorheksidin (13,14,15).

Ob oralni uporabi ima številne stranske učinke: rjavo zabarvanje zob, zobnih materialov in jezika, motnje okusa, erozije ustne sluznice ter otekanje parotidne žleze. Rjavo zabarvanje zob naj bi pravzaprav povzročali prehodni elementi in žveplo, in sicer naj bi klorheksidin povečal akumuliranje žveplo-vsebujočih komponent zobnih oblog, ki nadalje interagirajo z železom ter tako povzročijo zabarvanje oblog (zabarvanje je tisti stranski učinek, ki prepreči dolgoročno uporabo klorheksidina v preventivne namene).

Omenimo lahko še sinergistično delovanje klorheksidina in bakra, ki omogoča 10- do 100 krat večje zmanjšanje števila živih celic kot pa ga daje sam klorheksidin.

Ena od oblik oralne aplikacije klorheksidina je klorheksidinski čip. Klorheksidinski čip je majhen biorazgradljiv film hidrolizirane želatine, v kateri je vgrajeno 2,5 mg klorheksidinijevega glukonata. Čip ima obliko nohta (5 x 4 mm) in je debel 0,35 mm. Prednosti uporabe sta biološka razgradljivost in enostavna aplikacija. Čip je samorencijski ter dostavlja učinkovino v koncentraciji 125 g/ml vsaj 7 dni (16). Pri tej koncentraciji klorheksidin uniči 99% subgingivalne mikroflore (17). Študije z uporabo klorheksidinskega čipa so pokazale, da zadržano sproščanje klorheksidina iz etil-celuloznih počasi-sproščujočih dostavnih sistemov učinkovito zmanjšuje število bakterij v žepih vsaj 17 tednov (18,19). Klorheksidinski čip, uporabljen kot adjuktivna terapija luščenju in glajenju korenin, poveča učinek mehanske terapije ter znatno zmanjša globino sondiranja gingivalnih žepov, krvavitev dlesni in izboljša nivo gingivalnega prirastišča (20,21). Tekom zdravljenja naj bi se bolnik izogibal ščetkanju zdravljenih zob. Priporočljiva pa je uporaba klorheksidinske ustne vode dvakrat dnevno, dva tedna. Za najbolj učinkovito uporabo čipa se je izkazala terapija žepov 5mm ali več vsake 3 mesece (zmanjšanje globine sondiranja in števila žepov dlesni nad 5mm ali več).

4.1.1.2 Triklosan (5-kloro-2-(2,4-diklorofenoksi) fenol)

Triklosan, kloriran bisfenol, je najbolj pogosto uporabljena protimikrobna učinkovina v peroralnih proizvodih. Učinkovit je proti glivicam, Gram (+) in večini Gram (-) bakterij ter ima omejeno učinkovitost proti *Pseudomonas spp.* Triklosan ni tako učinkovit antiseptik kot klorheksidin, vendar pa kaže tako protimikrobno kot protivnetno delovanje (inhibira številne pomembne mediatorje vnetja dlesni) (22,23). Njegovo delovanje se izboljša z izboljšanjem same oralne retencije triklosana, z uporabo kopolimerov ali v kombinaciji z drugimi komplementarnimi protimikrobnimi učinkovinami.

V kombinaciji s kopolimerom PVM/MA (polivinilmetileter maleinske kisline) je protimikrobna učinkovitost triklosana povečana, saj naj bi bil povečan privzem triklosana na sklenino in epiteljske celice (24). Triklosan v kombinaciji s PVM/MA značilno zmanjša zobne obloge in gingivitis v primerjavi s placebom (25,26,27). V kombinaciji s silikonskim oljem triklosan značilno zmanjša krvavenje ob sondiranju v primerjavi s samim triklosanom, saj se silikonsko olje adsorbira na trdne površine zob zaradi nizke površinske napetosti (28). Triklosan in ionski detergent natrijev laurilsulfat v ustni vodi značilno zmanjšata nastanek zobnih oblog (29). Sicer tudi ustna voda z 1,5% natrijevim laurilsulfatom zmanjša nastanek zobnih oblog, vendar je prednostno dodajanje triklosana, saj varuje pred tkivnimi poškodbami, ki jih povzroča natrijev laurilsulfat (30). Kombinacija triklosana in cinkovega citrata zmanjšuje nastanek plaka in tako pripomore pri ohranjanju zdravja dlesni (31). Triklosan in cinkov citrat imata skupaj komplementarni in aditivni protibakterijski učinek ter zavirata tvorbo zobnih oblog (zmanjšujeta rast bakterij, inhibirata metabolizem in prevzem glukoze pri bakterijah ter zmanjšujeta ekspresijo virulencnih dejavnikov bakterij – proteaze) (32).

Kombinacija triklosana in cinkovega citrata daje boljše lastnosti v primerjavi s triklosan-kopolimerom v smislu dostave in retencije triklosana na oralnih površinah in na zobnih oblogah (33).

V primerjalni študiji so ugotovili, da je triklosan slabše učinkovit v primerjavi s klorheksidinom ali s cetilpiridinijevim kloridom. Triklosan pri 0,1% daje omejeno inhibicijo plaka in je manj učinkovit kot 0,01% klorheksidin. Vse testirane spojine so bile sicer učinkovitejše od kontrole, vendar pri triklosanu ta razlika ni bila vedno statistično značilna (34).

Pozitivna lastnost uporabe triklosana je varnost ter malo neželenih stranskih učinkov, med katerimi je napogostejši kontaktni dermatitis. Prav tako ne povzroča zabarvanja zob.

4.1.1.3 Kovinske soli

Kovinske soli so baktericidne napram ustnim bakterijam, inhibirajo bakterijske encime in so učinkovite proti nastanku zobnih oblog (35). Kovinski ioni imajo protimikrobno delovanje v naslednjem vrstnem redu $Ag^+ > Cu^{2+} > Sn^{2+} > Zn^{2+} > Al^{3+}$. Kositer se uporablja najpogosteje, navadno v obliki kositrovega fluorida. Kositrove soli v obliki ustnih vod, gelov ali past so učinkovite pri zmanjšanju oblog in gingivitisa. Neželjena učinka uporabe sta zabarvanje zob in motnje okušanja (36). Cinkove soli se tudi pogosto dodajajo v zobne paste ali ustne vode (37). Cink ima prednost pred ostalimi kovinskimi ioni, saj ne povzroča zabarvanosti zob in nima škodljivih sistemskih učinkov ali učinkov na mehka tkiva kot ostali kovinski ioni (38). Zadržuje se v ustni votlini, hkrati pa njegova večkratna aplikacija povečuje koncentracijo cinkovih ionov v zobnih oblogah. Cink ima protimikrobno delovanje in inhibira nastanek zobnih oblog preko številnih inhibitornih mehanizmov (39,40). Inhibira tripsinu podobne proteaze bakterije *Porphyromonas gingivalis*, inhibira glikolizo in nastanek kislin bakterije *Streptococcus mutans* (31).

4.1.1.4 Fluorid

Fluorid je običajno prisoten v zobnih pastah (1.000-1.500 ppm v obliki natrijevega fluorida ali natrijevega monofluorofosfata). Ima predvsem protikariozni učinek, vendar pa ima le majhen učinek na zobne obloge ter komaj opazen protimikrobni učinek. Protikariozni mehanizem poteka preko inhibicije številnih bakterijskih encimov bodisi neposredno ali posredno, s čimer zmanjša hitrost nastajanja kislin v zobnih oblogah po zaužitju ogljikovih hidratov (42). Hkrati vpliva na remineralizacijo in demineralizacijo sklenine. Sub-ppm raven fluorida v slini poveča remineralizacijo sklenine, saj se poveča obarjanje kalcijevih fosfatov in tvorba fluorohidroksiapatita v zobnih tkivih (43). V obliki kositrovega fluorida ali amin fluorida pa ima zaradi nefluoridne komponente molekule znatne antibakterijske lastnosti. Amin naj bi imel površinsko aktivne lastnosti (44) in zavira adhezijo bakterij kot tudi samo rast bakterij. Kositrov fluorid pa deluje antibakterijsko, v večji meri zaradi kositrovega iona, ki je klinično učinkovit (45).

4.1.1.5 Eterična olja

Na tržišču je že več let prisoten proizvod, ki vsebuje mešanico eteričnih olj s timolom, evkaliptolom, metil salicilatom in mentolom. Je zelo učinkovit v preprečevanju nastanka supragingivalnih oblog in gingivitisa (46).

4.1.1.6 Ostali antiseptiki

Ustne vode z aminom in kositrovim fluoridom kažejo enako učinkovitost kot ustne vode z eteričnim oljem pri zmanjšanju nastanka zobnih oblog in pri ohranjanju zdravja dlesni, vendar imajo močnejši antibakterijski učinek (47). V primerjavi s klorheksidinom pa ustne vode z aminom in

kositrovim fluoridom slabše odstranjujejo zobne obloge, vendar povzročijo tudi značilno manjše zabarvanje zob.

Sinergistično delovanje kažeta tudi klorheksidin in baker (inhibicija rasti izbranih oralnih bakterij), in sicer zmanjšata število živih celic za 10- do 100 krat bolj kot ob uporabi samega klorheksidina.

Prihodnja leta bodo prinesla izboljšave pripravkov z antiseptiki. Nove generacije bi lahko vključevale kombinacije že znanih učinkovin, ki delujejo komplementarno in aditivno. S tem bi povečali učinkovitost ter selektivnost antimikrobnih učinkovin.

4.1.2 Protimikrobne učinkovine

Parodontalna bolezen je infekcijskega izvora, povzročena z zobnimi oblogami kompleksne sestave. Nastane z omejenim številom bakterijskih vrst, zato stalno in maksimalno zaviranje nastanka zobnih oblog ni edina rešitev za zdravljenje parodontalne bolezni. Pri posameznikih, ki imajo specifično patogeno infekcijo, je potrebna terapija z učinkovinami, usmerjenimi proti specifičnim patogenom (specifična hipoteza plaka) (48).

Poleg specifičnosti pa je pomembno poudariti, da so lahko nekateri patogeni za mehanske posege nedosegljivi zaradi sposobnosti invazije v tkivo (49) ali pa se nahajajo na mestih, ki so parodontalnim instrumentom nedosegljiva (koreninska razcepišča). Poleg tega pa lahko perzistirajoči patogeni rekolonizirajo zobne površine tudi iz nezobnih področij (hrbtišče jezika, tonzile).

Z ustreznimi učinkovinami lahko terapijo parodontalne bolezni usmerimo le proti posameznim patogenom (zdravilo mora pokazati delovanje in vitro proti patogenemu mikroorganizmu) in na področja, ki mehanskih tehnikam niso dostopna (dokazati je potrebno, da se učinkovita koncentracija zdravila, potrebna za uničenje mikroorganizma, lahko doseže v subgingivalnem okolju brez večjih lokalnih in sistemskih stranskih učinkov za zadosten čas, da signifikantno prizadane patogene).

V ta namen se pri farmakoterapiji parodontalne bolezni uporabljajo ozkospektralni antibiotiki, lahko lokalno ali sistemsko. Ker pa je subgingivalna flora ponavadi mešana (aerobna in anaerobna), je potrebna kombinirana antibiotična terapija.

4.1.2.1 Sistemska protimikrobna terapija

V parodontalni terapiji se v namen sistemskega protimikrobnega zdravljenja uporabljajo učinkovine: tetraciklin, penicilin, klindamicin, metronidazol ter kombinacija metronidazola, amoksicilina in klavulanske kisline.

Indikacije za uporabo sistemske antibiotične terapije so refraktarni parodontitis in agresivni lokalizirani parodontitis ter akutne infekcije (absces dlesni), v nekaterih primerih pa tudi kronični in agresivni parodontitis pri odraslem. Uporaba sistemske antibiotične terapije je priporočljiva tudi pri pacientih teden ali dva po regenerativnih posegih ali po vstavitvi vsadkov, saj je v teh primerih ključnega pomena, da ne pride do infekcij v zgodnjih fazah obnove tkiva. Tudi v nekaterih napredovalih primerih parodontalne bolezni lahko zelo specifične škodljive bakterije odstranimo s kratkotrajno terapijo s sistemskimi antibiotiki. Sistemska protimikrobna terapija je običajna tudi za zdravljenje akutnih infekcij (absces dlesni) ter pred terapijo bolnikov, ki

imajo določena kompromitirana bolezenska stanja (umetna srčna zaklopka, prolaps mitralne zaklopke z regurgitacijo...).

Praviloma pri večini parodontalnih bolezenskih stanj sistemska antibiotična terapija ni potrebna in učinkovita. Potrebno je poudariti, da je učinek antibiotikov kratkotrajen.

4.1.2.2 Nizkodozna sistemska antibiotična terapija

Zanimiv učinek nekaterih antibiotikov je, poleg uničevanja bakterij, ki povzročajo parodontalne bolezni, zmanjšanje telesne produkcije kolagenaze. Kolagenaza je encim, ki je med drugim potreben pri odstranjevanju starih tkiv in nadomestitvi z novimi tkivi. Njeno prekomerno nastajanje, ki je prisotno pri parodontalnih boleznih, pa uničuje tkivo dlesni. Antibiotik doksiciklin pri nizkih odmerkih, ki ne delujejo antibiotično, zavira učinke kolagenaze. Hkrati pa sta prednosti majhnih doz antibiotikov manjša možnost razvoja rezistence in manj stranskih učinkov.

4.1.2.3 Lokalna antimikrobna terapija

Lokalna dostava antimikrobnih učinkovin je rezultat več kot 20-letnega pionirskega raziskovalnega dela Goodsona iz raziskovalne ustanove Forsyth Dental Research Center. Cilj je dostava visokih koncentracij antibiotikov ali antimikrobnih učinkovin neposredno na mesto parodontalne okužbe. Dosežene koncentracije so znatno večje kot pri sistemski terapiji, pri čemer je sistemska dostava minimalna.

V uporabi so tetraciklinsko vlakno, klorheksidinski čip, doksiciklinski polimer, metronidazolski gel, minociklinsko mazilo.

a. Tetraciklinsko vlakno

Tetraciklinsko vlakno gradi polimer polietilen vinil acetata, ki je 25% nasičen s tetraciklinom. Vlakno je dolgo 23 cm in ima premera 0,5 mm ter vsebuje 12,7 mg tetraciklina. Vlakno je fleksibilno in ga zlahka vstavimo v parodontalni žep, ki ga skoraj povsem zapolni ter enakomerno sprošča učinkovino 14 dni. V primerjavi s sistemsko dostavo tetraciklina, je pri vlaknu koncentracija tetraciklina v tekočini dlesni 1590 g/ml napram 4 do 8 g/ml pri sistemski dostavi, medtem ko je serumska koncentracija 0,4 g/ml in manj napram 2 do 4 g/ml pri sistemski dostavi. Celokupni odmerek po desetih dnevih zdravljenja je 12,7 mg napram 10.000 g pri sistemski dostavi. Tekom zdravljenja naj bi se bolnik izogibal ščetkanju zdravljenih zob. Priporočljiva pa je uporaba klorheksidinske ustne vode dvakrat dnevno do enega tedna po odstranitvi vlaken (vlakna pustimo deloveti 7-14 dni). Terapija s tetraciklinskim vlaknom se je izkazala za učinkovitejšo glede globine sondiranja žepov dlesni, nivoja kliničnega prirastišča dlesni in krvavitve dlesni v primerjavi z luščenjem in glajenjem korenin (50). Optimalna mesta za uporabo tetraciklinskih vlaken so parodontalni žepi z globino sondiranja 5mm ali več, ki krvavijo ob sondiranju in se niso odzvala na mehansko terapijo.

b. Doksiciklinski polimer

Tekoč biorazgradljiv dostavni sistem (10% doksiciklin hiklat) trdi v parodontalnem žepu in omogoča kontrolirano sproščanje vgrajenega doksiciklina. Doksiciklin se tik pred aplikacijo zmeša s tekočim polimerom ter injicira v žep, ki se nato zapre s cianoakrilatom. Tekom zdravljenja naj bi se bolnik izogibal ščetkanju zdravljenih zob. Priporočljiva pa je uporaba klorheksidinske ustne vode. Doksiciklin je

bil izbran zaradi mehanizma delovanja, t.j. učinkovitosti proti številnim parodontalnim patogenom, zaradi česar je učinkovit pri zdravljenju parodontitisa (51,52,53). Doksiciklin znatno zmanjšuje globino sondiranja in krvavitev ob sondiranju. V primerjavi z luščenjem in glajenjem korenin dosega 100% rezultate luščenja in glajenja glede nivoja kliničnega prirastišča dlesni ter globine sondiranja (54).

c. Metronidazolski gel

Metronidazolski gel vsebuje 25% metronidazola. V žepe dlesni se nanese z injekcijo in topo kanilo. Sistem je biorazgradljiv, vendar pa zahteva večkratne aplikacije. Učinkovitost zdravljenja se je v številnih študijah izkazala za primerljivo luščenju korenin (55,56).

e. Minociklinsko mazilo

Minociklinsko mazilo vsebuje 2% minociklinskega hidroklorida. V žepe dlesni se nanese z injekcijo in topo kanilo. Zaradi biorazgradljivosti so potrebne večkratne aplikacije učinkovine. Minociklin je učinkovit pri uničevanju bakterij, ki naj bi povzročale parodontalne bolezni. Učinkovito zmanjšuje globino sondiranja, krvavitev ob sondiranju in izboljšuje nivo kliničnega prirastišča. Minociklinsko mazilo, kot adjuktivna terapija po luščenju in glajenju korenin, je bolj učinkovito kot pa izpiranje ust po luščenju in glajenju korenin (57).

Potrebno je poudariti, da uporaba lokalnih antimikrobnih učinkovin ne bo nadomestila terapevtske potrebe po temeljtem luščenju in glajenju korenin, ki ostaja najpomembnejša modalnost v parodontiki. Tetraciklinsko vlakno se priporoča za uporabo pri ponovnem pregledu, 4-6 tednov po luščenju in glajenju korenin, kadar so žepi še vedno večji kot 5 mm in krvavijo pri sondiranju. Doksiciklinski polimer in metronidazolski gel pa bi se lahko uporabljala kot nadomestilo luščenju in glajenju korenin.

Vsi primeri vnetnega parodontitisa niso primerni za lokalno zdravljenje. Kadar konvencionalna mehanska terapija ni povsem učinkovita, je potrebno dodatno in bolj agresivno zdravljenje. V primeru, ko po luščenju in glajenju korenin ostanejo lokalizirana mesta, ki se niso odzvala, je primerna uporaba kontroliranih lokalnih dostavnih sistemov. V primeru, da ostane prizadetih več zaporednih zob, pa je najverjetneje parodontalna operacija najučinkovitejša metoda. Ustrezna alternativa pri atipičnem parodontitisu (številna prizadeta mesta v vseh kvadrantih, ki ne odgovarjajo na mehansko terapijo) je tudi sistemsko zdravljenje z ustreznim antibiotikom, po laboratorijskem testiranju za prisotnost mikrobov.

Periimplantitis in parodontalni abscess sta tudi primerni indikaciji za uporabo lokalne antibiotične terapije. Nerazgradljivo tetraciklinsko vlakno omogoča ustrezno drenažo abscesa, hkrati pa dostavlja visoke koncentracije tetraciklina v sam absces.

Za izbor ustreznega dostavnega sistema je potrebno upoštevati učinkovitost učinkovin, njihovo dostopnost, težavnost rokovanja z njimi in stroške.

4.1.3 Antibakterijski peptidi

Možna alternativa antibiotikom so antibakterijski peptidi. Nekateri derivati antibakterijskih peptidov so že prešli faze razvoja, vključno humane klinične študije faze I-III. Uporaba humanih antibakterijskih peptidov kot zdravil doslej še ni zaživela, in sicer zaradi do sedaj še

neznanih bioloških funkcij teh molekul in velikih stroškov masovne proizvodnje (58).

Antibakterijski peptidi so raznolike skupine molekul z majhno molekulsko maso (59), dolge od 6 do 50 aminokislin (60,61), s širokim spektrom baktericidnega in fungicidnega delovanja, zato jih imenujemo tudi naravni antibiotiki (62). Kljub širokemu spektru delovanja je njihova citotoksičnost do normalnih sesalskih celic zelo nizka.

Vloga antibakterijskih peptidov pa ni samo antimikrobno delovanje, ampak tudi povezovanje mehanizmov prirojene in pridobljene obrambe organizma (59). Nevretenčarji imajo le prirojeno imunost, pri vretenčarjih pa je obrambni mehanizem odvisen tako od prirojene kot od pridobljene imunosti (63). Antimikrobni peptidi so del prirojene imunosti pri nevretenčarjih, pri vretenčarjih pa dopolnjujejo pridobljeno imunost, saj so prva obramba pri vdoru patogenov (64). Hkrati so tudi del mehanizmov prirojene imunosti kot biosinteza antimikrobnih peptidov. Odvisno od organizma so prisotni konstitutivno znotraj sekretornih celic ali pa nastanejo inducibilno pri infekciji (63). Antimikrobni peptidi sodelujejo pri nekaterih aktivnostih imunskega sistema kot so pospeševanje akutnega vnetnega odziv (59).

Majhne koncentracije peptidov bi se lahko vezale na tkiva ter preprečile vezavo bakterij. Ta koncept so testirali v primerjalni študiji antibakterijskega peptida nisina in klorheksidina, ki je pokazala, da je nisin učinkovit pri odstranjevanju zobnih oblog in ne povzroča zabarvanja zob (65).

4.1.4 Genska terapija

Genska terapija v parodontiki še ni bila sprejeta z uspehom, primarno zaradi nepopolne tehnologije genske terapije, sekundarno pa ker je parodontalna bolezen posledica večih dejavnikov; mikrobne infekcije in gostiteljevega imunskega odgovora, modificirano z genskimi in okoliškimi dejavniki. Hkrati gre pri genetiki za probleme z genskimi variacijami pri različnih populacijah (multipli geni, interakcije med geni in okoljem, odsotnost določenega gena kot univerzalno priznani vzročni dejavnik). Trenutno je genska terapija na nivoju kliničnih raziskav na živalskih modelih in poteka v smeri spreminjanja gostiteljevega imunskega odgovora ter specifičnih parodontalnih patogenov.

Genska terapija poteka z vstavljanjem terapevtskega gena v pacientovo tarčno celico preko nosilne molekule oziroma vektorja. Najpogosteje uporabljen vektor je virus, ki je gensko spremenjen in nosi normalno človeško DNA. Klinična aplikacija genskega prenosa poteka lahko *in vivo* ali *ex vivo*. Omejitve genske terapije pa so kratkotrajnost same terapije, imunski odgovor pacienta, problemi z virusnimi vektorji, stroški in etični razlogi.

Rekonstruktivna kirurgija (autogeni ali alografitni vsadki) je za bolnika s signifikantno alveolarno izgubo kosti prednostna pred izgubo zoba, vendar je izid nepredvidljiv. Genska terapija poskuša uporabiti telesu lasten mehanizem tvorbe kosti z vnašanjem terapevtskega proteina v regenerativno mesto. Študije izvedene na živalih so obetavne, vendar bo pred razvojem genske terapije potrebno rešiti številne probleme povezane s prenosom genov.

a. Tkivno inženirstvo

Strategija tkivnega inženirstva je vstaviti terapevtski rastni faktor v regenerativno mesto. Vnos lahko poteka z *ex vivo* genskim prenosom

v tkivnih kulturah in nadaljnjim priraščanjem celic, ki izražajo terapevtski gen. Številne celice, kot so ne-osteogeni fibroblasti (iz dlesni in zobne pulpe), keratinociti, mioblasti, osteoblasti, po adenovirusnem vnosu izražajo BMP-7 in BMP-9 gen (BMP, bone morphogenic protein so multifunkcionalni rastni dejavniki) in so sposobne diferencirati v osteocite pri vstavitvi v kostno okvaro *in vivo*.

Adenovirusni vnos gena *in vivo* v okvarjeno kostno tkivo omogoča popravke kostnih okvar v razmeroma kratkem času. Mezenimske izvorne celice so pluripotentne izvorne celice in po genskem inženirstvu ter vnosu v kostni defekt z ekspresijo BMP-2 inducirajo novo kost v kostni okvari *in vivo*.

PDGF (ang. platelet derived growth factor) ima močan učinek na regeneracijo trdih in mehkih tkiv. Indukcija proliferacije je dosežena pri podaljšani izpostavljenosti (> 7 ur) PDGF, ki pa nam jo omogoča adenovirusni sistem vnosa gena.

Tudi *in vivo* vnos gena za kostni sialoprotein v kostni defekt omogoča uspešno regeneracijo parodontalne alveolne kosti.

Nov način vnosa genov predstavlja vgradnja intaktne DNA v polimere, ki se lahko uporabijo kot obloge na vstavljenih pripravah kot so parodontalni implantati (položajno specifična genska terapija). Tovrstna genska sredstva bi lahko izboljšala biokompatibilnost parodontalnih implantatov.

Kostno remodeliranje učinkovito izboljša tudi *in vivo* vnos genov za številne proteine, ki sodelujejo pri remodeliranju z metodo elektroporacije.

b. Cepiva

Injiciranje plazmida z genom za fimbriarni protein bakterije *Porphyromonas gingivalis* v tkivo žleze slinavke sproži nastanek IgG in IgA protiteles, ki lahko neutralizirajo *P. gingivalis* ter omejijo njeno pritrjevanje in nastanek zobnih oblog. Znanstveniki so tudi dokazali učinkovitost cepljenja z gensko spremenjenim vektorjem *Streptococci gordonii*, ki izraža fimbriarni antigen *P. gingivalis*. Cepljenje z rekombinantnim hemaglutininom B, pomembnim virulentnim dejavnikom *P. gingivalis*, sproži produkcijo IgG protiteles ter IL-2, IL-10 in IL-4, kar zagotovi zaščito pred izgubo kosti.

Druge strategije prihodnosti genske terapije parodontalne bolezni so še genski pristop do antibiotične rezistence biofilma, antimikrobna genska terapija, vpliv genske terapije na adherenco bakterij, genska terapija v smeri laboratorijske rasti novih zob, razvoj genskih zdravil itd.

Lahko predvidevamo, da bo v prihodnosti genski pristop predstavljal vedno večji delež pri terapiji kot tudi preventivi parodontalnih bolezni. Za zdravnike dentalne medicine kot tudi farmacevte je pomembno, da sledijo napredku znanosti tako na področju biotehnologije in genskega inženirstva kot tudi dostavnih sistemov za lokalno zdravljenje parodontalnih bolezni, ki lahko bistveno pripomorejo k sami preventivi ter izboljšanju učinkovitosti kirurškega zdravljenja.

5 Literatura

- Oh TJ, Eber R, Wang HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. J Clin Periodontol 2002, 29: 400-410.
- Witt J, Ramji N, Gibb R, Dunavent J, Flood J, Barnes J. Antibacterial and Antiplaque Effects of a Novel, Alcohol-Free Oral Rinse with Cetylpyridinium Chloride. J Cotemp Dent Pract, 2005; 6: 1-10.
- Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Academy Report. Epidemiology of Periodontal Diseases J Periodontol 2005, 76:1406-1419.
- Research, Science, and Therapy Committee of The American Academy of Periodontology. The Pathogenesis of Periodontal Disease. J Periodontal 1999, 70: 457-470.
- American Academy of Periodontology-Research, Science and Therapy Committee. Threatment of Plaque-induced Gingivitis, Chronic Peridontitis, and Other Clinical Conditions. Endorsed by the American Academy of Pediatric Density 2004, 169-178.
- Frias J, Olle E, Alsina M. Periodontal Pathogens produce Quorum Sensing Signal Molecules. IAI 2001, 3432-3434.
- Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal menifestation of sistemmc disease. Aust Den J, 2001, 46:2-12.
- Tamaki Y, Nomura Y, Takeuchi H, Ida H, Arakawa H, Tsurumoto A, Kumagai T, Hanada N. Study of the clinical usefulness of a dental drug system for selective reductions of mutans streptococci using a case series. J Oral Sci 2006, 48:111-116.
- Bouwsma OJ. The status, future, and problems of oral antiseptics. Curr Opin Periodontol 1996, 3:78-84.
- Flotra L. A 4-month study on the effect of clorhexidine mouth washes on 50 soldiers. Scand J Dent Res 1972,80:10-17.
- de la Rosa M. The use of clorhexidine in the management of gingivitis in children. J Periodontol 1988,59:387-389.
- Brex M. Efficacy of Listerine, Meridol and clorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. J Clin Periodontol 1990, 17:292-297.
- Barkvall P, Rolla G, Svendsen AK. Interaction between clorhexidine digluconat and sodium lauryl sulfate in vivo. J Clin Periodontol 1989, 16:593-595.
- Addy M, Jenkins S, Newcombe R. Studies on the effects of toothpaste rinses on plaque regrowth: 1. Influence of surfactants of clorhexidine efficacy. J Clin Periodontol 1989, 16:380-384.
- Jenkins S, Addy M, Newcombe R. The effects of 0,5% clorhexidine and 0,2% triclosan containing toothpastes on salivary bacterial counts. J Clin Periodontol 1990, 17:85-89.
- Killoy WJ, Polson AM. Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. Advan in Perodont 1998, 42: 263-283.
- Wilson M, Stanley A, Bansal G. Effect of the Phenoxyethanol, clorhexidine and their combination on subgingival plaque bacteria. J Antimicrob Chemother 1990, 25:921.
- Soskolne A, Golomb G, Friedman M. New sustained release dosage form of clorhexidine for dental use: II. Use in periodontal therapy. J Periodont Res 1983, 18:330.
- Stabholz A, Sela MN, Friedman M. Clinical and microbiological effects of sustained release clorhexidine in periodontal pockets. J Clin Periodontol 1986, 13: 783.
- Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A. Sustained local delivery of clorhexidine in the treatment of periodontitis: A multi-center study. J Periodontol 1997, 68:32.
- Jeffcoat M, Palcanis K, Offenbacher S. Multicenter evaluation of a biodegradable clorhexidine /gelatin chip for the treatment of adult periodontitis. J Dent Res 1997, 76: 152.
- Gaffar A; Afflitto J, Nabi N. Chemical agents for the control of plaque and gingivitis: an overview. Eur J Oral Sci 1997, 105: 502-507.
- Gaffar A, Scherl D, Afflitto J et al. The effect of Triclosan on mediators of gingival inflammation. J Clin Periodontol 1995, 22:480-484.
- Nabi N. In vitro and in vivo studies on triclosan/PVM/MA copolymer NaF combination as an antiplaque agent. Am J Dent 1989, 2: 197-206.
- Palomo F. Plaque/gingivitis effect of triclosan dentifrices, J Dent Res 1993, 72: 334.
- Triratana T. Plaque/gingivitis effect of a triclosan/copolymer dentifrice. J Dent Res 1993, 72: 334.
- Linde J. The effect of a triclosan-containing dentifrice on establishment plaque and gingivitis. J Clin Periodontol 1993, 20: 327-334.

28. Roll G, Gaare D, Ellingsen JE. Experiments with a toothpaste containing polymethylsiloxan/triclosan. *Scand J Dent Res* 1993, 101:130-132.
29. Waaler SM. Effects of oral rinsing with triclosan and sodium lauryl sulfate on dental plaque formation: a pilot study. *Scand J Dent Res* 1993, 101: 192-195.
30. van der Ouderaa FJ, Cummins D, Hull DMC. Use of Triclosan for the Manufacture of a medicament for the treatment of Periodontitis. 1993. European patent application number 92202287.6.
31. Marsh PD. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspect. *J Clin Periodontol* 1991, 18: 462-467.
32. Cummins D. Zinc citrate/Triclosan: a new antiplaque system for the control of plaque and the prevention of gingivitis: short term clinical and mode of actions studies. *J Clin Periodontol* 1991, 18_ 455-461.
33. Creeth JE, Abraham PJ, Barlow JA et al. Oral delivery and clearance of antiplaque agents from Triclosan-containing dentifrices. *Int Dent J* 1993, 43_ 387-397.
34. Jenkins S, Addy M, Nowcombe RG. A comparison of a cetylpyridinium chloride, triclosan and chlorhexidine mouthrinse formulations for effects on plaque growth. *J Clin Periodontol* 1994, 21:441-444.
35. Marsh PD. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspect. *J Clin Periodontol* 1991, 18: 462-467.
36. Jackson RJ. Metal salts, essential oils and phenols-old or new? *Periodontol* 2000, 1997 15, 63-73.
37. Stadler P, Holler H. Toothpastes. *Int J Clin Pharm&Therapeutics* 1992. 30: 167-172.
38. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1988, 15: 488-498.
39. Gjermo P, Saxton CA. Antibacterial dentifrices. Clinical data and relevance with emphasis on zinc/Triclosan *J Clin Periodontol* 1991, 18: 468-472.
40. Phan TN, Buckner T, Sheng J, et al. Physiological actions of zinc related to inhibition of acid and alkali production by oral streptococci in suspensions and biofilms. *Infect Immun*
41. Watson GK, Cummins D, van der Ouderaa FJG. Inhibition of acid production by *Streptococcus mutans* NCTC-10449 by zinc and effect of metal speciation. *Caries Res* 1991 25: 431-437.
42. Marsh PD. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspect. *J Clin Periodontol* 1991, 18: 462-467.
43. ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand* 1999, 57: 325-239.
44. Scheie AA. Modes of action of currently known chemical anti-plaque agents other than chlorhexidine. *J Dent Res* 1989, 68: 1609-1616.
45. Gaffar A, Afflitto J, Nabi N. Chemical agents for the control of plaque and gingivitis: an overview. *Eur J Oral Sci* 1997, 105: 502-507.
46. Ross NM, Charles CH. Long term therapy of Listerine antiseptic on dental plaque and gingivitis. *J Clin Dent* 1989, 1: 92-95.
47. Zimmerman A. Gingivitis, plaque accumulation and plaque composition under long-term use of Meridol. *J Clin Periodontol* 1993, 20:346-351.
48. Loesche WJ. Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. *J Dent Res* 1979, 58:2404-12.
49. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis*. *Front Biosci* 2007, 12:3965-74.
50. Goodson JM, Cugini MA, Kent RL. Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods, and baseline data. *J Periodont Res* 1997, 26:361.
51. Baker PJ, Evans RT, Coburn RA. Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form. *J Periodontol* 1983, 54:580.
52. Golub LM, Ramamurthy N, McNamara TF. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodont Res* 1984, 19:651.
53. Gordon JM, Walker CB. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J Periodontol* 1993, 64:760.
54. Garrett S, Adams D, Bandt C. Two multicenter clinical trials of subgingival doxycycline in the treatment of periodontitis. *J Dent Res* 1997, 76:153.
55. Klinge B, Attstrom & Karring T. 3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults. *J Clin Periodontol* 1992, 19:708.
56. Pedrazzoli V, Killian M, Karring T. Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis. *J Clin periodontol* 1992, 19:751.
57. Nakagawa T, Yamada S, Oosuka Y. Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. *Bull Tokyo Dent Coll* 1991, 32:63.
58. Lemaitre B, Reichhart JM, Hoffmann JA. *Drosophila* host defense: Differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94: 14614-14619.
59. Devine DA, Hancock REW. Cationic Peptides: Distribution and Mechanisms of Resistance. *Curr Pharm Des.* 2002, 8: 703-714.
60. Hwang PM, Vogel HJ. Structure-function relationships of antimicrobial peptides. *Biochem. Cell Biol.* 1998, 76: 235-246.
61. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? www.nature.com/reviews/micro, 2005, 3: 238-250.
62. Marshall SH, Arenas G. Antimicrobial peptides: A natural alternative to chemical antibiotics and a potential for applied biotechnology.
63. Bulet P, Stokli R, Menin L. Anti-microbial peptides: from invertebrates to vertebrates. *Immunol. Rev.* 2004, 198: 169-184.
64. Metz-Boutigue MH, Kieffer AE, Goumon Y, Lugardon K, Aunis D. Study of new antimicrobial peptides in cromaffin granules from bovine adrenal medulla: new aspects of innate immunity. *Cell Biology of the Cromaffin Cell* 2004, 129-1.
65. Howel TH, et al. The effect of a mouthrinse based on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagledogs. *J Clin Periodontol* 1993, 20:335-339.