

Antibióticos Sistémicos en Periodoncia

HERNANDO VELASQUEZ E.*, LETICIA BOTERO Z.* Y
FANNY S. ALVEAR E.*

Velásquez E., Hernando y otros "Antibióticos Sistémicos en Periodoncia", Rev. Fac. Odont. Univ. Ant. 6 (2): 61-67, 1995.

Velásquez E., Hernando et al "Antibiotic therapy in periodontal diseases", Rev. Fac. Odont. Univ. Ant. 6 (2): 61-67, 1995.

RESUMEN

En algunas enfermedades periodontales se ha reconocido, por estudios recientes, que son causadas primariamente por microorganismos específicos, lo cual ha llevado a investigar cuáles bacterias son más prevalentes en ellas y desarrollar los regímenes de antibióticos, que pueden ayudar a los procedimientos manuales utilizados tradicionalmente como el alisado radicular y la cirugía.

Los antibióticos más comúnmente utilizados han sido las tetraciclinas y específicamente en la periodontitis juvenil localizada. Las penicilinas han tenido un efecto limitado, pero la Amoxicilina más el Clavulanato potásico (Au) han mostrado un buen efecto en la periodontitis refractaria del adulto en la cual predomina una flora gram (+). El Metronidazol ha mostrado cierta efectividad en periodontitis crónica del adulto cuando la flora es estrictamente anaerobia. Cuando se utiliza en unión con la Amoxicilina ha mostrado ser efectiva en la eliminación del *A. actinomycetemcomitans*. La Clindamicina es una alternativa útil en la periodontitis refractaria cuando está asociada a una flora predominante gram (-).

El uso de otros antibióticos y combinación de ellos, ha sido discutido y se establece que no hay un soporte claro de la terapia antibiótica rutinariamente en la periodontitis del adulto.

ABSTRACT

There is evidence that specific bacteria produce particular forms of periodontal disease. Currently, plenty of investigations are focused on effective antibiotic regimens to control those microorganisms, used in combination with conventional manual procedures as root planning, scaling and periodontal surgery.

The most used antibiotics in the treatment of periodontal diseases are tetracyclines, mainly in cases of Localized Juvenile Periodontitis (JPL). Penicillins have a limited effect, but Amoxicillin combined with potassic Clavulanate has shown to be useful in cases of Refractory Adult Periodontitis, when microflora is basically Gram (+).

Metronidazole may be effective in Adult Chronic Periodontitis, when flora is strictly anaerobe. Used in combination with Amoxicillin is useful for the elimination of *A. actinomycetemcomitans*. Clindamicin is a useful alternative for Refractory Periodontitis associated principally with Gram (-) flora.

There is a discussion on antibiotic therapy in periodontics, and its conclusion is that there is no clear support for the antibiotic routine treatment of Adult Periodontitis.

Palabras claves: Terapia antibiótica-enfermedades periodontales: Tratamiento.

Key words: Antibiotic Therapy - Periodontal diseases: Treatment

* Profesor Facultad de Odontología, U. de A.
Especialista Odontología Integral del Adulto

INTRODUCCION

La terapia periodontal tradicional ha pretendido lograr la disminución de los microorganismos subgingivales por medio de la instrumentación mecánica de las bolsas (detartraje, alisado radicular y cirugías).

Con los estudios recientes, en los cuales algunas enfermedades periodontales se han asociado con floras específicas, se ha desarrollado un gran interés en la utilización de drogas antimicrobianas para eliminar dichos patógenos. Las investigaciones en este campo, pueden ayudarnos a asegurar el éxito del tratamiento, y a conocer la cantidad y necesidad de tratamiento mecánico combinado (1), ya que este tratamiento local no ha sido efectivo en el control de ciertos microorganismos reconocidos como patógenos.

LAS TETRACICLINAS

Se ha establecido, que la concentración que puede lograr una droga en la sangre o suero, es diferente a la que puede alcanzar en el sitio de la infección; por lo tanto, para que un antibiótico sea efectivo en las patologías periodontales, debe penetrar hacia el fluido gingival logrando altos niveles, que sean suficientes para inhibir los patógenos presentes (1). Las Tetraciclinas son las únicas que hasta ahora han logrado niveles mayores en el fluido gingival que en la sangre. La tetraciclina (2) (3) asegura una concentración en el fluido gingival crevicular de 2-4 veces mayor que en el suero sanguíneo. La Minociclina, un compuesto más soluble en lípidos logra niveles 5 veces más que en sangre (4) y la Doxyciclina puede obtener niveles mayores y en más bajas dosis (5).

Un posible mecanismo que explica estas concentraciones, es que estos antibióticos pueden unirse a las superficies radiculares y liberarse biológicamente activos (6). Esta propiedad crea una reserva de antibiótico que no es fácilmente arrastrado por el fluido gingival. Varias investigaciones han demostrado que las concentraciones en el fluido gingival crevicular son suficientes para eliminar del 90 al 95% de la flora subgingival (5) (7) (12). Algunos cultivos in vitro son más susceptibles a la Minociclina y la Doxyciclina que al Clorhidrato de Tetraciclina (13).

Los estudios realizados con Tetraciclina HCl bien controlados para el tratamiento de periodontitis juvenil localizada, combinada con alisado radicular y quienes fueron seguidos durante 18 meses (14), y en otro estudio combinado con cirugías y que fueron seguidos durante 5 años (15), mostraron un alto porcentaje de éxito con relación a la pérdida de inserción. Estos éxitos se deben a la eliminación del *Actinobacilo actinomycetemcomitans* (A.a) (16) (17) como el microorganismo más asociado a la periodontitis juvenil. En algunos sitios donde luego de la terapia

combinada se ha encontrado progresión de la enfermedad, ha sido por el bajo tiempo de administración de la droga, por lo que los autores sugieren que la Tetraciclina debe continuarse por 3 semanas con una dosis de 1 gr/día. Los estudios con Doxyciclina recomiendan 100 mgr/día durante dos semanas, y en cualquiera de las dos drogas recomiendan combinar con cirugía periodontal en sitios profundos, y alisado radicular en sitios poco profundos durante el tiempo en que se ingiere la droga.

En la periodontitis crónica del adulto, no se ha encontrado ningún beneficio con la utilización de las Tetraciclinas (20) (21) (22). En los pacientes que no responden a terapia convencional (refractarios) se ha demostrado mejoría clínica y microbiológica con la administración de Tetraciclina a bajas dosis (250 mgs/día) por largo plazo (23) (24) lo cual mantenía muchos periodonto patógenos en niveles bajos. Sin embargo, este régimen es poco empleado por el riesgo de promover resistencia a múltiples antibióticos.

Lundstrom y colaboradores (25) compararon los efectos en la periodontitis recurrente del adulto de la Doxyciclina versus el Metronidazol con buena respuesta para ambos grupos, y McCulloch y otros (26) con Doxyciclina y cirugía, encontraron reducción significativa en la actividad de la enfermedad, con resultados prometedores.

Las tetraciclinas en el tratamiento de la Periodontitis rápida progresiva, ha sido sugerida en algunos estudios (27), y sus efectos benéficos se han visto cuando la cirugía es realizada, durante la ingestión por tres semanas de Doxyciclina 100 mg/día.

La Minociclina y la Doxyciclina ofrecen ventajas sobre la Tetraciclina. La primera tiene una vida media en suero más larga y una excreción urinaria menor, de tal modo que puede prescribirse en dosis más bajas y menos frecuentes, empezando con 200 mgrs/día, o sea 100 mgr cada 12 horas. Igualmente, la Doxyciclina que tiene una vida prolongada, se utiliza en dosis de 200 mgrs, el primer día y luego dosis de 100 mgrs/día. Además no son inhibidos en su absorción por los alimentos y tienen menos irritación gastrointestinal y menos efecto sobre la flora intestinal que las Tetraciclinas (28) (29).

Las tetraciclinas también ayudan en el tratamiento periodontal por otros mecanismos como reducir la adherencia y coagregación de ciertas bacterias principalmente *Bacteroides gingivalis* y *Bacteroides intermedius* (30) (31). También aumentan la posibilidad de reinserción o regeneración ayudando a los fibroblastos a la adhesión (32) y al cubrimiento y acondicionamiento de las superficies radulares (33). De gran importancia pueden ser los hallazgos en el sentido de que las tetraciclinas inhiben la actividad de las colagenasa (34) (35) y otras metalproteinasas cuando son químicamente modificadas.

METRONIDAZOL

Es un compuesto nitroimidazol con amplia actividad in vitro contra organismos anaeróbicos. Tiene buena penetración en el fluido gingival, logrando concentraciones comparables a las del suero, pero no igual a los niveles que logran las Tetraciclinas (36) (37). Fue utilizado inicialmente en el tratamiento de la gingivitis ulceronecrotizante aguda (38) (39), y luego en enfermedad periodontal destructiva (40).

Varios estudios han mostrado su efectividad en pacientes con periodontitis del adulto (24) (41) (42), especialmente en aquellos con una flora anaeróbica predominante. Cuando se administra en pacientes sin evidencia de infección anaeróbica, los resultados han sido insignificantes (43) (44).

En estudios recientes de Loesche y colaboradores (45) (46), el grupo de pacientes a quienes se les administró una dosis de 250 mgrs. tres veces al día, durante una semana, y combinada con detartraje y alisado radicular, mostraron una mejoría mayor durante 24 meses frente a la de los pacientes del grupo placebo. Cuando el Metronidazol fue administrado después de la terapia de detartraje y alisado radicular, hubo un éxito mayor por la mejoría de los niveles de inserción, y de la profundidad de las bolsas. Solamente un estudio (47) que comparó el uso de Metronidazol combinado con cirugía, y cirugía sola en periodontitis del adulto, no encontró ninguna diferencia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse el Metronidazol cuando existe flora estrictamente anaeróbica, pues no es efectivo contra facultativos y patógenos periodontales capnofílicos como el Aa. y la *Eikenella corrodens*. Sin embargo, sí es efectivo cuando es utilizado conjuntamente con la Amoxicilina (79).

PENICILINA

Se ha demostrado in vitro que especialmente la Amoxicilina y la Ampicilina son efectivos contra muchos patógenos (6) (9) (10), excepto el Aa. (15). La Amoxicilina ha demostrado buena concentración en el fluido gingival crevicular a niveles comparables con los de suero sanguíneo (48). Desafortunadamente, las penicilinas han dejado ver pocas ventajas sobre el debridamiento mecánico solo, debido a la presencia de organismos penicilino-resistentes que producen betalactamasas (49) (50).

La alta incidencia de betalactamasa en bolsas profundas (51) sugiere que el tratamiento periodontal combinado con las penicilinas es escaso o nulo.

Una manera de superar la debilidad a las betalactamasas es la combinación con un inhibidor de las betalactamasas como el ácido clavulánico o el sulbactan. El **Augmentín**^{MR(1)} (Au) o el **Clavulin**^{MR(2)} consisten en una combinación de Amoxicilina y Clavulanato potásico que se expende en tabletas de 500 mgr de

Amoxicilina + 125 mgrs de Clavulanato potásico o en tabletas de 250 mgr de Amoxicilina + 125 mgrs de Clavulanato potásico. La dosis usual es una tableta de 250 mgrs, cada 8 horas o una tableta de 500 mgrs, cada 8 horas en infecciones severas. Otra combinación es el **Unassyn**^{MR(3)} que contiene Ampicilina + Sulbactan en tabletas de 375 mgrs, una cada 12 horas por dos semanas.

Los efectos laterales de estas combinaciones, además de las conocidas de la Amoxicilina, son la gran incidencia y severidad de disturbios gastrointestinales (12).

El Au^{MR(1)} y el Clavulin^{MR(2)} han sido exitosamente utilizados en el tratamiento de la periodontitis refractaria del adulto, asociada con una flora subgingival predominantemente gram (+) (52) (53). Con una tableta de Au o Clavulin 250 mgrs tres veces al día y durante 14 días combinados con detartraje y alisado radicular, los resultados mostraron ganancia de inserción y mejoría al sangrado y al sondaje, permaneciendo estables durante un período de 12 meses.

Las Penicilinas no han sido efectivas en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada (14) ni en la periodontitis juvenil generalizada, ni en la periodontitis del adulto con flora asociada al Aa. (55) (56). De gran importancia en el tratamiento médico y odontológico de pacientes que tienen flora asociada al Aa., y deben ser premedicados profilácticamente para endocarditis bacteriana (57) (58). Estos pacientes deben tener un pretratamiento con tetraciclina durante tres semanas antes de su terapia profiláctica para eliminar el Aa. A quienes no toleran las tetraciclinas, el régimen alternativo puede ser la combinación de Metronidazol y Amoxicilina o Amoxicilina y ácido clavulánico (Au^{MR(1)} o Clavulin^{MR(2)}).

CLINDAMICINA

Es un antibiótico que logra buena concentración en el fluido gingival crevicular (59). Es muy efectivo contra muchos patógenos periodontales con excepción del Aa. y la *Eikenella corrodens*.

Se ha utilizado en pacientes con enfermedad periodontal refractaria e historia de pérdida de inserción progresiva y que ya han sido tratados con cirugía y tetraciclina (60) (61).

Estos pacientes a quienes el estudio microbiológico demostró su sensibilidad a la Clindamicina, se les administró una tableta de 150 mgrs, cuatro veces diarias durante 7 días combinado con detartraje, mostrando altos niveles de eficacia hasta por 24 meses post-tratamiento.

MR (1) Smithkline Beecham (Philadelphia)

MR (2) Hoechst Colombiana (Colombia)

MR (3) Pfizer S. A. (Colombia)

Los autores recomiendan utilizarlo sólo en pacientes que no responden a otros antibióticos de menor riesgo, ya que la Clindamicina tiene como efecto lateral producir colitis pseudomembranosa (62) (63), asociada con diarrea, dolor abdominal, fiebre y leucocitosis. La Vancomicina oral es exitosa para tratar estos efectos (1).

Los macrólidos más comúnmente utilizados son la Eritromicina y la Espiramicina.

ERITROMICINA

Logra poca concentración en el fluido gingival crevicular. A pesar de múltiples dosis, muchos patógenos periodontales no son susceptibles a ella (10), por tanto, es de poca utilidad en el tratamiento periodontal.

ESPIRAMICINA

Los estudios clínicos a corto plazo (64) (66) han mostrado efectos positivos en los parámetros clínicos de pacientes con periodontitis. Sin embargo, es muy limitado su uso por la falta de estudios concluyentes.

QUINOLONAS

Son drogas producidas sintéticamente, por tanto no son verdaderos antibióticos. Rams y colaboradores (67) (69) han utilizado exitosamente la ciprofloxacina para eliminar bacilos entéricos en la periodontitis. La dosis utilizada ha sido de 500 mgrs, dos veces al día durante 10 días. Ellos han encontrado estos microorganismos en pacientes con desórdenes inmunológicos (67), en aquellos que han utilizado grandes dosis de antimicrobianos (68) o en quimioterapia de cáncer. Otras nuevas generaciones de quinolonas están siendo estudiadas para su posible uso en Periodoncia (104) (105).

COMBINACION DE ANTIBIOTICOS

La combinación más promisoriosa es la de Metronidazol y Amoxicilina, principalmente para eliminar el *A. actinomycetemcomitans* (Aa.).

Van Wilkelhoff y colaboradores (72) observaron en 11 pacientes con periodontitis rápidamente progresiva que la combinación de 250 mgrs de Metronidazol y 375 mgr de Amoxicilina aplicada tres veces al día, durante una semana fue efectiva para eliminar el Aa. en todos, menos en un paciente que no toleró este régimen.

Christerson y colaboradores (73), trataron con esta combinación a 15 pacientes con periodontitis juvenil localizada, previamente tratados con tetraciclina y

que seguían con pérdida de inserción, logrando la eliminación completa del Aa. luego de siete días de tratamiento.

Goené y otros (74) trataron a cuatro pacientes con periodontitis avanzada del adulto infectados con Aa., quienes utilizando esta combinación de antibióticos con igual régimen, se les pudo comprobar su eliminación completa hasta un año después. Estos pacientes habían sido previamente tratados sin éxito con Minociclina. Pavicic y colaboradores (75) (79) han revelado efecto sinergista entre la Amoxicilina, Metronidazol y el hidroximetabolito del Metronidazol contra el Aa. Este hidroximetabolito del Metronidazol que es producido por el riñón, logra mayor concentración bactericida e inhibitoria en dosis menores que el mismo Metronidazol contra el Aa., por lo que algunos sugieren (76) que el Metronidazol in vivo es más efectivo que in vitro contra el Aa.

La combinación de Amoxicilina y Metronidazol también se ha valorado en Periodontitis y gingivitis, asociados al HIV (77), en la cual se han aislado altos porcentajes de *P. gingivalis*, *P. intermedius*, Aa., que no han respondido a detartrajes y enjuagues de Clorhexidina.

Son necesarios más estudios para evaluar la superioridad de esta combinación con respecto a las tetraciclinas en la eliminación del Aa., aunque es conocido que no siempre las Tetraciclinas son exitosas en eliminar este microorganismo (1) (18) (72) (74). También se requieren más estudios para determinar la ventaja de utilizar el Au^{MRC(1)} en lugar de Amoxicilina con Metronidazol.

Rams y colaboradores (78) han combinado la Ciprofloxacina con Metronidazol (500 mgrs en cada una, dos veces al día durante 8 días) en el tratamiento de 17 pacientes con periodontitis recurrente, reportando eliminación o supresión de patógenos, mejoría en los niveles de inserción, reducción en el sangrado y el sondaje desde los 6 a los 18 meses después del tratamiento. Aunque estos son resultados preliminares, su uso parece prometedor para el tratamiento de la enfermedad periodontal.

CONCLUSIONES

Los antibióticos se han utilizado como coadyuvante en el tratamiento de algunos tipos de enfermedad periodontal, con resultados variables debido probablemente a que la selección, dosis y usos de ellos no se han hecho adecuadamente y faltan estudios para aclarar la combinación con diferentes terapias, floras específicas asociadas con otras formas de enfermedad periodontal y un mejor monitoreo en la actividad de la enfermedad con la respuesta del huésped.

A pesar de estas limitaciones pueden hacerse algunas conclusiones basadas en los estudios hechos al presente.

1. Las Tetraciclinas son indicadas para el tratamiento de la Periodontitis Juvenil Localizada y puede ayudar en otras enfermedades periodontales asociadas con el Aa. como la periodontitis rápidamente progresiva. Siempre debe combinarse con el debridamiento mecánico para lograr mayor efectividad.
2. El Metronidazol sólo debe utilizarse en aquellos pacientes con periodontitis del adulto que no responden a terapia convencional y en quienes se determine una flora estrictamente anaerobia, pues no es efectivo contra facultativos ni patógenos capnofílicos como el Aa. y la *Eikenella corrodens*.
3. La Amoxicilina, más ácido clavulánico (Au), la combinación de Amoxicilina y Metronidazol y la Clindamicina han mostrado ser efectivos en pacientes con periodontitis refractaria. Sin embargo, la elección del antibiótico adecuado debe determinarse por la identificación y susceptibilidad de la flora en cada paciente.
4. Para la administración de cualquier droga, los pacientes deben conocer los efectos laterales y estar permanentemente monitoreados durante y después de la terapia antibiótica para detectar efectos adversos.

REGIMENES DE ANTIBIOTICOS SISTEMICOS EN LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Periodontitis Juvenil Localizada:

Tetraciclina 250 mgrs, 4 días por 3 semanas.

Doxycilina 100 mgrs, 2 diarias el 1er. día por 3 semanas.

Amoxicilina 375 mgrs. más Metronidazol 250 mgrs, 3 diarios por 7 días.

Periodontitis Rápida Progresiva:

Amoxicilina 375 mgrs más Metronidazol, 250 mgrs, 3 diarios por 7 días.

Clindamicina 150 mgrs, 4 diarios por 7 días.

Doxycilina 100 mgrs, 2 diarios el 1er. día y luego 1 diaria por 3 semanas.

Periodontitis Refractaria con flora predominante gram (+):

Amoxicilina 250 mgrs. más Clavulanato de potasio 125 mgrs (Au o Clavulin) 3 diarias por 14 días.

Unassyn 375 mgr, 2 tabletas diarias durante 2 semanas.

Periodontitis crónica del adulto:

Metronidazol 250 mgrs, 4 días por 7 días (en flora estrictamente anaerobia).

Espiramicina 1000 mgrs., 1 diaria por 14 días.

Quinolonas 250 mgrs, 2 diarias por 10 días.

BIBLIOGRAFIA

1. Gordon, J. Walker, C. Current Status of Systemic Antibiotic Usage in Destructive Periodontal Disease. *J. Periodontol.* 1993, 64: 760-771.
2. Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I, Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J Periodontol* 1981; 52: 609-612.
3. Pascale D, Gordon J, Lamster I, Mann P, Seiger M, Arrnd W. Concentration of Doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 841-844.
4. Ciancio SG, Mather ML, McMullen JA. An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1980; 51: 530-534.
5. Rifkin, B.R., Vernillo A. T., Golub L. M. Blocking periodontal disease progressive by inhibiting tissue destructive enzymes: A potential therapeutic role for Tetracyclines and their chemically modified analogs. *J. Periodontol.* 1993. 64: 819-827.
6. Baker PJ, Evans RT, Coburn RA. Genco RJ. Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from tooth surface in active form. *J Periodontol* 1983; 54: 580-585.
7. Sullter VL, Jones JM. Ghoniem AT. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. *Antimicrob agents chemother* 1983; 23: 483-486.
8. Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use, *J Clin Periodontol* 1985; 12: 201-208.
9. Walker CB, Gordon JM, McQuikin SJ, Niebloom TA, Socransky SS. Tetracycline: Levels Achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms, Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J. Periodontol* 1981; 52: 613-616.
10. Walker CB, Gordon JM, Socransky SS. Antibiotic susceptibility testing on subgingival plaque samples, *J Clin Periodontol* 1983; 10: 422-432.
11. Walker CB, Pappas JD, Tyler, KZ. Cohen S, Gordon JM, Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents, *J Periodontol* 1985; 56 (suppl): 67-74.
12. O'Connor BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline, *J Periodontol* 1990; 61: 228-233.
13. Walker CB, Antimicrobial agents and chemotherapy, In: Slots J, Taubman M, eds. *Contemporary Oral Microbiology and Immunology.* St. Louis: Mosby Yearbook; 1992: 242-264.
14. Genco RJ, Cianciola JJ, Rosling B. Treatment of localized juvenile Periodontitis. *J. Dent Res* 1981; 60 Spec. Issue: 527 (Abstr. 872).

15. Lindhe J, Liljenberg B. Treatment of localized juvenile periodontitis. Results after 5 years. *J. Clin Periodontol* 1984; 11: 399-410.
16. Slots J, Evan Rt, Lobbins PM, Genco RJ. In vitro antimicrobial susceptibility of actinobacillus actinomycetemcomitans. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 9-12.
17. Hoffler Y, Nederalu W, Pulveter G. Susceptibility of Bacterium Actinomycetemcomitans to 45 antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 943-946.
18. Mandell RL, Tripoli LS, Savin E, Goodson JM, Socransky SS. The effect of treatment on actinobacillus actinomycetemcomitans in localized juvenile periodontitis, *J Periodontol* 1980; 57: 94-99.
19. Mandell RL, Socransky SS. Microbiological and clinical effects of surgery plus doxycycline on juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1988; 59: 373-379.
20. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden LB. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histopathological observations. *J Clin Periodontol* 1978; 5: 246-271.
21. Hellden LB, Listgarten MA, Lindhe J. The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6: 222-230.
22. Scopp IW, Froum SJ, Sullivan M, Kazandjian G, Wank D, Fine A. Tetracycline: A Clinica Study to determine its effectiveness as longterm adjuvant. *J Periodontol*. 1980; 51: 328-330.
23. Slots J, Mashimol P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal Therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979; 50: 495-509.
24. Kornman KS, Karleh. The effect of long-term, low-dose tetracycline therapy on the subgingival microflora, in refractory adult periodontitis. *J Periodontol* 1982; 53: 604-610.
25. Lundstrum A, Johanson L. A, Hamp S. E. Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patients with recurrent periodontal disease. *J. Clin Periodontol* 1984; 11: 321-330.
26. McCulloch CAG, Bitek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kularni G. Randomized controlled trial of docycycline in prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: Antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-622.
27. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, et al. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 1983; K 54: 197-209.
28. Kucers A, Benneti N McK. The use of antibiotics: A comprehensive review with clinical emphasis, 2nd edition, London: William Heinemann medical books; 1977: 381-416.
29. Hinton NA. The effect of oral tetracycline HCL and doxycycline on the intestinal flora. *Curr therapeutic Res* 1970; 12: 341-352.
30. Peros WJ, Etherden I, Gibbons RJ, Skobe Z. Alteration of fibriation and cell hydrophobicity by sublethal concentration of tetracycline. *J Periodont Res* 1985; 20: 24-30.
31. Lantz MS, Ray T, Krischnasami S, Pearson DE. Subinhibitory concentration of tetracycline aler fibrinogen binding by bacteroides inermidius. *Antimicrob agents Chemother* 1987; 31: 1915-1918.
32. Somerman MJ, Foster RA, Vorsteg GM, Progebin K, Wynn RL. *periodont Res* 1988; 23: 154-159.
33. Terranova VP, Franzetti LC, Hic S, et al. A biochemical approach to periodontal regeneration: Tetracycline treatment of dentin promotes fibroblast adhesion and grovih. *J Periodont Res* 1986; 21: 330-337.
34. Golub LM, Rammamurthy N, McNamara TF, et al. Tetracyclines inhit tissue collagenase activity: A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodont Res* 1984; 19: 651-655.
35. Golub LM, Goodson JM, Lee HM, Vidal AM, McNamara TF, Rammamurthy NS. Tetracyclines inhibit tissue collagenases. *J Periodontol* 1985; 56 (suppl): 93-97.
36. Notten F, Oosten AK-V, Mikx F. Capillary agar diffusion assay for measuring metronidazole in human gingival crevice fluid. *Antimicrob agents chemother* 1982; 21: 836-837.
37. Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of Metronidazole. *J Periodontol* 1986; 57: 104-107.
38. Shinn DLS. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *Lancet* 1962; 1: 1191.
39. Duckworth R, Waterhouse JP, Britton DER, et al. Acute ulcerative gingivitis, a double-blind, controlled clinical trial of Metronidazole. *Brit Dent J* 1966; 120: 599-602.
40. Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Laughon B, Grossman NS. Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with Metronidazole. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 29-44.
41. Lindhe J, Liljenberg B, Adielson B, borjesson I. Use of Metronidazole as a probe in the study of human periodontal disease. *J Clin periodontol* 1983; 10: 100-112.
42. Soder PO, Frithiof L, Wikners S, et al. The effect of systemic Metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol* 1990; 61: 281-288.
43. Clark DC, Shenker S, Stulginsky P, Schwartz S. Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive Metronidazole therapy in a sample of mentally-retarded adolescents. *J Periodontol* 1983; 54: 658-665.
44. Jenkins WMM, MacFarlane TW, Gilmour WH, Ramsay I, MacKenzie D. Systemic Metronidazole in the treatment of periodontitis. *J. Clin Periodontol* 1989; 16: 443-450.
45. Loesche WJ, Schmidt E, Smith BA, Morrison EC, Caffesso R, Hujuel P. Metronidazole in periodontitis II: Effect upon treatment needs. *J Periodontol* 1991; 62: 247-257.
46. Loesche WJ, Giordano JR, Hujuel P, Schwarz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: Reduced need for surgery. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 103-112.
47. Mahmood MM, Dolby AE! The value of systemically administered Metronidazole in the modified widman flap procedure. *J Periodontol* 1987; 58: 147-152.
48. Layton JM, Walker CB, Pappas JD, Gingival fluid level of amoxicilin and its MIC's for periodontal bacteria. *J Dent Res* 1983; 62 (spec, issue): 290 (Abstr. 1086).
49. Kinder SA, Holt SC, Karman KS. Penicilin resistance in the subgingival microbiota with adult periodontitis. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 1127-1133.

50. Valdés MV, Lobbins PM, Slots J. beta-lactamase producing bacteria in the human oral cavity. *J Oral Pathol* 1982; 11: 58-63.
51. Walker CB, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicilin-degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2:k 129-131.
52. Magnusson J, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB. Effect of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory" periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 647-653.
53. Walker C, Bueno L, Van Ness W, Tondo K, Clark W, Magnusson I. A cross sectional study of the microbiota associated with refractory periodontitis. *J Dent Res* 1987; 66 (spec, issue): 340-(Abstr, 1867).
54. Kunihira DM, Caine FA, Palcanis KG, Best AM, Ranney RR. A Clinical trial of phenoxymethyl penicilin for adjunctive treatment of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 352-358.
55. Slots J, Frik D, Rams TE. Epidemiology of actinobacillus actinomycetemcomitans and bacteroides intermedius in human periodontitis. *J Dent Res* 1989, 63 (spec, issue): 1007(Abstr. 1120).
56. Slots J, Listgarten, M. A. Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol*, 1988, 15: 85-93.
57. Slots J, Rasling BG, Genco RJ. Suppression of penicilin-resistant oral Actinobacillus actinomycetemcomitans with tetracycline. considerations in endocarditis prophylaxis. *J Periodontol* 1983; 54: 193-196.
58. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis for medical-risk patients. *J Periodontol* 1991; 61: 227-231.
59. Walker CB, Gordon JM, Cornawall HA, Murphy JC, Socransky SS. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents chemother* 1981; 19: 867-871.
60. Gordon J, Walker C, Lamster J, et al. Efficacy of clindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 12-month results. *J periodontol* 1985; 56 (suppl): 75-80.
61. Gordon J, Walker C, Hovliaras C, Socransky S. Efficacy of chindamycin hydrochloride in refractory periodontitis: 24-month results. *J Periodontol* 1990; 61: 686-691.
62. Barleti JG. Antibiotic associated pseudomembranous colitis. *Hosp Pract* 1981; 16: 85-95.
63. Bartlett JG, Chang TN, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534.
64. Nukks WH, Thompson GW, Bosgrie GS. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. *J Cin Periodontol* 1979; 6: 308-316.
65. Chin Quee T, Al-Jobury W, Lautre Lemay C, et al. Comparison of spiramycin and tetracycline used adjunctively in the treatment of advanced periodontitis. *J antimicrob chemother* 1988; 22 (suppl. B): 171-177.
66. Rams TE, Andriolo M, Feik D, Abel Sn, McGivern TM, Slots J. Microbial study of HIV-related periodontitis. *J periodontol* 1991; 62: 74-81.
67. Sznajder N, Piovano S, Bernal ML, Flores L, Macchi R, Carraro ll. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *J Periodontol Res* 1987; 22: 255-258.
68. Rams TE, Babolola OO, Slots J. Subgingival occurrence of enteric rods, yeasts and staphylococci after systemic doxycycline therapy. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 166-168.
69. Slots J, Rams TE. New Views on periodontol microbiota in special patient categories. *J Clin periodontol* 1991; 18: 411-420.
70. Miyake Y, Onoe T, Sagawa H, et al. In vitro antibacterial activityk of ofloxacin against periodontal disease-associated bacteria. *J periodont Res* 1988; 23: 222-223.
71. Yamagami H, Takamoti A, Sakamoto T, Okada H. Intrapocket chemotherapy in adult periodontitis using a new controlled-release insert containing ofloxacin (PT-01). *J periodontol* 1992; 63: 2-6.
72. Van Winkelhoff AJ, Rodenberg JP, Groene RJ, Abbas F, Winkel Eg, De Graaff J. Metronidazole plus amoxicilin in the treatment of actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-131.
73. Christersson LA, Van Winkelhoff AJ, Zambon JJ, De Graaff J, Genco RJ. Systemic antibiotic combination therapy in recalcitrant and recurrent localized juvenile periodontitis. *J Dent Res* 1989, 68 (spee, Issue): 197 (Abstr. 128).
74. Groene RJ, Winkel EG, Abbas F, Rodenberg JP, Van Winkelhoff AJ, De Graaff J. Microbiology in diagnosis and treatment of sevette periodontitis. A report of four cases. *J Periodontol* 1990; 61: 61-64.
75. Pavicic MJAMP, Van Winkelhoff AJ, De Graaff J. Synergistic effects between amoxicilin, metronidazole and the hydrocymetabolite of metronidazole against actinobacillus actinomycetemcomitans. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 961-966.
76. Jousimics-Somer H, Asikainen S, Suomala P, Summanen P. Activity of metronidazole and its hydroxy metabolite against clinical isolates of actinobacillus actinomycetemcomitans. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 32-34.
77. Murray PA, Grass M, Winkler JR. The Microbiology of HIC-associated periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 636-642.
78. Rams TE, Feik D, Slots J. Ciprofloxacin/metronidazole treatment of recurrent adults periodontitis. *J Dent Res* 1992; 71 (Spea Issue): 319 (Abstr. 1708).
79. Pavicic, MJAMP. Van Wilkeloff, AJ, Douque NH, Steures-RWJ, de Graaf-Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicilin in A.a associated periodontitis. A 2 year evaluation *J. Clinical Periodontol*, 1994. 21: 107-117.