



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Смиљка Дукић

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

докторска дисертација

Крагујевац, 2015. година

ЗАХВАЛНИЦА

Волела бих да искажем велику захвалност свим оним изузетним људима који су највише допринели изради мог рада, и свима онима који су ме на било који начин подржали, уз извињење што их на овом месту не могу све појединачно поменути.

Захвалност дугујем:

Ментору потпуковнику доц. др Стеви Матијевићу на постављању концепције рада, а пре свега на стручној помоћи и корисним саветима при изради коначне верзије истог.

Проф. др Дубравку Бокоњићу који ми је у сваком моменту био драгоцен колегијална подршка и помоћ онда када стручна дилема отвара различите могућности, на лакоћи комуникације, корисним саветима, безрезервној подршци и личним ангажовањем у статистичкој обради резултата ове тезе.

Пуковнику проф. др Зорану Лазићу на стручној помоћи и саветима у решавању проблема који је био предмет проучавања и што ми је сваког тренутка био поуздан ослонац и подршка.

Име пуковника проф. др Богдана Бошковића добро је познато у светској литератури из области фармакологије и токсикологије. Изузетна је привилегија сарађивати са проф. др Богданом Бошковићем, који је својим знањем, оптимизмом, посвећеношћу, личним ангажовањем и приступом помогао да овај рад добије коначну верзију и да квалитет овог рада буде на највишем нивоу. Код великих људи као што је он, све је једноставно, лако, не постоје препреке и ништа није немогуће.

Доц. др Даковић Драгани захваљујем на подршци, поверењу, стручној помоћи и корисним саветима у току израде овог рада.

Проф. др Злати Бркић на драгоцену колегијалну подршку и корисним саветима у току израде овог рада.

Примаријусу др Бранки Томановић која је својим гостопримством омогућила да се један део истраживања обави на Институту за Микробиологију, несебичној помоћи у разумевању проблема мог проучавања са аспекта микробиологије.

Захвалност дугујем својим колегама на Клиници за стоматологију ВМА, на дугогодишњој сарадњи и помоћи да би ми олакшали реализацију овог рада. Највећу захвалност дугујем својој **породици Дејану, Милици и Божидару.**

Аутор

**Овај рад посвећујем својим родитељима.
Повод је све што јесам, и што ћу бити, дугујем
њима.**

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Пародонталне инфекције	2
1.2. Микроорганизми као узрочници пародонтопатије.....	3
1.3. Клиничка слика пародонтопатија.....	4
1.4. Компликације пародонталних инфекција.....	4
1.5. Терапија пародонталних инфекција.....	5
1.5.1. Хируршке методе у терапији пародонталних инфекција	5
1.5.2. Антибиотска терапија.....	5
1.5.2.1. Индикације за примену антибиотика у терапији пародонталних инфекција.....	6
1.5.2.2. Принципи примене антибиотика у терапији пародонталних инфекција.....	7
1.5.2.3. Примена антибиотика у терапији пародонталних инфекција	9
1.5.2.4. Остали антибиотици који се користе у лечењу пародонталних инфекција.....	18
1.6. Савремени аспекти проблематике системске примене антибиотика у терапији пародонталних инфекција.....	Error! Bookmark not defined. 0
2. ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСПИТИВАЊА	24
3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ	26
3.1. Испитаници	27
3.2. Клиничко испитивање	29
3.3. Микробиолошко испитивање	33
3.4. Статистичка обрада података.....	34
4. РЕЗУЛТАТИ	35
4.1. Утицај применјене терапије на гингивални индекс	36
4.2. Утицај примењене терапије на индекс крварења	39
4.3. Утицај примењене терапије на дубину пародонталног џепа и нивоа припојног епитела.....	42
4.4. Утицај примењене терапије на степен лабављења зуба.....	46
4.5. Статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата	54
4.6. Осетљивост бактерија-узрочника инфекције на примењене антибиотике.....	56
5. ДИСКУСИЈА	62
5.1. Терапијска ефикасност каузалне терапије.....	63
5.2. Терапијска ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола	65
5.3. Терапијска ефикасност цефиксима	67
5.4. Упоредна анализа ефикасности примењених терапијских поступака	67
5.5. Осетљивост и резистенција узрочника пародонталне инфекције на примењене антибиотике.....	68
6. ЗАКЉУЧЦИ	71
7. ЛИТЕРАТУРА	73
8. Прилози	

1.
УВОД

Пародонтопатија представља скуп различитих клиничких стања која утичу на гингиву и потпорне структуре зуба (1). Представља једну од најчешћих инфекција, изазвану микроорганизмима, од које обољева већина одраслих особа светске популације (2). Нажалост, у новије време све већи проценат омладине и деце већ имају неке од раних симптоме ове болести (3-5). Пародонтопатија је један од главних узрочника губитка зуба (2, 6, 7). Проучавајући тренд учесталости обољења пародонцијума неки истраживачи прогнозирају да ће у наредном периоду бити све више оболелих од пародонтопатије (8, 9).

1.1. Пародонталне инфекције

Пародонталне инфекције представљају групу инфламаторних процеса који се одигравају на потпорном апарату зуба и имају тенденцију ширења у непосредну околину виличних костију или у околне анатомске просторе (8, 10). Промене у пародонцијуму почињу инфламацијом гингиве, потом стварањем пародонталних џепова, све до значајних разарања и губитка алвеоларне кости. Утврђено је да је ток пародонталне инфекције цикличан односно да се периоди погоршавања инфламације, продубљивања пародонталних џепова и разарања дубљих делова пародонцијума смењују са периодима мировања, када су губитак и разарање везивног ткива и алвеоларне кости незнатани. Пародонтпатије се не развијају синхроно и истовремено у пародонцијуму свих зуба, нити на површинама једног зуба (2, 8, 10, 11).

Овај податак иде у прилог чињеници да поред денталног плака, као главног етиолошког фактора пародонтопатија, постоје и помоћни етиолошки фактори, локални и општи. Локални етиолошки фактори делују индиректно, убрзавајући формирање, ретенцију и акумулацију денталног плака и истовремено отежавајући његово отклањање у току одржавања оралне хигијене. Ту спадају: јатрогени фактори, импакција хране, лоше навике, морфолошка и анатомска одступања меких и коштаних ткива (12, 13).

Општи акцесорни етиолошки фактори утичу на смањење опорности пародонцијума према деловању микроорганизма денталног плака (нутритивни фактори,

ендокрине болести, крвне болести, имунолошки поремећаји и други) (2, 8, 14). У етиопатогенези је испољен синергизам деловања главног и акцесорних етиолошких фактора (8, 10, 14).

Поред тога, у настанку пародонтопатија од кључног значаја је реактивност ткива и имунолошки статус организма. Заштитне реакције домаћина, које се покрећу при дејству саставних делова денталног плака, чешће него сами микроорганизми оштећују, а у најтежим облицима доводе и до губитка зуба. Током одвијања заштитних инфламаторних реакција долази до оштећења околних ћелија везивног ткива, па и алвеоларне кости медијаторма запаљенских реакција (15, 16).

1.2. Микроорганизми као узрочници пародонтопатије

Биофилм у усној дупљи, раније познат као дентални плак, представља заједницу микроорганизама и углавном је фиксиран супрагингивално, односно на гингиви, зубима, стоматолошким надокнадама и субгингивално, на сулкусном епителу и епителу пародонталног цепа. (8, 17-19).

Различите еколошке нише усне дупље својим великим распоном електрохемијског потенцијала (еН +mV; -mV) омогућавају колонизацију, раст и размножавање аеробних, микроаерофилних, факултативно анаеробних и стриктно анаеробних микроорганизама (20). Установљено је да 1 милилитар пљувачке у особе са добрим оралним здрављем садржи од 10^8 до 10^9 CFU (*Colony Forming Units*) микроорганизама, док дентални плак може да садржи и до 10^{11} CFU микроорганизама (21).

У биофилму је регистровано 700 врста микроорганизама различитог патогеног потенцијала (8). Пародонталне инфекције су узроковане мешовитом бактеријском флором. Као узрочници, преобладајуће, су заступљене: факултативно анаеробне Грам-позитивне бактерије, нарочито различити сојеви бактерија *Streptococcus*, стриктно анаеробне Грам–позитивне бактерије из рода *Actinomyces*, стриктно анаеробне Грам–позитивне коке (22-24), као и различити сојеви стриктно анаеробних Грам–негативних бактерија (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

Porphyromonas, Prevotella, Bacteroides, Treponema, Campylobacter и *Fusobacterium*) (10, 17, 25, 26).

1.3. Клиничка слика пародонтопатија

Патолошки процес који захвата све делове пародонцијума је деструктивне природе и клинички се манифестује запаљењем гингиве, повлачењем десни (рецесија), формирањем пародонталних џепова са одговарајућим патолошким садржајем, појавом субгингиваних конкремената, лабављењем и миграцијом зуба, а у завшној фази болести и испадањем зуба (11, 27). У клиничкој слици пародонталних инфекција присутна је већина ових симптома и знакова, али за процену степена тежине ових инфекција најважније је присуство и израженост инфламације и крварења гингиве, појава пародонталних џепова, смера и обима миграције зуба и степена лабављења зуба (2). Интезитет њиховог клиничког испољавања у почетку болести је незнатан, па се њихова појава, од стране пацијената, не тумачи као симптоми болести (2, 10, 15). Интезивније клиничко испољавање симптома и знакова настаје код обимнијег разарања пародонцијума. Значајна деструкција пародонталних ткива (28) доводи до поремећене функције стоматогнатног система, при чему је онемогућен оклузални контакт зуба, уз поремећај жвакања, гутања и отежан говор (8, 11, 29).

1. 4. Компликације пародонталних инфекција

У току пародонтопатије могу настати компликације које најчешће проузрокују брже разарање потпорног апарата зуба и стварају пацијентима знатне субјективне тегобе. Пародонталне инфекције могу да прате следеће компликације: акутни пародонтални апсцес, хронични пародонтални апсцес, ретроградни пулпитис (10, 30, 31).

Ова стања односе се на сам пародонцијум зуба, али могу захватити и суседна ткива при чему долази до ширања инфекције у околне анатомске просторе и настанак акутног максиларног синузитиса, остеомијелитиса, као и евентуална појава консекутивних обољења, с обзиром на чињеницу да пародонталне инфекције делују као фокуси (10, 32, 33). Стога, рано препознавање клиничких знакова пародонталне инфекције је од великог значаја за спречавање настанка ових компликација (34).

1.5. Терапија пародонталних инфекција

Лечење пародонталних инфекција, према досадашњим подацима из литературе, може се поделити у три различите, одвојене, али врло често повезане фазе: иницијална, корективна и фаза одржавања или надзора. Иницијална фаза терапије се састоји у елиминацији инфламације гингиве, заустављању даље деструкције пародонталних ткива и постиже се киретажом и дренажом пародонталних цепова, са или без примене антибиотика (10).

Корективна фаза је усмерена на рестаурацију насталих коштаных дефеката у околини зуба и естетске компоненте меких ткива, применом различитих хируршких техника (10).

Фаза одржавања има за циљ да задржи постигнуте терапијске резултате и превенира рецидиве болести што се најбоље постиже редовним контролним прегледима, уз неопходну мотивацију и сарадњу пацијената (10).

1.5.1. Хируршке методе у терапији пародонталних инфекција

Хируршке методе у терапији пародонтопатија користе се са циљем да се елиминишу или значајно редукују пародонтални цепови, постигне регенерација потпорног апарата зуба, коригују урођене и стечене мукогингивалне аномалије, као и за успостављање анатомског и функционалног интегритета пародонцијума (10, 35). Постоје бројне хируршке технике, али најчешће примењивана је

Модификована Видманова (Widman) режањ операција са применом коштаних заменика различитог порекла (10, 36-38). Свакако, савремене методе регенеративне хируршке терапије пародонталних ткива и ресективне методе у терапији оболелог пародонцијума представљају фундаментални чинилац у укупној терапији ових инфекција (39, 40). Међутим, у литератури има врло мало података о клиничкој ефикасности изоловане хируршке терапије, као дефинитивног метода лечења (36).

1.5.2. Антибиотска терапија

У развијеном свету, данас постоје следеће групе антибиотика (41-43):

1. Бета-лактами

- Пеницилини:

- бензилпеницилин и феноксиметилпеницилин,
- пеницилини са широким спектром деловања,
- пеницилини резистентни на пеницилиназе,
- пеницилини са дејством на *Pseudomonas*.

- Цефалоспорини:

- цефалоспорини прве генерације,
- цефалоспорини друге генерације,
- цефалоспорини треће генерације,
- цефалоспорини четврте генерације.

- Монобактами

- Карбапенеми

2. Тетрациклини;

3. Аминогликозиди;

4. Макролиди;

5. Клиндамицин и линкомицин;

6. Метронидазол и тинидазол;

7. Хинолони;

8. Остали антибиотици: хлорамфеникол, фузидинска киселина, спектиномицин, полимиксин, гликопептидни антибиотици;
9. Антитуберкулозици;
10. Антилепрозни лекови;
11. Уроантисептици.

1.5.2.1. Индикације за примену антибиотика у терапији пародонталних инфекција

Примена антибиотика је индикована код присутних симптома акутних пародонталних инфекција, код хроничних пародонталних инфекција са израженом декструкцијом коштаног ткива и код компликација ових инфекција које су праћене ширењем у суседне анатомске просторе (8, 10).

Такође, антибиотици се примењују у терапији јувенилне пародонтопатије када су се друге методе показале неуспешним, превентивно код болесника који болују од неких системских болести, као и након регенеративних хируршких захвата на пародонцијуму, са применом коштаних замена (10, 44, 45).

.

1.5.2.2. Принципи примене антибиотика у терапији пародонталних инфекција

Избор антибиотика у терапији пародонталне инфекција, по правилу, требало би да се врши на основу микробиолошке идентификације узрочника и антибиограма. Идентификација микроорганизама има за циљ да установи најзаступљеније врсте микроорганизама, у узетом узорку (46-48), а дефинитиван избор антимикуробног лека одређује се према налазима антибиограма, односно на основу утврђене осетљивости изолованих микроорганизама на тестиране антибиотике (46).

Испитивање осетљивости изолованих бактерија према антибиотицима изводи се путем два најчешћа методолошка поступка (46, 47).

Први је такозвани "агар-дилуциони метод" код кога се познатим узрочницима додају различите концентрације антибиотика и посматра се која је најмања концентрација антибиотика која видљиво инхибише раст бактерија. На тај начин,

одређује се минимална инхибиторна концентрација (МИК) за одговарајући антибиотик (47).

Друга метода је такозвани "диск-дифузиони метод" код којег се дискови са антибиотцима постављају на агар плочице са засејаним бактеријама и на основу пречника зоне инхибиције вреднује се ефикасност антибиотика (46, 47).

Свакако, приликом избора антибиотика, неопходно је руководити се одређеним принципима, као што су: избор антибиотика уског спектра дејства, примена антибиотика најмање токсичности, радије употреба бактерицидног антимикуробног лека и примена антибиотика који су доказано ефикасани (49).

Иако резултати антибиограма могу показати да су изоловане бактерије осетљиве према више група антибиотика, треба применити онај чији је спектар дејства најефикаснији према изолованој врсти. Антибиотици са ужим спектром дејства су генерално ефикаснији према специфичном узрочнику од антибиотика проширеног спектра дејства. Поред тога, антибиотици ужег спектра дејства мање ремете састав физиолошке микрофлоре (50).

Примена најмање токсичног антибиотика се такође односи на резултате антибиограма и избор антибиотика. Примера ради, највећи број узрочника ових инфекција је осетљив и на пеницилин и на хлорамфеникол, који чак може бити и ефикаснији од пеницилина, али се његова примена избегава због изразито депресивног деловања на коштану срж (49).

Бактерицидни антибиотици су далеко потентнији од бактериостатских антибиотика, јер убијају микроорганизме, док бактериостатици само спречавају њихово размножавање (51).

Израда антибиограма у рутинској терапији пародонталних инфекција примењује се врло ретко и резервисана је углавном за теже форме ових инфекција и појаву њихових компликација (49). Стога, рутинска примена антимикуробних лекова у терапији пародонталних инфекција подразумева њихову емпиријску употребу.

Емпиријска примена антибиотика подразумева започињање лечења без прецизне клиничке и микробиолошке дијагнозе, а на основу претпоставке да инфекција постоји и на основу искуства о најчешћим проузроковачима и њиховој

осетљивости на антимикуробне лекове. У емпиријском започињању антибиотске терапије правило је да се користе антибиотици проширеног спектра дејства (52-54). Емпиријска терапија код пародонталних инфекција, у највећем броју случајева, подразумева примену пеницилинских препарата, јер је према досадашњим сазнањима највећи број узрочника осетљив на ове антибиотике (49, 50, 55). Иако је показано да и други антибиотици као што су: макролиди (56-58), клиндамицин (58-60) и метронидазол (10) могу да буду ефикасни у терапији пародонталних инфекција, ретко када је њихова ефикасност значајно боља од ефикасности пеницилинских антибиотика (49). Тетрациклини, због врло честих гастроинтестиналних нуспојава и честих појава суперинфекција, имају врло ограничену улогу у лечењу дентогених инфекција, као и у стоматолошкој пракси, уопште (55).

Избор дозе и интервала дозирања антибиотика зависи од бројних фактора, као што су: степен тежине инфекције, опште стање пацијента, телесна тежина и старосна доб пацијента.

Основни чиниоци који одређују интервал дозирања антибактеријских лекова доскора су били фармакокинетски параметри и минималне инхибиторне концентрације (МИК) (61). Међутим, последњих година дошло се до сазнања да извесни фармакодинамски параметри као: постантибиотски ефекат (ПАЕ), ефекат субинхибиторних концентрација антибиотика на бактерије и брзина и степен убијања бактерија у зависности од времена излагања бактерије антибиотику или у зависности од концентрације антибиотика, дају много ближи опис трајања антимикуробног деловања одређеног антибиотика него само однос фармакокинетике и МИК. Стога, сви ти ефекти скупа могу да представљају рационалну базу за одређивање оптималних доза и интервала дозирања антибиотика, али и смањивања токсичности и повећања њихове ефектности (62).

Код бета-лактамских антибиотика постоји временски зависно убијање бактерија, односно њихово бактерицидно деловање је оптимално када су им концентрације што дуже изнад МИК и пропорционално је времену излагања. С друге стране, бактерицидност и дужина ПАЕ код аминогликозидних антибиотика и флуорохинолона је концентрацијски, односно дозно зависна (63). Свакако, узимање

у обзир фармакодинамских параметара, односно постојања или одсуства ПАЕ, иницирало је бројне промене у режиму дозирања антибиотика (62).

Наиме, делотворна концентрација антибиотика на месту његовог деловања требала би да буде 3 до 4 пута већа од минималне инхибиторне концентрације – МИК (47). Због поменутих разлога, фармакокинетичке особине већине антибиотика захтевају понављање доза у одређеним временским интервалима, да би се одржале делотворне концентрације. То се посебно односи на бактериостатске антибиотике код којих би пад концентрације испод МИК-а, због евентуалног прекида терапије, могао да доведе до рецидива инфекције.

С друге стране, бактерицидни антибиотици некада могу да буду ефикасни и дуже него у оквиру времена у којем су у контакту са микроорганизмима. Стога, очекивања од нових антимикробних лекова су бројна: проширење спектра дејства, побољшање фармакокинетских карактеристика, једноставније дозирање, смањивање токсичности. Другим речима, идеалан антибиотик требало би да има широк спектар дејства, велику ефикасност, велику терапијску ширину и ниску цену (64, 65).

1.5.2.3. Примена антибиотика у терапији пародонталних инфекција

Антибактеријски лекови лечењу пародонталних инфекција могу да се примењују локално и системски (10, 66, 67). Да би се постигла жељена ефикасност локално апликованих лекова користе се посебни начини примене помоћу бризгалице директно у пародонтални џеп, помоћу заштитних завоја или трака које се фиксирају механички и/или адхезијом. Такође, локална апликација спроводи се и помоћу специјалних носача медикамената који их постепено отпуштају, а након растварања у околној течности долази до њихове абсорпције (68, 69). Међутим, специфични анатомско-хистолошки и физиолошки услови у усној дупљи отежавају локалну апликацију антибиотика, па се они углавном користе системски (8). Системска употреба антибиотика омогућава да лек може допрети до целог подручја захваћеног инфекцијом и у довољној концентрацији (10).

После механичког дебридмана пародонталних цепова системска примена антибиотика осигурава додатну корист, јер може умањити потребу за евентуалном хируршком интервенцијом (40). Према наводима неких аутора (66, 70), антибиотска опција је у данашње време више правило него изузетак, нарочито код тешких облика пародонталних инфекција.

Резултати бројних истраживања о ефикасности пеницилинских препарата (40, 45, 71-73), указују на њихову значајну улогу у терапији пародонталних инфекција, а у многим студијама ефекти примене пеницилина у терапији су служили као референтне вредности када су испитивани други антибиотици у лечењу ових инфекција (72, 74-76). Стога, пеницилин представља антибиотик избора у емпиријском започињању антибиотске терапије, јер је велики број узрочника ових инфекција још увек осетљив према њему (45).

- Пеницилини

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

Костур пеницилинског језгра-*пенема* чини бициклични систем са два хетероцикла: азетидинона и тиазолидина. Пеницилини се често посматрају и као N-ацил деривати 6-аминопенициланске киселине (6-АПА). Управо, у овом његовом делу лежи и одговор на питање механизма дејства, односно очување назначене стереохемије представља услов за њихово дејство (77). Генерално, пеницилин као и сви бета-лактамски антибиотици делује бактерицидно, инхибирајући синтезу ћелијског зида бактерије. Они се везују за групу бактеријских протеина карактеристичних по свом афинитету према пеницилину који се због тога називају пеницилин-везујући протеини-ПВП (*Penicillin-binding protein-PBP*). Пеницилин-везујући протеини лоцирани су са спољашње стране плазма мембране бактерија и обављају различите ензимске функције, најчешће понашајући се као транспептидазе, карбоксипептидазе или ендопептидазе. Идентификован је низ ПВП, при чему постоје значајне варијације у њиховој структури између појединих

бактеријских врста, чиме се објашњава и различита ефикасност пеницилина против различитих бактерија (77).

Природни пеницилини (пеницилин Г, пеницилин В).

Природни пеницилини производ су микроорганизама и добијају се ферментацијом. У природне пеницилине убрајају се пеницилини Г, В, Ф, К и Х, али значајнију клиничку примену имају само прва два представника. Као последица слабог пролажења кроз ћелијски зид бактерија, за природне пеницилине се сматра да су слабо ефикасни против Грам-негативних бактерија (78).

Пеницилин Г (Бензилпеницилин)

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

Ипак, за постизање терапијских концентрација пеницилина у плазми на дужи временски период користе се нерастворне соли бензилпеницилина са органским базама: *прокаин-бензилпеницилин* и *бензатин-бензилпеницилин*. Ове соли представљају депо облике бензилпеницилина, односно након интрамускуларне примене постепено се ослобађају из ткива и прелазе у системску циркулацију (78).

Антибактеријски спектар дејства пеницилина Г укључује: Грам-позитивне коке (стрептококе, стафилококе, пнеумококе), Грам-позитивне бациле (*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*) и спирохете (*Treponema pallida*)(79).

Пеницилин В (Феноксиметилпеницилин)

Феноксиметилпеницилин је стабилнији од бензилпеницилина у желудачној средини па се даје *per os*. Време елиминације је нешто дуже него код пеницилина Г, али феноксиметилпеницилин показује слабију антибактеријску активност (77).

Спектар деловања пеницилина В је сличан пеницилину Г, с тим што је он ефикасан против *Clostridia tetani*, *Clostridia perfringens*, фузобактерија, анаеробних стрептокока и стафилокока и гонокока и менингокока (50).

Пеницилини проширеног спектра дејства (ампицилин, амоксицилин)

Реалне и очигледне мане природних пеницилина, као што су релативно узак спектар дејства и слаба активност природних облика усмерили су истраживаче ка проширењу спектра дејства и њихове укупне биорасположивости у организму (79).

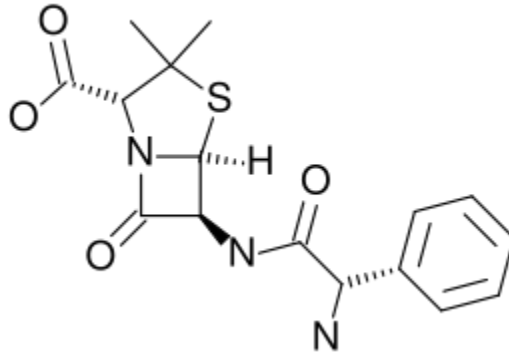
Први полусинтетски пеницилин који је ушао у терапијску примену био је фенетицилин, а потом и пропицилин, који су структурни блиски сродници феноксиметилпеницилина. Међутим, ова два пеницилина нису показивали значајно супериорније особине од пеницилина В, па њихов клинички значај никада није био велики. Варијацијама у структури бочног ланца, добијен је низ полусинтетских пеницилина, али значајнију улогу у клиничкој пракси има око десетак представника. Први значајан напредак одиграо се синтезом и препознавањем потенцијала аминопеницилина.

Ампицилин

Ампицилин је полусинтетски пеницилин, проширеног спектра и бактерицидног дејства. Користи се у лечењу бактеријских инфекција изазваних осетљивим сојевима бактерија од 1961. године (77).

Антибактеријски спектар ампицилина обухвата: Грам-позитивне бактерије (*Streptococcus beta-haemoliticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, сојеве *Staphylococcus* који не продукују пеницилиназу, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium xerose*), али је ефикасан и против сојева *Enterococcus*.

Поред тога, он је ефикасан и против Грам-негативних бактерија као што су: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, као и неких сојева анаеробних бактерија (*Clostridium*, *Peptococcus*). Осетљив је на дејство ензима бета-лактамазе па се у препаратима често комбинује са инхибитором овог ензима, међу којима најчешће са сулбактамом.



Структурни приказ језгра ампицилина

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

Ампицилин се после пероралног узимања ресорбује у количини од око 50%, са постизањем максималне концентрације у серуму након 1-2 сата. Храна успорава или редукује апсорпцију лека. Полувреме елиминације, у одраслих здравих особа износи 1-2 сата. Добро пролази у ткива и ткивне течности, а хематоенцефалну баријеру пролази само када су менинге у запаљењу. Такође, пролази кроз плаценту и може се наћи у амнионској течности. Излучује се путем урина око 40% у непромењеном облику и путем жучи (80).

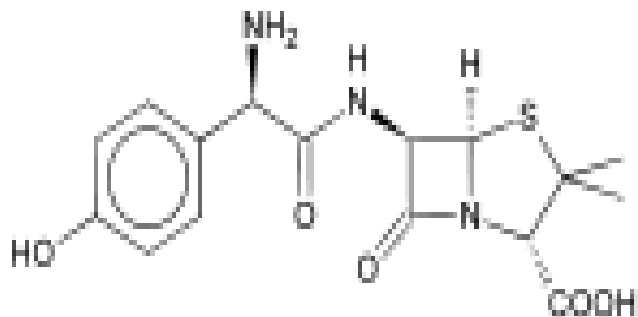
Амоксицилин

Амоксицилин је полусинтетски пеницилин, проширеног спектра и бактерицидног дејства. Антибактеријски спектар амоксицилина обухвата: Грам-позитивне бактерије (*Streptococcus beta-haemoliticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans*, сојева *Staphylococcus* који не продукују пеницилиназу, *Enterococcus* и *Listeria monocytogenes*). Поред тога, он је ефикасан и против Грам-негативних бактерија као што су: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* и *Shigella*, али и неких сојева анаеробних бактерија (*Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*). Осетљив је на дејство ензима бета-лактамазе па се у препаратима често комбинује са инхибитором овог ензима, најчешће клавулонском киселином (80).



Тродимензионални модел амоксицилина

Амоксицилин инхибира транспептидазу, ензим неопходан за транспептидацију аланина и синтезу мукопептида значајних за отпорност и стабилност ћелијског зида осетљивих бактерија. Амоксицилин се добро и брзо ресорбује после оралне примене (89-93% унете дозе), а присуство хране неће утицаја на ресорпцију. Везује се за протеине плазме до 17%. Максималну концентрацију у плазми постиже за 1-1,5 сат, после оралне примене. полувреме елиминације у одраслих здравих особа износи око 1 сат. Добро пролази у ткива и ткивне течности, а хематоенцефалну баријеру пролази само када су менинге у запаљењу. Излучује се путем урина око 60% у непромењеном облику, остатак у облику метаболита (80).



Структурни приказ језгра амоксицилина

Примена пеницилина са проширеним спектром дејства показала се веома ефикасном када су присутни јасни знаци анаеробне инфекције пародонцијума, у терапији јувенилне пародонтопатије, код компликација пародонтопатије које су праћене ширењем инфекција у околна ткива, као и превентивно код пацијената који болују од неких системских болести (8).

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

Са појавом сојева који луче бета-лактамазе, терапијска вредност појединих пеницилина знатно је смањена, јер више нису показивали добре резултате против интринсички подложних бактерија. Зато су развијене формулације које комбинују пеницилин са инхибитором бета-лактамазе, односно ови антибиотици представљају комбинацију пеницилина са проширеним спектром и инхибитора бета-лактамазе који по принципу конкурентне инхибиције спречавају дејство пеницилазе на антибиотик и значајно смањују удео пеницилина који бива инактивиран пре него што доспе до места деловања (62).

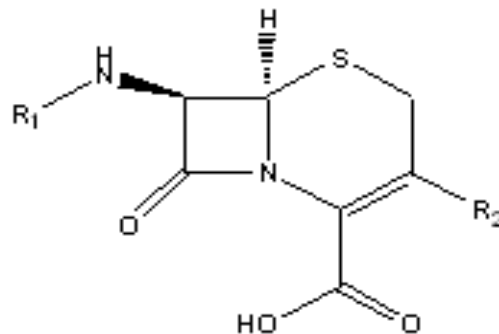
Клавулонска киселина примењена изоловано делује само на неколико бактеријских врста, али у комбинацији са пеницилинима проширеног спектра инактивира ензим пеницилиназу, те тако појачава њихово дејство на сојеве који су резистентни према њима, као што су: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* и *Bacteroides fragilis*). Сулбактам је хемијски веома сличан клавулонској киселини.

Најчешће се комбинује са ампицилином и ова комбинација је врло ефикасна код инфекција изазваних Грам-позитивним кокама. Тазобактам се користи у комбинацији са пиперацилином (62).

Цефалоспорини

Цефалоспорини су бета-лактамски антибиотици слични пеницилину. Добијају су из филтрата културе актиномицета (*Cephalosporinum acremonium*) (81).

Први цефалоспорин био је цефалоспорин Ц кога ствара *Cephalosporinum acremonium*, а откривен је 1948. године од стране италијанског научника Giuseppe Brotzu. Цефалоспорински антибиотик који је први ушао у терапијску примену био је цефалотин 1964. године, као резултат истраживачког фармaceutске фирме Eli Lilly (81). До сада их је синтетисано око 7000, док је у употреби свега 70. Основна структура цефалоспорина је 7-аминоцефалоспоранска киселина (7-АСА) која се састоји од бета-лактамског прстена и дихидротиазинског прстена (81).



Структура језгра цефалоспорина Ц.

Цефалоспорини су антибиотици ниске токсичности. Механизам деловања цефалоспорина је сличан пеницилину, јер се и они везују за пептиде ћелијског зида бактерија, што доводи до смрти ћелије. Сви цефалоспорини су по свом дејству бактерицидни. Добијају се синтетски или полусинтетски од цефалоспорина Ц. Изменом R_1 и R_2 радикала добија се велики број цефалоспоринских антибиотика

разних својстава и разних осетљивости на одређене врсте и сојеве бактерија. Делују на Грам-позитивне микроорганизме, док је деловање на Грам-негативне бактерије различито и зависи од њихове структуре (81).

Цефалоспорини су класификовани у четири генерације. Развој од прве до четврте генерације цефалоспорина подразумевао је проширење њиховог спектра према Грам-негативним бактеријама, смањење активности према Грам-позитивним бактеријама, као и повећањем отпорности према бета лактамази. Прва генерација цефалоспорина (цефалексин, цефрадин) је ефикасна против Грам-позитивних кока (стрептокока и стафилокока, али не и ентерокока) и Грам-негативних бацила укључујући *Esherichia coli* и *Proteus mirabilis* (41, 42).

Друга генерација цефалоспорина (цефокситин, цефаклор) мање је ефикасна према Грам-позитивним бактеријама, али снажније делује против Грам-негативних бактерија, као и неких анаероба (51, 82).

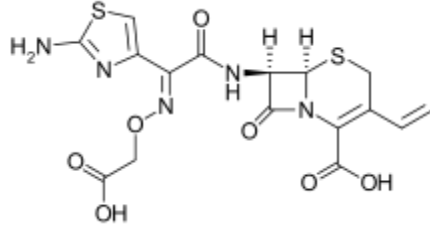
Трећа генерација цефалоспорина (цефтриаксон, цефиксим, цефотаксим, цефтазидим) такође је, мање ефикасна према Грам-позитивним кокама, али поседује снажан ефекат према Грам-негативним бактеријама, нарочито ентерококама, али и анаеробним микроорганизмима. Четврта генерација цефалоспорина (цефепим, цефпиром) је веома слична трећој, с тим што је њихова отпорност према бета-лактамази повећана (50).

Неки од препарата из прве генерације (цефрадин и цефалексин) и неки из друге генерације (цефаклор), добро се ресорбују из гастроинтестиналног тракта, па се употребљавају перорално, док већина цефалоспорина треће и четврте генерације захтева парентералну примену. У циркулацији цефалоспорини различито се везују за протеине плазме (од 10 до 98%) и добро дифундују у већину ткива и течности (50).

Цефиксим

Цефиксим је цефалоспорински антибиотик треће генерације. *In vitro* испољава снажну бактерицидну активност против широког спектра Грам-позитивних и веома велику ефикасност против Грам- негативних микроорганизама.

По структури је аналог пеницилинском антибиотику ампицилину јер садржи аминокбензилну киселину на врху ланца



Слика. Структурни приказ језгра цефиксима

Ресорпција цефиксима после оралне примене је скоро потпуна. Везује се за протеине плазме 10-15%. Максималну концентрацију у плазми постиже за око 1 сат. Не метаболише се у организму. Полувреме елиминације је у одраслих здравих особа око 50-70 минута. Добро пролази у ткива и ткивне течности, такође пролази и кроз плаценту. Излучује се урином од 90% у непромењеном облику. Терапијски активне концентрације могу се наћи и у жучи (80).

1.5.2.4. Остали антибиотици који се користе у лечењу пародонталних инфекција

Макролидни антибиотици (еритромицин, рокситромицин, азитромицин, кларитромицин)

Макролидни антибиотици су бактериостатици и примењују се код особа алергичних на пеницилин. Механизам њиховог деловања заснива се на везивању за 50S субјединицу рибозома осетљивих микроорганизама блокирајући реакције транспептидације и транслокације у синтези протеина, што има за последицу спречавање раста ћелија микроорганизама (51).

Еритромицин се добро ресорбује након оралне примене. Максималне концентрације у плазми достиже за 1-4 сата. Антибактеријски спектар деловања

еритромицина обухвата: Грам-позитивне аеробне бактерије (сојеви *Staphylococcus*, *Streptococcus*); Грам-негативне аеробне бактерије (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria catarrhalis*, и *Bordetella pertusis*, *Moraxella catarrhalis*) и остале бактерије (*Actinomyces*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, сојеви *Clostridium* и *Rickettsia*, *Treponema pallidum*) (51).

Кларитромицин, рокситромицин и азитромицин имају сличан спектар деловања као и еритромицин, с тим што њихов антибактеријски спектар додатно обухвата и анаеробне микроорганизме као што су: *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* и *Clostridia perfringens* (50, 83).

Метронидазол

Метронидазол припада групи нитроимидазола. Механизам дејства није у потпуности објашњен. Сматра се да метронидазол, који је нејонизован у физиолошким рН условима, лако продире пасивном дифузијом у анаеробне бактерије. У ћелијама осетљивих микроорганизама редукује се помоћу нитроредуктаза до неидентификованог поларног метаболита који нема нитро групу и за који се сматра да је одговоран за цитотоксично и антимиembroно дејство метронидазола укључујући разарање ДНК и инхибицију синтезе нуклеинских киселина бактерија (50, 51).

Антимиembroно спектар дејства обухвата: анаеробне бактеријске сојеве (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Vellonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*); остале бактерије (*Campilobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*, *Heliobacter pylori*); као и протозое (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*) (51). Метронидазол се добро ресорбује после оралне примене, око 80%. Максималну концентрацију у плазми достиже за 1-2 сата, а његово време полуелиминације у плазми износи 8 сати. Добро дифундије у ткива и телесне течности, укључујући коштану ткиво и цереброспиналну течност. Приближно 30-60% метронидазола метаболише се у јетри. Метронидазол се већим делом излучује путем урина (60-80%) у облику метаболита и у непромењеном облику (50, 51).

Клиндамицин

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

Антимикробни спектар дејства обухвата: Грам-позитивне аеробне бактеријске сојеве (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*), Грам-позитивне и Грам-негативне анаеробне микроорганизме (*Actinomyces*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Vellonella*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*). (50).

Клиндамицин се ресорбује добро (више од 90%) и постиже високе концентрације у плазми након оралне примене. Везује се за протеине плазме око 93%. Максималну концентрацију у плазми после оралне примене достиже за 1 сат. Добро дифундује у ткива и течности, осим хематоенцефалне баријере коју слабо пролази чак и ако су менинге у запаљењу (50).

Клиндамицин је веома ефикасан антибиотик у случајевима озбиљних и тешких дентогених инфекција, када мора да се спроведе ургентна терапија, до налаза антибиограма. Такође, клиндамицин се показао као врло ефикасан антибиотик код пацијената код којих је већа учесталост настанка сојева резистентних на пеницилин (74, 84). Стога, неки аутори сматрају да је у лечењу дентогених инфекција неопходно увођење других антимикробних лекова и притом препоручују клиндамицин као антибиотик широког спектра дејства на којег не делују ензими бета-лактамазе (58, 74, 84). Међутим, његова примена треба да буде максимално ограничена с обзиром на могућност настанка озбиљних гастроинтестиналних тегоба (84).

1.6. Савремени аспекти проблематике системске примене антибиотика у терапији пародонталних инфекција

Многи антибактеријски лекови омогућавају ефикасну борбу против бројних инфекција. Међутим, њихова нерационална и некритичка примена знатно је умањила њихову делотворност и то нарочито оних који имају најмање нежељених дејстава (62).

Истраживање групе британских аутора спроведено анкетом у 1.544 стоматолога-практичара показало је да 47,3% испитаних прописује антибиотике без дефинитивне дијагнозе, 72,5% због недостатка времена да се уради хируршки третман или одлагања хируршког третмана, а чак 69%, обухваћених овом студијом, укључује антибиотике у терапију када за то не постоји индикација (85).

Према подацима Molleringa et al. (86) све већа и шира појава резистенције бактерија постаје изузетно важан проблем антимикуробне терапије.

Kariyama et al. (87) испитујући антимикуробну осетљивост бактерија на 11 антибиотика бета-лактамске групе у лечењу одонтогених инфекција наводе податак да 38,5%, бактерија које проузрокују дентогене инфекције стварају бета-лактамазу. Предоминантни бактеријски сој у њиховом истраживању била је *Prevotella*, али високу заступљеност показивале су и *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*. Аутори закључују да пеницилин Г и већина цефалоспорина, укључујући чак и оне четврте генерације, нису имали адекватан антимикуробни ефекат на бета-лактамаза позитивну *Prevotellu*. Најефикаснијим антибиотицима показали су се цефматазол, имипенем и цефоперазон са сулбактамом.

Такође, и други аутори истичу резистенцију различитих сојева из рода *Prevotella* на пеницилин Г у распону од 28,5% (88), до чак 57%, (89).

Rega et al. (90), наводе да је резистенција различитих сојева *Staphylococcus* на ампицилин 41,2%, цефазолин 70,0%, еритромицин 75%, левофлоксацин 84,2%, клиндамицин 89,5%, ципрофлоксацин 95%, ванкомицин 100%. И друге студије указују да су различити сојеви бактерија *Staphylococcus*, узрочника одонтогеног апсцеса, показивали високу резистентност на ампицилин и амоксицилин, од 70% (91) до чак 90,47% (92).

Извесни аутори указују на значајан степен резистенције сојева *Streptococcus viridans* на амоксицилин (40,8 %) (93), цефалексин (85%) (94) односно на тетрациклин (52%) и ципрофлоксацин (55,%) (95).

Craig и Tian (96) наводе да је резистенција бактерија, које проузрокују дентогене инфекције, на метронидазол у њиховом истраживању износила 45%.

Имајући у виду озбиљност проблема све израженије појаве резистенције бактерија услед широке и некритичке примене антибиотика, Светска здравствена организација је још пре више од 20 година предложила принципе њихове рационалне примене, као обавезне за све земље у свету (97).

Поред бактеријске резистенције, значајан проблем у лечењу ових инфекција представља и размимоилажење у ставовима око трајања антимикуробне терапије (71, 98). Неки аутори напомињу да она мора да траје најмање 7-10 дана (99), други наводе да она може трајати и до пет дана (100), док има и оних који сматрају да уз адекватно омогућену дренажу антибиотска терапија не треба да буде дужа од 2 до 3 дана (101). Постоје мишљења да примена непотребно дуготрајне антибиотске терапије фаворизује настанак резистентних сојева (102, 103), односно да антибиотску терапију треба прекинути након потпуне регресије свих оних клиничких симптома и знакова инфекције на основу којих се процењује степен њене тежине (92).

Такође, постоје и неусаглашена мишљења око неопходности системске употребе антибиотика у лечењу пародонталних инфекција (103), јер Heits-Mayfield et al. (64) и Herrera et al. (70) сматрају да је системска примена антибиотика у лечењу ових инфекција оправдана само у случајевима претходно извршеног хируршког третмана или у агресивним и деструктивним формама ових инфекција (104-108).

Последње две деценије, у клиничкој пракси, примена комбинације амоксицилина и метронидазола постала је најчешћи пример употребе антимикуробних лекова у лечењу пародонталних инфекција (109-112). Синергизам њиховог бактерицидног деловања доводио је до ефикасног елиминисања бројних микроорганизама за које се је сматрало да су одговорни за настанак најтежих облика ових инфекција (45, 113-115). Међутим, у релевантној литератури постоји све више неслагања у

ставовима око адекватне делотворности комбинације ова два антибиотика (64, 70, 98). Извесни аутори сматрају да дуготрајна употреба појединих антибиотских група, у клиничкој пракси, може бити значајан чинилац развоја резистентних бактеријских сојева. Стога, исти аутори залажу се за рестриктивнији став према њиховој употреби (10, 70, 103, 116). Другим речима, подаци о њиховој клиничкој ефикасности, индикацијама, нежељеним дејствима и могућим интеракцијама морају наново да се процењују, мењају или допуњују (62).

Уопштено говорећи, ставови о избору антибиотика и трајању њихове примене у терапији пародонталних инфекција, као ни мишљења када су они заиста неопходни као саставни део терапије, а када не, још увек нису усаглашени (64, 70, 98, 116).

Сходно томе, у стручној литератури, последњих година, преовлађује мишљење о увођењу нових антимикуробних лекова (64, 115) у лечењу пародонталних инфекција, јер мешовита бактеријска природа пародонталне инфекције, варијабилност микробиолошке флоре, анатомска и физиолошка специфичност усне дупље, као и све већи ниво резистенције бактерија, проузроковача ових инфекција, стварају бројне могућности за неуспех примењене антимикуробне терапије, али и за настанак бројних локалних и системских компликација (117).

Стога, пратећи савремене ставове и стремљења одлучили смо да део нашег истраживања буде провера клиничке ефикасности новог антибиотика, цефиксима, у лечењу ових инфекција. Цефиксим је антимикуробни лек који припада трећој генерацији цефалоспорина и који на адекватан начин покрива знатан део мешовите бактеријске флоре пародонталних инфекција. С друге стране, у литератури нисмо нашли податке о његовој клиничкој примени и ефикасности у лечењу ових инфекција.

Узимајући у обзир наведене аргументе сматрали смо да ће допринос ефикаснијем лечењу пародонталних инфекција представљати подаци о трајању клиничких знакова инфекције, као и подаци о учесталости компликација ових инфекција код испитаника лечених са два различита група антибиотика, као и без примене антибиотика. Такође, сматрали смо да ће допринос ефикаснијем избору

антибиотика представљати и подаци о нивоу резистенције изолованих бактеријских сојева на примењиване антимиљробне лекове.

2.

**ХИПОТЕЗА И
ЦИЉЕВИ
ИСПИТИВАЊА**

У оквиру ових истраживања постављене су следеће радне хипотезе:

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

Ради провере радних хипотеза, поставили смо следеће циљеве истраживања:

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

3.

**ИСПИТАНИЦИ И
МЕТОДЕ**

3.1. Испитаници

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

Њоме је обухваћено 90 пацијената са узрапредовалом хроничном пародонталном инфекцијом. У испитивање су уврштене особе оба пола, старосне доби од 20. година живота и старији (35 жена и 55 мушкараца) просечне старости 49,27 година, одређене методом случајног избора, са клинички манифестним знацима хроничне пародонталне инфекције различите локализације. Табеле 3.1.1. и 3.1.2.

Критеријум за укључивање у истраживање је био такав да су бирани испитаници без системских обољења, при чему је предуслов био да имају најмање 23 природна зуба, а у оквиру тога сва четири прва стална молара, да је притом сваки од испитаника имао минимално три зуба по квадранту са дубином пародонталног џепа од 5мм и већом, као и присутним крварењем гингиве након сондирања.

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

У испитивање нису укључени пацијенти са тежим облицима дентогених инфекција чије је лечење захтевало хоспитализацију и/или парентералну примену антибиотика, пацијенти код којих је компромитована општа отпорност организма услед постојања неког системског обољења (уремија, малнутриције, дијабетес мелитус, леукемија, лимфом, малигнитет, пацијенти на хемотерапији, радиотерапији и имуносупресивној терапији), као ни они са алергијом на испитиване антибиотике у анамнези.

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

Табела 3.1.1. Појединачни подаци о испитаицима

Табела 3.1.1. Иницијали, пол, године рођења испитаника укључених у испитивање

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

Табела 3.1.2. Збирни демографски подаци о испитаницима укљученим у испитивање

Параметар	Контролна група ¹	АМО-МЕТ ²	Цефиксим ³	Значајност*	
Године старости x ± СД	47,23 ± 11,27	49,60 ± 12,52	51,20 ± 9,72	F = 0,94 p = 0,39	
Пол, n (%)	Женски	15 (50)	9 (30)	11 (37)	χ ² = 2,61 p = 0,27
	Мушки	15 (50)	21 (70)	19 (63)	

¹Само каузална терапија; ²Третман амоксициклином и метронидазолом; ³Третман цефиксимом

Табела 3.1.2. показује да су испитаници све три групе у односу на године старости и пол били уједначених карактеристика. Односно, није постојала статистички значајна разлика у наведеним параметрима између три групе испитаника укључених у ово истраживање.

3.2. Клиничко испитивање

Код свих испитаника је извршен клинички преглед усне дупље и регистрован пародонтолошки статус зуба. Такође, узета је одговарајућа опште медицинска и стоматолошка анамнеза.

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

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

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

Трећа група – испитаници код којих се у лечењу пародонталне инфекције користила само каузална терапија – контролна група (30 испитаника).

Каузална терапија подразумевала је уклањање биофилма (дентални плак), супрагингивалних и субгингивалних наслага, киретажу пародонталних џеповова и уклањање фактора који доприносе нагомилавању денталног плака и смањују општу отпорност организма (10).

Примењивани антимицробни лекови у нашем истраживању (амоксицилин, метронидазол и цефиксим) регистровани су за примену у нашој земљи (118), а дозе су биле у складу са упутством произвођача за њихову употребу и то: метронидазол у појединачној дози од 400 мг три пута дневно, амоксицилин у појединачној дози од 500 мг три пута дневно и цефиксим у појединачној дози од 400 мг једном дневно. Започињање антибиотске терапије било је емпиријско, а начин њихове примене *per os*. Антибиотици су примењивани непосредно по извршеном мануелном третману (I и II група испитаника) у трајању од седам дана.

Клиничко испитивање оболелог пародонцијума вршено је на свим сталним зубима (трећи молари нису били укључени) помоћу градуисане пародонталне сонде (*CPITN:US, WILLIAMS; Pro-Dentec, Batesville, Ark*).

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

- Стање инфламације гингиве (гингивални индекс),
 - Присуство крварења из гингиве,
 - ❖ Дубина пародонталних џепова и ниво епителног припоја,
 - Степен лабављења зуба.
-
- Гингивални индекс по Loe-Silness-у (119), коришћен је за утврђивање стања гингиве. Стање гингиве оцењивано је са вестибуларне, мезијалне, оралне и

дисталне стране сваког присутног зуба. Процена је базирана на промени боје, отоку и крварењу гингиве, а потом регистрована као:

0. Здрава гингива - гингива је бледоружичаста, чврста и ситно зрнасте површине. Папиле су у интерденталном простору и не проминирају ван њега. Облик папиле зависи од положаја зуба.
 1. Блага инфламација – ивица гингиве је нешто црвенија од нормалне. Постоји благ едем. Повећано је излучивање гингивалног ексудата. Гингива не крвари на благу провокацију тупом сондом.
 2. Умерена инфламација – гингива је црвена. Изражен је едем и увећање слободне гингиве. Постоји крварење на благ притисак сондом.
 3. Јака инфламација – гингива је изразито црвена и увећана. Изражена је тенденција ка спонтаном крварењу. Постоје улцерације на гингиви
- Присуство и степен крварења из гингиве одређивани су Muhlemann-овим индексом (120), при чему је крварење провоцирано тупом пародонталном сондом. Сондом су прегледани дистални и мезијални делови сулкуса од базе папиле до њеног врха, а интензитет крварења бодован је од 0 - 4:
 0. Нема крварења након сондирања.
 1. Након сондирања, крварење је присутно само на једном месту.
 2. Постоји више тачкастих крварења из папиле.
 3. Интердентални простор пуни се крвљу непосредно након сондирања.
 4. Након сондирања јавља се профузно крварење. Интердентални простор се одмах пуни крвљу која се прелива у гингивални сулкус и ван њега

- ❖ Мерење дубине пародонталних џепова и нивоа епителног припоја вршена су на свим присутним зубима на њихове четири стране (по срединама оралне и вестибуларне стране и по срединама мезијалне и дисталне стране). Дубина пародонталног џепа дефинисана је као растојање од ивице гингиве до коронарног краја припојног епитела, односно дна џепа. Ниво епителног припоја дефинисан је као растојање од глеђно-цементне границе до

коронарног краја припојног епитела Мерење ових вредности вршено је бројањем подељака на пародонталној сонди који су постали невидљиви потискивањем сонде у пародонтални џеп, док је вредност нивоа епителног припоја одређивана поређењем одговарајућих подеока са глеђно-цементном границом. Заокруживање, у случају да је било потребно, вршено је на најближи милиметарски подеок. Дубина пародонталног џепа, око зуба захваћених пародонталном инфекцијом, изражавана је у милиметрима (мм) и регистрована као:

1. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа до 3 мм
 2. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа је између 3 мм и 6 мм.
 3. Растојање од ивице слободне гингиве до дна пародонталног џепа је преко 6мм
- Степен лабављења зуба утврђиван је клиничким прегледом, бимануелном палпацијом, притиском зуба у вестибуло-оралном смеру. Мерење је обављено шестаром, а размак између кракова шестара мерен је на милиметарском лењиру и изражаван у милиметрима (мм). Добијене вредности регистроване су према скали дефинисаној индексом за степен лабављења зуба Клинике за болести уста Стоматолошког факултета у Београду:

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

Сви побројани клинички знаци инфекције праћени су свакодневно, и то од дана првог прегледа (нулти дан) када је била извршена каузална терапија и започета антибиотска терапија (у две групе испитаника) или извршена само каузална терапија (III група испитаника) до дана када је последњи пут регистрован макар и један симптом и/или знак претходно постојеће пародонталне инфекције.

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

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

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

0 – нема погоршања клиничких знакова уз примењену терапију.

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

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

3.3. Микробиолошко испитивање

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

Материјал за микробиолошко испитивање узиман је стерилним милер иглама чији је радни део намотан стерилном ватом са места највеће дубине пародонталних џепова код којих је постојао најизраженији степен коштане деструкције, уз претходну дезинфекцију дотичне интраоралне регије са "Хибидех Дап" (0,12% *Chlorhexidine digluconat*, Галеника ад. Београд). Узети садржај је специјалним транспортним брисевима достављан микробиолошкој лабораторији.

Изолација микрорганизама је рађена стандардним микробиолошким техникама. Идентификација анаеробних микроорганизама је рађена комерцијалним системом VITEK 2 фирме Biomerieux, а утврђивање минималних инхибиторних концентрација Е тестовима.

Испитивање осетљивости изолованих бактеријских сојева на примењиване антибиотике рађено је по стандардима EUKASTA 2013. Резултати микробиолошких анализа изражавани су са: 1 – Осетљив; 2 - Резистентан

3.4. Статистичка обрада података

Поред уобичајених параметара дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација-СД, медијана), коришћени су и други тестови из домена аналитичке статистике.

Нормалност расподеле података праћених параметара проверавана је применом Колмогоров-Смирнов теста. Одсуство нормалности расподеле условило је да су значајности унутар и између група провераване применом непараметарских тестова (Фридманов тест, Краскал-Волис тест). Значајности између парова података су у тзв. *post hoc* анализи утврђиване путем Вилкоксон и Ман-Витни теста. Постојање статистички значајне разлике између дистрибуција фреквенција појединих група проверавано је применом хи-квадрат теста.

Провера поузданости (усаглашености) клиничких параметара испитана је утврђивањем вредности Кронбах коефицијента алфа. Минимална статистичка значајност утврђена је на нивоу $p < 0,05$. За статистичку анализу коришћен је комерцијални статистички софтвер СПСС, верзија 17 (САД).

Величина узорка студије, уз претпоставку да је вредност алфа 0,05 а снага студије 0,8 (80,0%) израчуната је помоћу статистичког програма G*Power3 (Faul 2007). Уз очекивање умерене разлике између група, израчунати укупни узорак износи 90 испитаника (по 30 у свакој групи).

4.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати ових испитивања подељени су у шест следећих група:

- 4.1. Утицај примењене терапије на гингивални индекс,
- 4.2. Утицај примењене терапије на индекс крварења,
- 4.3. Утицај примењене терапије на дубину пародонталног џепа и нивоа припојног епитела,
- 4.4. Утицај примењене терапије на степен лабављења зуба,
- 4.5. Статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата,
- 4.6. Осетљивост бактерија-узрочника инфекције на примењене антибиотике.

4.1. Утицај примењене терапије на гингивални индекс (ГИ)

У табели 4.1.1. приказане су средње вредности гингивалног индекса са припадајућим стандардним девијацијама и медијанама у испитаника све три групе.

Табела 4.1.1. Вредности гингивалног индекса у групама испитаника

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

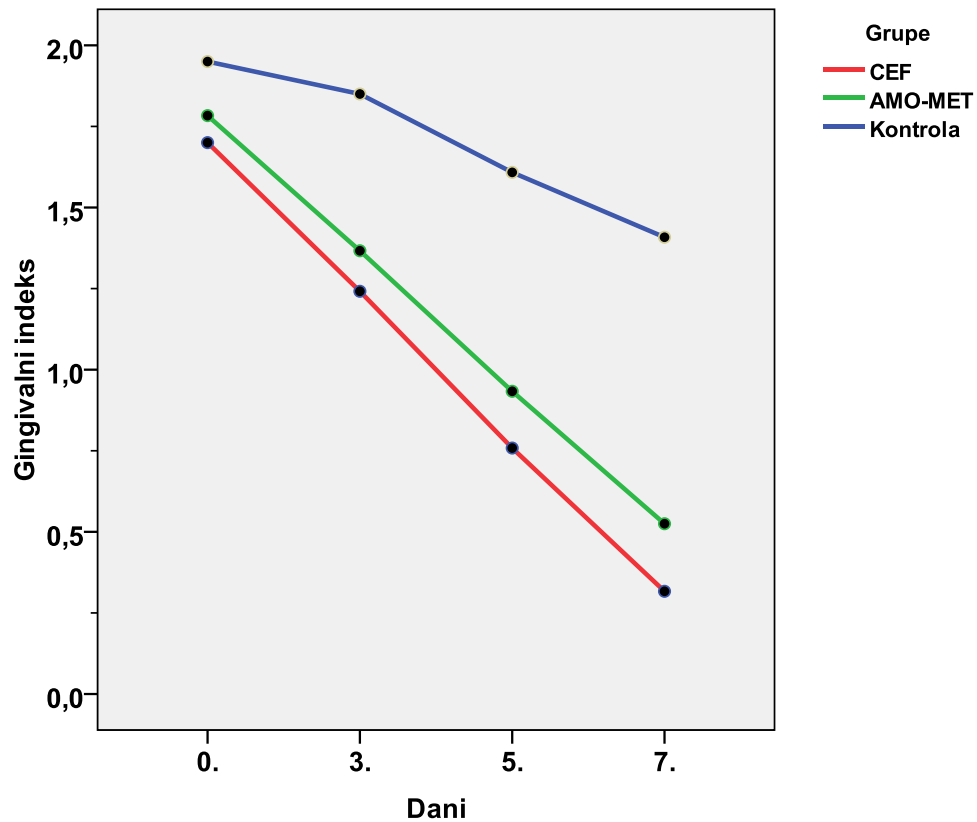
¹Цефиксим (цеф) + каузална терапија; ²амоксицилин-метронидазол (Амо-Мет) + каузална терапија; ³изолована каузална терапија

Табела 4.1.1 показује да је контролна група имала је нешто веће полазне вредности ГИ (нулти дан), а почев од петог дана регистроване су веће вредности СД, посебно

у групама које су третиране антибиотицима што говори о већој варијабилности резултата у другом делу студије.

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

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



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

У табели 4.1.2. приказани су резултати поређења вредности ГИ (0. – 7. дан) у свакој групи посебно.

Табела 4.1.2. Поређење вредности гингивалног индекса (ГИ) у односу на дане испитивања

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

¹Контролна-група испитаника обрађена само каузалном терапијом; остале две групе испитаника су после каузалне терапије третиране следећим антибиотицима: ²Амо-Мет = амоксицилин-метронидазол; ³Цеф = цефиксим

Табела 4.1.2. показује да су регистроване статистички високо значајне разлике (*p*<0,001) између свих временских тачака.

Табела 4.1.3. Поређење вредности гингивалног индекса (ГИ) у односу на терапију

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

Табела 4.1.3. приказује да су групе у којима су коришћени антибиотици испољиле умерено до статистички високо значајно побољшање ефикасности у односу на контролну групу у функцији времена. Група испитаника лечена цефиксимом била је по ефикасности супериорнија у односу на групу амоксицилин-метронидазол ($p < 0,05$).

4.2 Утицај примењене терапије на индекс крварења (ИК)

У табели 4.2.1. приказане су средње вредности индекса крварења са стандардним девијацијама и медијанама у све три групе испитаника.

Табела 4.2.1. Вредности индекса крварења по групама испитаника

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

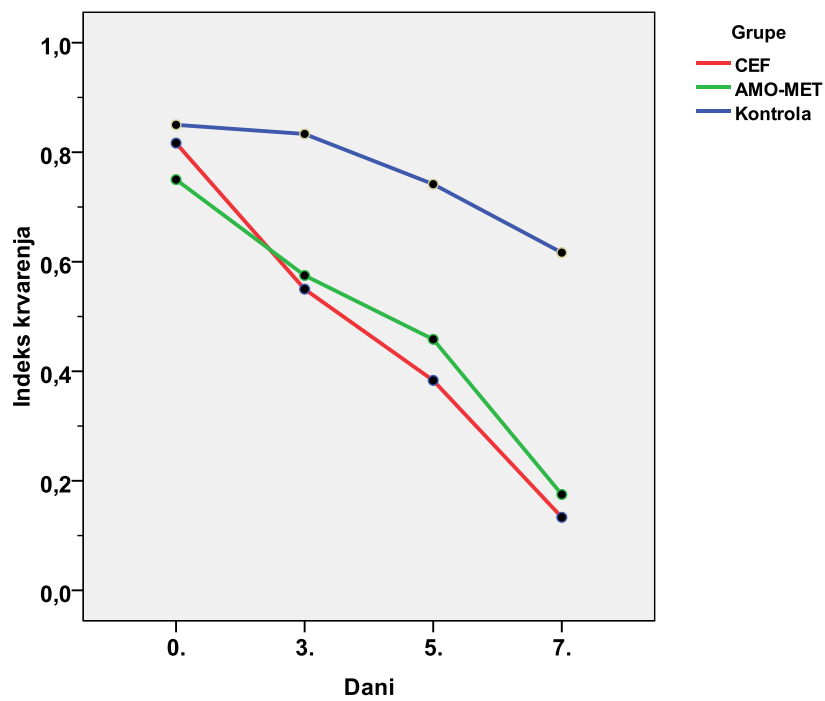
Третман испитаника: ¹Цеф + каузална терапија; ²Амо-Мет + каузална терапија; ³Каузална терапија (контролна група).

У табели 4.2.1. примећује се да је контролна група, третирана само каузалном терапијом, имала је нешто веће полазне вредности ИК нултог дана, а почев од петог дана и веће вредности СД. Ово је било посебно изражено у групама

испитаника третираних антибиотицима, што указује на већу варијабилност резултата.

Пад вредности индекса крварења током посматраног временског периода приказан је на Слици 2.

Слика 2. Кретање вредности индекса крварења у групама испитаника



На слици 2. уочава се континуирани тренд опадања вредности ИК у свим групама испитаника. Групе третиране антибиотцима показују идентичан пад вредности ИК у функцији времена.

Табела 4.2.2. Поређење вредности индекса крварења (ИК) у односу на дане испитивања

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

¹Контролна група = само каузална терапија; ²Амо-Мет = каузална терапија + амоксицилин и метронидазол; ³каузална терапија + цефиксим

Табели 4.2.2. показује да је у контролној групи први статистички значајан пад вредности ИК забележен тек петог дана. У преостале две групе испитаника статистички значајан ефекат перзистира током целог трајања студије.

Међусобни однос ефикасности примењених терапијских метода. Табела 4.2.3.

Табела 4.2.3.. Поређење међусобних вредности индекса крварења (ИК) у односу на врсту терапије.

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

Табела 4.2.3. показује да је терапијски ефекат код обе групе испитаника код којих су примењивани антибиотици био статистички значајно бољи у односу на контролну групу. Између две групе третиране антибиотцима нема статистички значајних разлика ни у једној од поређених временских тачака.

4.3. Утицај примењене терапије на дубину пародонталног џепа (ДПЦ) и нивоа припојног епитела (НПЕ)

Вредности дубине пародонталног џепа код испитаника у односу на врсту терапије приказане су на табели 4.3.1.

Табела 4.3.1. Вредности индекса пародонталног џепа по групама испитаника

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

¹Контролна група = само каузална терапија;

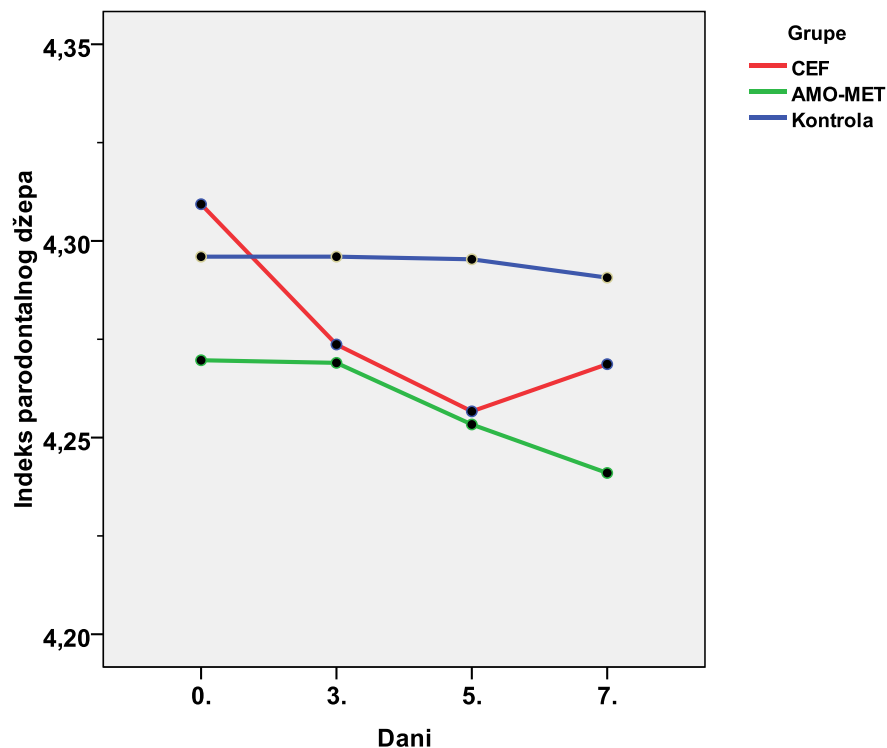
²Амо-Мет = каузална терапија + амоксицилин и метронидазол;

³Цеф = каузална терапија + цефиксим

Табела 4.3.1. показује да су просечне вредности дубине пародонталног џепа и други дескриптивни параметри у све три групе испитаника веома уједначени и хомогени. Регистрована је изузетно мала варијабилност података независно од дана испитивања. Другим речима, постојао је континуирани тренд опадања вредности дубине пародонталног џепа у групи испитаника лечених антибиотицима. У контролној групи испитаника праћени параметар има нешто ниже вредности тек седмог дана.

Потврда статистичке анализе из табеле 4.3.1. приказана је на слици 3.

Слика 3. Графички приказ кретања вредности дубине пародонталног џепа по групама испитаника



Слика 3. приказује континуирани тренд опадања вредности дубине пародонталног цепа у групи испитаника лечених комбинацијом амоксицилин-метронидазол, са изузетком седмог дана. Опадање вредности присутно је и у групи испитаника лечених цефиксимом. У контролној групи испитаника праћени параметар има нешто ниже вредности тек седмог дана.

Табела 4.3.2. Поређење вредности дубине пародонталног цепа (ДПЦ) у односу на посматране дане

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

Третман пацијената: ¹Контролна група = само каузална терапија; ²Амо-Мет = каузална терапија+ амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = каузална терапија + цефиксим

Табела 4.3.2. показује да су у обе групе испитаника третираних антибиотицима нађене статистички значајне разлике између свих периода мерења, а у контролној групи само спорадично.

Резултати статистичке анализе поређења вредности дубине пародонталног цепа код испитаника у односу на временски ток терапије приказани су у табели 4.3.3.

Табела 4.3.3. Поређење међусобне вредности дубине пародонталног цепа (ДПЦ) у односу на време терапије

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

Табела 4.3.3. показује да анализом није утврђена статистички значајна разлика између вредности дубине пародонталног цепа у три испитиване групе.

Вредности нивоа припојног епитела (НПЕ) израчунаване су само за завршетак терапије, односно за седми дан када су ефекти терапије код овог параметара били највећи. Табела 4.3.4.

Табела 4.3.4. Вредности нивоа припојног епитела (НПЕ) за иницијални и завршни дана испитивања

Групе испитаника (пре и после третмана)	Средња вредност ± СД
Контролна група	
нулти дан	3,607 ± 0,918
седми дан	3,389 ± 1,171
P₁	<i>n.s.</i>
Амоксицилин-Метронидазол	
нулти дан	3,579 ± 1,128
седми дан	3,201 ± 1,013
P₁	<i>n.s.</i>
P₂	<i>n.s.</i>
Цефиксим	
нулти дан	3,543 ± 0,992
седми дан	3,199 ± 1,115
P₁	<i>n.s.</i>
P₂	<i>n.s.</i>
P₃	<i>n.s.</i>

Табела 4.3.4. показује да није дошло до статистичког, а ни клиничког побољшања нивоа припојног епитела у односу на примењену терапију

4.4. Утицај примењене терапије на степен лабављења зуба (ЛЗ)

Основни дескриптивни параметри степена лабављења зуба у односу на временски ток терапије у све три групе испитаника приказани су у табели 4.4.1.

Табела 4.4.1. Вредности степена лабављења зуба у односу на временски ток терапије

Дани	Средња вредност ± СД (Медијана)		
	Цеф³+ каузална терапија	Амо-Мет²+ каузална терапија	Каузална терапија ¹ + (контролна група)
0.	1,663 ± 0,132 (1,660)	1,723 ± 0,152 (1,765)	1,765 ± 0,144 (1,765)
3.	1,663 ± 0,132 (1,660)	1,723 ± 0,152 (1,765)	1,765 ± 0,144 (1,765)
5.	1,654 ± 0,135 (1,655)	1,735 ± 0,153 (1,780)	1,765 ± 0,144 (1,765)
7.	1,640 ± 0,140 (1,645)	1,726 ± 0,155 (1,770)	1,762 ± 0,147 (1,765)

¹Контролна група = само каузална терапија;

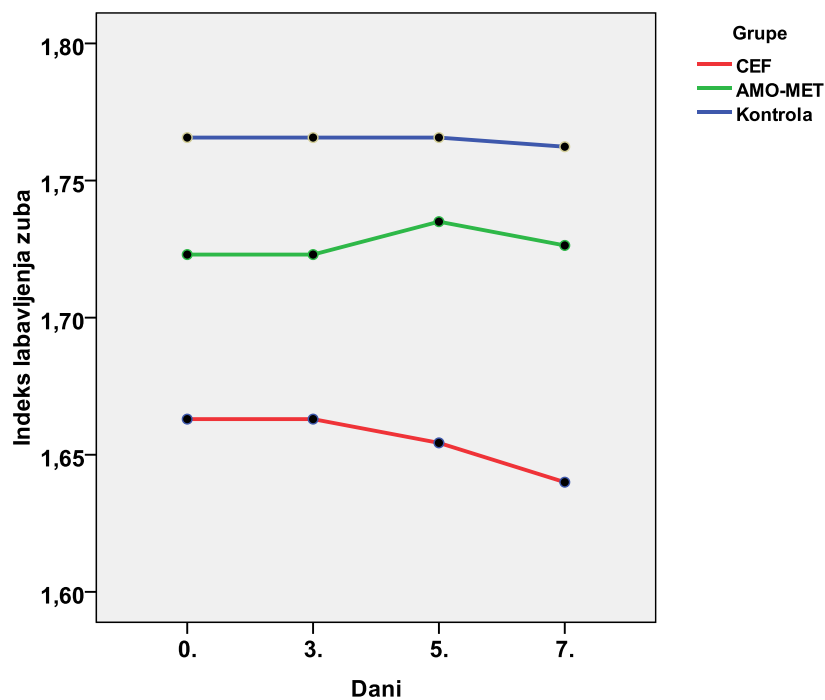
²Амо-Мет = каузална терапија + амоксицилин и метронидазол;

³Цеф = каузална терапија + цефиксим

У табели 4.4.1. уочава се мала варијабилност података у све три групе испитаника у односу на временски ток терапије. СД је мања од 10% средњих вредности независно од дана испитивања.

Резултати дати у табели 4.4.1. приказани су графички на слици 4.

Слика 4. Кретање вредности индекса лабављења зуба у групама испитаника.



Слика 4. показује да се тренд снижења вредности степена лабављења зуба уочава само у групи испитаника која је добијала цефиксим након трећег дана од отпочињања терапије.

Резултати упоредних вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) у односу на временски ток терапије приказани су у табели 4.4.2.

Табела 4.4.2. Вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) у односу на временски ток терапије

Група	Вилкоксонов тест (z вредност, вероватноћа)					
	ЛЗ (0-3) дан	ЛЗ (0-5) дан	ЛЗ (0-7) дан	ЛЗ (3-5) дан	ЛЗ (3-7) дан	ЛЗ (5-7) дан
Контролна група ¹	0,00	0,00	2,23	0,00	2,23	2,23
	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	$p < 0,05$	<i>n.s.</i>	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Амо-Мет ²	0,00	0,70	3,00	0,70	3,00	3,77
	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	$p < 0,01$	<i>n.s.</i>	$p < 0,01$	$p < 0,001$
Цеф ³	0,00	3,83	4,57	3,83	4,57	4,06
	<i>n.s.</i>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Третман испитаника: ¹Контролна група = само каузална терапија; ²Амо-Мет = каузална терапија + амоксицилин и метронидазол; ³Цеф = каузална терапија+ цефиксим

Табела 4.4.2. показује значајан пад вредности степена лабављења зуба у групи испитаника која је примала цефиксим, почев од петог дана. У другим групама региструју се само изоловани случајеви значајности који говоре о неефикасности примењених третмана.

Међусобна статистичка значајност степена лабављења зуба код примењених терапијских метода приказана је на табели 4.4.3.

Табела 4.4.3. Поређење вредности степена лабављења зуба (ЛЗ) односу на временски ток терапије

Поређење група	Ман-Витни тест (z вредност, вероватноћа)			
	ЛЗ (0. дан)	ЛЗ (3. дан)	ЛЗ (5. дан)	ЛЗ (7. дан)
Контролна група:	1,03	1,03	0,71	0,89
Амо-Мет	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Контролна група: Цеф	2,79	2,79	2,96	3,21
	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Амо-Мет: Цеф	1,51	1,51	2,04	2,13
	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Табела 4.4.3. показује да је група испитаника лечена цефиксимом испољила уједначено бољи ефекат од контролне групе почев од нултог дана, а значајно бољи ефекат од испитаника који су добијали амоксицилин-метронидазола, почев од петог дана терапије ($P < 0,05$).

Бољи увид у клиничку ефикасност испитиваних параметара, код испитаника са хроничном пародонталном инфекцијом, приказаних у табелама (4.1.1.), (4.2.1.), (4.3.1.) и (4.4.1.) може се добити када се резултати свих параметара прикажу збирно. На овакав начин, упоредно, приказана је клиничка ефикасност сва три примењена начина лечења. Каузална терапија је за сва четири посматрана клиничка параметра, као контролна група, означен бројком 1, а остале две групе означаване су релативним бројкама у односу на контролну. Израчунавања су вршена тако што је за сваки посматрани параметар, нпр. за гингивални индекс приказана бројка (у овом случају 1,408) дељена са бројкама за амоксицилин-метронидазол (0,525) и цефиксим (0,316). Другим речима, добијене вредности показивале су за колико пута су друга два начина лечења били ефикаснији од каузалне терапије. Табела 4.4.4.

Табела 4.4.4. Збирне вредности четири испитивана клиничка параметра по завршетку терапије (седми дан)

Параметар	Контролна група	Амо-Мет ²	Цеф ³	Релативни фактор увећања		
				Контролна група	Амо-Мет	Цеф
ГИ	1,408	0,525	0,316	1	2,80	4,66
ИК	0,616	0,175	0,133	1	4,34	4,63
ДПЦ	4,295	4,241	4,268	1	1,01	1,00
ЛЗ	1,762	1,726	1,640	1	1,02	1,07
Средња вредност	2,019	1,666	1,589	1	2,29	2,69

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

¹Контролна група=само каузална терапија;

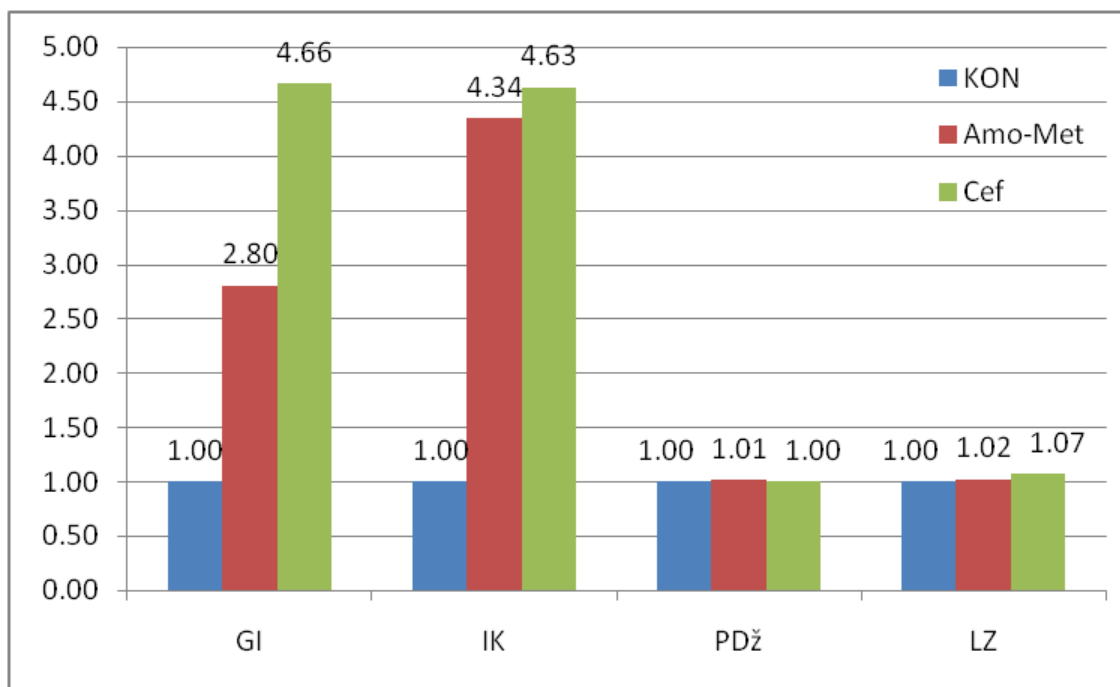
²Амо-Мет= каузална терапија + амоксицилин и метронидазол;

³Цеф = каузална терапија + цефиксим

Табела 4.4.4. показује да се посматрањем збирних вредности сва четири клиничка параметра, за седми дан, долази се закључка да је ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола код гингивалног индекса била за 2,8 а цефиксима за 4,66 пута већа у односу на контролну групу. Такође, примена комбинације амоксицин-метронидазол била је за 4,34 пута ефикаснија од контролне групе, а употреба цефиксима за 4,63 пута ефикаснија од контролне групе пратећи индекс крварења. С друге стране, у испитаника обе антибиотске групе није регистровано статистички значајно терапијско побољшање дубине пародонталних џепова, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба у односу на контролну групу.

Регистроване вредности из табеле 4.4.4. приказане су и графички. Слика 4а.

Слика 4а. Графички приказ збирних вредности четири испитивана клиничка параметра по завршетку терапије (седми дан) према подацима табеле 4.4.4.



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

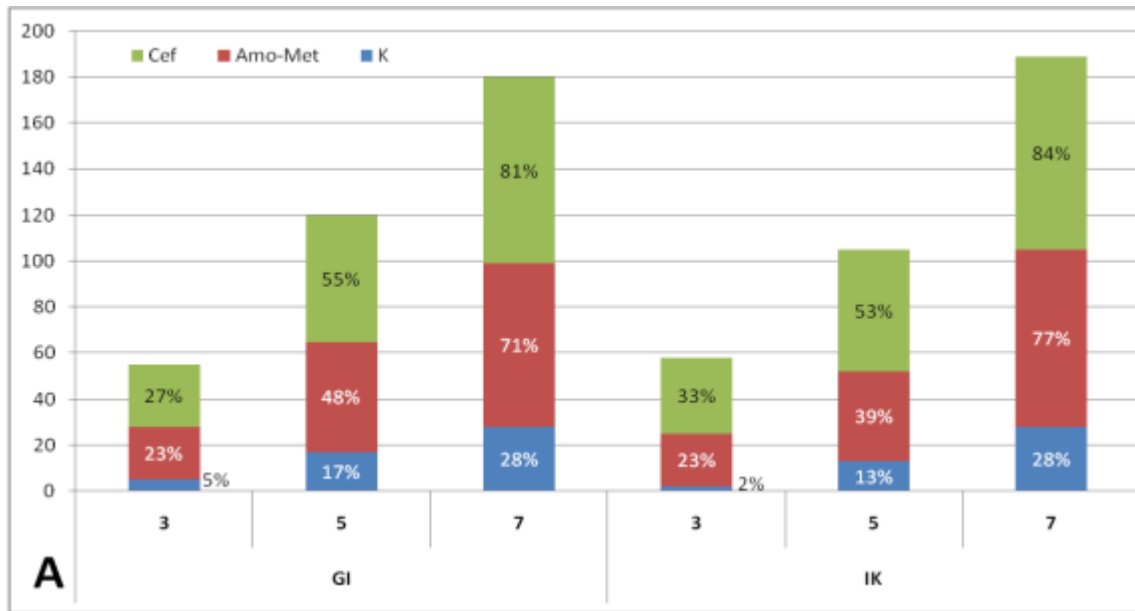
Слика 4а показује изразите разлике терапијских ефеката примењених антибиотика после каузалне терапије у односу на контролну групу. Наиме, терапијски ефекти примењених антибиотика су код гингивалног индекса и индекса крварења били вишеструко и значајно већи у односу на контролну групу. С друге стране, њихов терапијски ефекат на регресију дубине пародонталних џепова и степена лабављења зуба је потпуно изостао односно није се разликовао од ефекта у контролној групи испитаника.

Увид у релативне међусобне односе побољшања клиничких параметара у функцији времена, код испитаника са хроничном пародонталном инфекцијом, према резултатима табела (4.1.1.), (4.2.1.), (4.3.1.) и (4.4.1) приказани су на сликама 4б-А и 4б-В. Израчунавање је вршено тако што су апсолутне вредности за нулти дан приказане као 0%, а затим су израчунаване вредности побољшања, за сваки

клинички параметар појединачно, током трећег, петог и седмог терапије. Сlike 46-А и 46-В.

Збирни приказ терапијске ефикасности примењених третмана (дани 3, 5 и 7) за четири посматрана индекса: гингивални индекс и индекс крварења (Слика 46-А) и дубина пародонталног цепа и степен лабављења зуба (Слика 46-В).

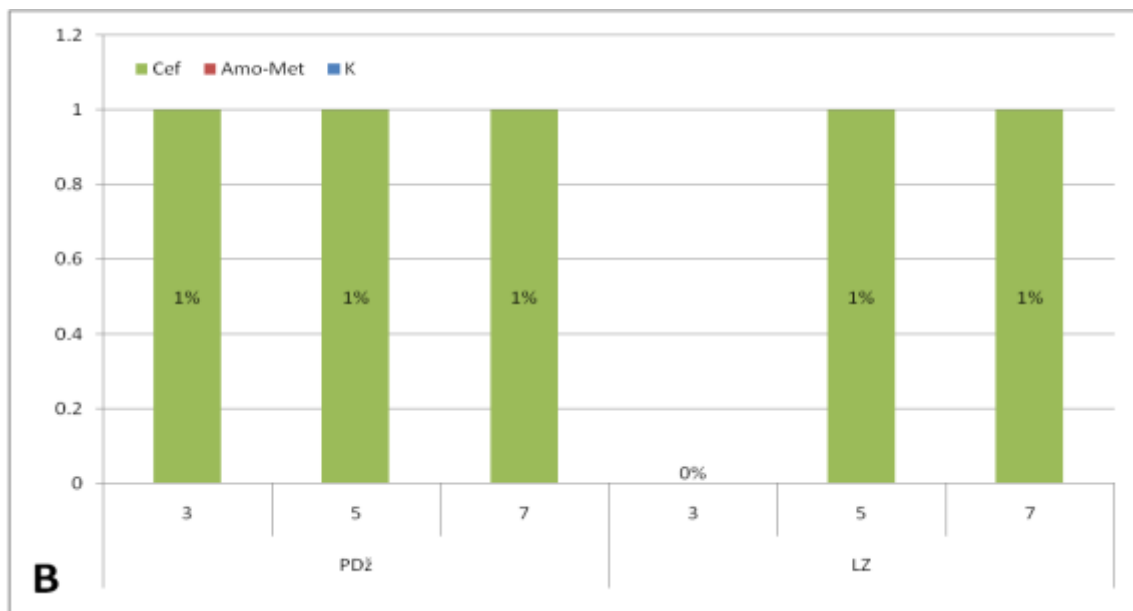
Слика 46-А.



ГИ = гингивални индекс; ИК = Индекс крварења; Третман: К = контрола група; Амо-Мет = амоксицилин + метронидазол; Цеф = цефиксим

Слика 46-А. Најспорије побољшање регистровано у контролној групи испитаника код којих је вршена само каузална терапија (од 5% до 28% за ГИ и од 2% до 28% за ИК), а најбрже и уједно највеће побољшање код групе испитаника који су адјувантно лечени цефиксимом (од 27% до 81% и од 33% до 84% за наведене индексе). Ефекат побољшања код групе испитаника са применом комбинације амоксицилина и метронидазола кретао се између наведених вредности за остале две групе.

Слика 46-В.



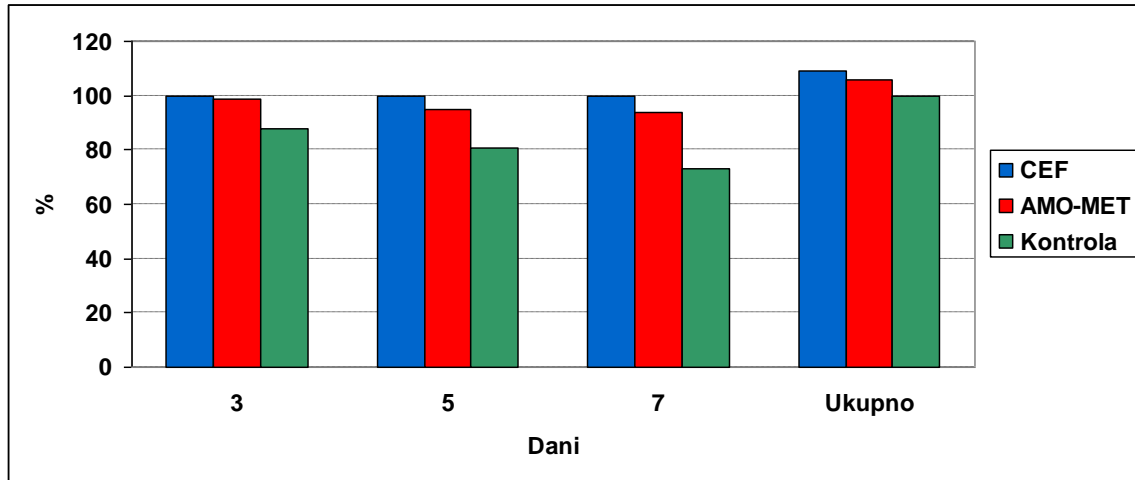
ДПЦ = Дубина пародонталног цепа; ЛЗ = лављење зуба; Третман: К = контрола група; Амо-Мет = амоксицилин + метронидазол; Цеф = цефиксим

Слика 4б-В. Дат је приказ да су код оваквог начина израчунавања релативних вредности код дубине ДПЦ и ЛЗ, сва три лечења третмана били потпуно неефикасни. Наиме, добијене вредности кретале од 1% побољшања за групу испитаника адјувантно третираних цефиксимом, до 0% за остале две групе испитаника.

Извршена је и додатна анализа резултата временског односа међусобне ефикасности за сва четири клиничка параметра у оквиру примењиваних терапијских метода. Збирни приказ временског тока међусобне седмодневне терапијске ефикасности изоловане каузалне терапије и каузалне терапије уз примену антибиотика, код испитаника са пародонтопатијом, за сва четири клиничка параметра према резултатима табела (4.1.1.), (4.2.1.), (4.3.1.) и (4.4.1.) у односу на цефиксим приказан као 100% и збирни приказ обједињених података за

сва четири параметра у односу на контролну групу приказану као 100% (тотал) дат је и графички. Слика 4ц.

Слика 4ц.



Слика 4ц. Приказује се да је код групе испитаника лечених применом цефиксима долазило до нешто већег релативног побољшања у односу на остале две групе. Међутим, збирне вредности за сва четири клиничка параметра посматрана кроз три контролна дана (3, 5 и 7) приказане у односу на контролну групу као 100%, показују да је код групе испитаника лечене цефиксимом ефекат био бољи само за 9%, а код лечених комбинацијом амоксицилин-метронидазол само за 6% у односу на контролну групу испитаника лечену изолованом каузалном терапијом.

4.5. Статистичка поузданост и усаглашеност добијених резултата

Делимичну нехомогеност резултата када су у питању сви праћени клинички параметри објашњава одговор на питање да ли су сви они на конзистентан начин мерили појаву која је клинички праћена.

За ову процену изабрани су појединачни резултати седмог дана студије будући да је тог дана постигнут максимални ефекат терапије. За ову проверу изабран је метод одређивања Кронбах коефицијента алфа.

Код малог броја праћених параметара (у нашем случају 4), вредност Кронбах алфа мора бити већа од 0,5 (идеално >0,7). Табела 4.5.1.

Табела 4.5.1. Провера поузданости праћених параметара

Клинички параметри	Кронбах алфа
Гингивални индекс	0,634
Индекс крварења	
Дубина пародонталног џепа	
Степен лабављења зуба	

Табела 4.5.1. показује да се на основу добијене вредности Кронбах алфа (0,634) може потврдити да изабрани клинички параметри на коректан и усаглашен начин описују (региструју) проблем који се испитује.

Додатне анализе провере поузданости резултата у односу на сва четири испитивана клиничка параметра приказане су на табели 4.5.2.

Табела 4.5.2.. Додатне анализе провере поузданости испитиваних клиничких параметара

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

* мора бити већа од 0,3.

На основу вредности кориговане укупне корелације (0,065) стиче се утисак да дубина пародонталног џепа нема потребну „унутрашњу“ сагласност са другим коришћеним клиничким показатељима. Даља потврда овог става лежи и у чињеници да би се уклањањем ове ставке повећала и вредност Кронбах алфа, и то са садашњих 0,634 на идеалних 0,716.

4.6. Осетљивост бактерија-узрочника инфекције на примењене антибиотике

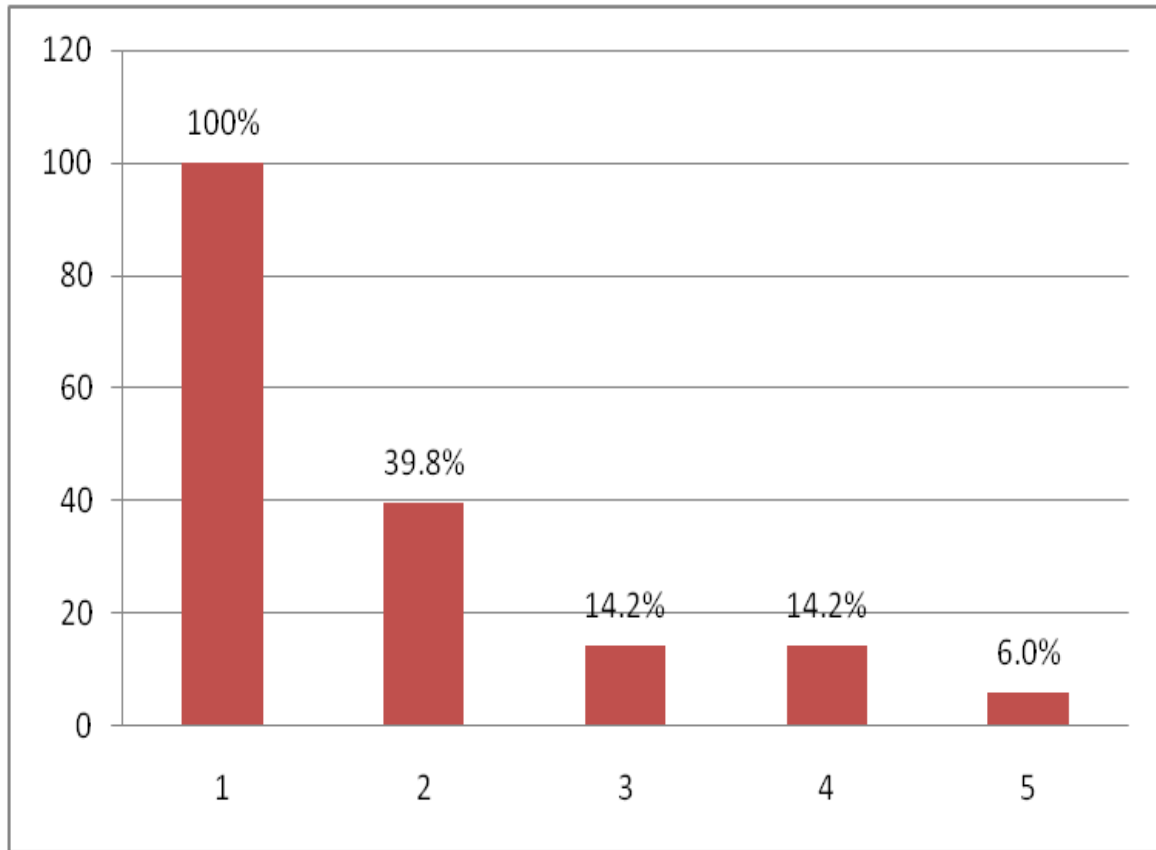
У табели 4.6.1. приказани су укупан број и врсте изолованих бактерија у свих 90 испитаника укључених у испитивање.

Табела 4.6.1. Приказ укупног броја и врста изолованих бактерија

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

Табела 4.6.1. Најзаступљенији бактеријски сој био је *Streptococcus viridans* са 41,5%. Остали изоловани бактеријски сојеви били су заступљени у мањој мери.

Слика 5. Графички приказ резултата из табеле 4.6.1.



¹ *Streptococcus viridans*, ² G+ анаеробне коке, ³ G- анаеробни бацили, ⁴ G+ анаеробни бацили, ⁵ G- анаеробне коке.

Слика 5. Укупан број различитих сојева изолованих бактерија код испитаника све три групе (n = 90) приказан у односу на *Streptococcus viridans*, као 100%, показује доминацију сојева *Streptococcus viridans* и Грам-позитивних анаеробних кока у бактеријској флори изолованој код испитаника са хроничном пародонталном инфекцијом.

Табела 4.6.2. Приказ међусобног односа заступљености изолованих бактерија

	Бактерије	Број	%
Факултативно анаеробне бактерије	<i>Streptococcus viridans</i>	83	
	<i>Staphilococcus aureus</i>	3	
Укупно		86	43,0
Стриктно анаеробне бактерије	<i>Actinomyces meyeri</i>	12	
	<i>Actinomyces neaslundi</i>	12	
	<i>Veillonella</i>	16	
	Грам – анаеробни бацили	12	
	<i>Clostridium baratii</i>	3	
	<i>Clostridium ramosum</i>	3	
	Грам + анаеробни бацили	12	
	Грам – анаеробне коке	5	
	<i>Parvinomonas micra</i>	3	
	Грам + анаеробне коке	33	
	<i>Peptostreptococcus</i>	3	
Укупно		114	57,0
		200	100,0

Табела 4.6.2. показује већу заступљеност, 57%, стриктно анаеробних бактерија.

Међусобни однос изолованих стриктно анаеробних Грам-позитивних бактерија код испитаника са са хроничном пародонталном инфекцијом приказан је на табели 4.6.3.

Табела 4.6.3. Приказ изолованих стриктно анаеробних Грам-позитивних бактерија

Ред. број	Бактерије	Број	%
1.	Грам + анаеробни бацили	12	14,8
2.	Грам + анаеробне коке	33	40,7
3.	<i>Peptostreptococcus</i>	3	3,7
4.	<i>Actinomyces meyeri</i>	12	14,8
5.	<i>Actinomices neaslundi</i>	12	14,8
6.	<i>Clostridium ramosum</i>	3	3,7
7.	<i>Clostridium baratii</i>	3	3,7
8.	<i>Parvinomonas micra</i>	3	3,7
Укупно		81	100,0

Табела 4.6.3. показује доминантну заступљеност стриктно анаеробних Грам-позитивних кока са 40,7%.

У табели 4.6.4. дат је приказ изолованих стриктно анаеробних Грам-негативних бактерија.

Табела 4.6.4. Приказ изолованих стриктно анаеробних Грам негативних бактерија

Бактерије	Број	%
Грам - анаеробне коке	5	15,2
<i>Veillonella</i>	16	48,5
Грам - анаеробни бацили	12	36,3
Укупно	33	100,0

Табела 4.6.4. показује да су сојеви *Veillonella*, са 48,5%, били најзаступљенији.

Заступљеност факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија. Табела 4.6.5.

Табела 4.6.5. Заступљеност изолованих факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија

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

Табела 4.6.5. показује да код изолованих факултативно анаеробних Грам-позитивних бактерија са заступљеношћу од 96,5% доминира *Streptococcus viridans*.

У табели 4.6.6. приказани су резултати осетљивости односно резистенције изолованих бактеријских сојева на примењене антибиотике. Напомена: Микробиолошка лабораторија није радила антибиограме на факултативно анаеробне бактерије.

Табела 4.6.6. Приказ осетљивости и резистенције изолованих бактерија на испитиване антибиотике

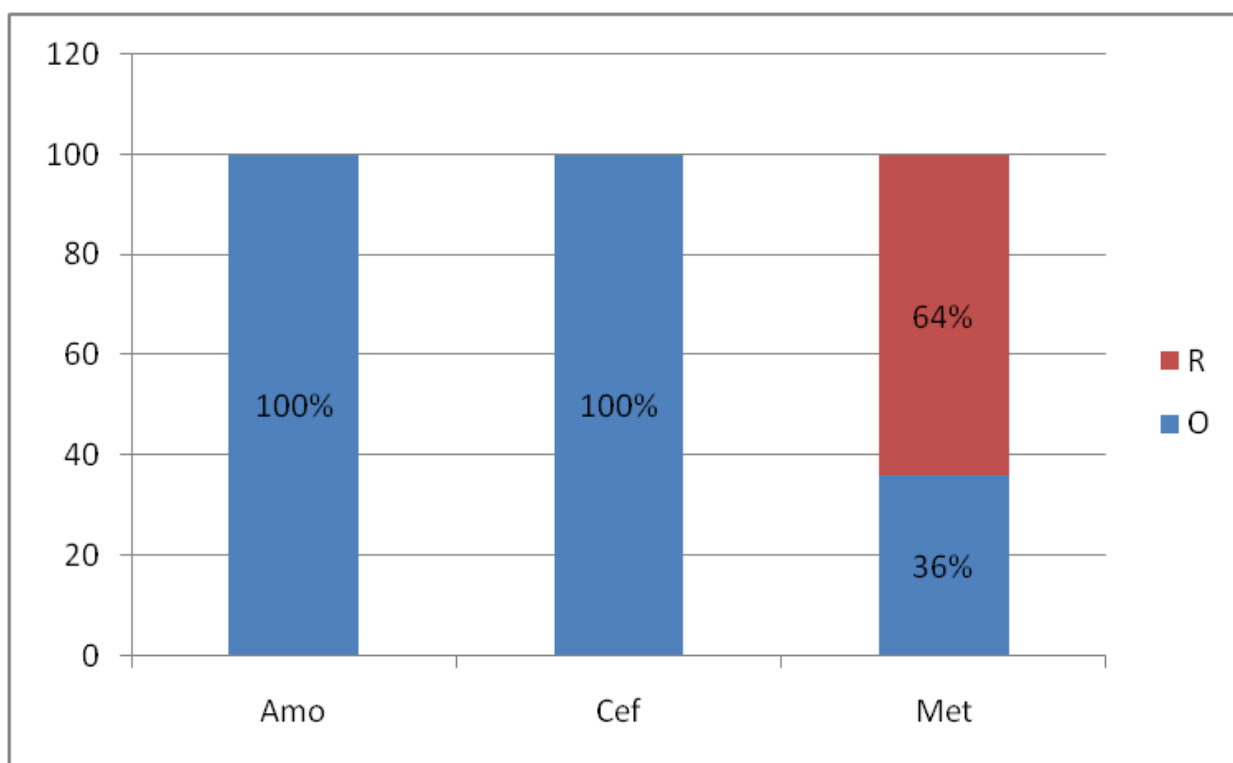
Бактерије	Цефиксим		Амоксицилин		Метронидазол	
	О*	Р*	О*	Р*	О*	Р*
<i>Peptostreptococcus</i>	3	0	3	0	3	0
<i>Actinomyces meyeri</i>	12	0	12	0	0	12
<i>Actinomyces neaslundi</i>	12	0	12	0	0	12
<i>Veillonella</i>	16	0	16	0	16	0
Грам – анаеробни бацили	12	0	12	0	12	0
<i>Clostridium ramosum</i>	3	0	3	0	0	3
<i>Clostridium baratii</i>	3	0	3	0	0	3
Грам + анаеробне коке	33	0	33	0	0	33
Грам – анаеробне коке	5	0	5	0	5	0
УКУПНО	99	0	99	0	36	63
Поређење антибиотика	Цефиксим: Амоксицилин (n.s.)					

(χ^2 test)	Цефиксим: Метронидазол ($\chi^2 = 89,49$; $p < 0,001$) Амоксицилин: Метронидазол ($\chi^2 = 89,49$; $p < 0,001$)
------------------	---

* O – осетљивост, P - резистенција

Табела 4.6.6. показује статистички високо значајну појаву резистенције изолованих стриктно анаеробних бактерија на метронидазол.

Слика 6. Осетљивост (O) и резистенција (P) бактеријских сојева на примењене антибиотике према подацима табеле 4.6.6.



Слика 6. Све изоловане врсте бактерија биле су осетљиве на амоксицилин и цефиксим, а само 36% њих осетљиве на метронидазол.

5.

ДИСКУСИЈА

Поглавље дискусија је подељено на следеће целине:

- 5.1. Терапијска ефикасност изоловане каузалне терапије;
- 5.2. Терапијска ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола;
- 5.3. Терапијска ефикасност цефиксима;
- 5.4. Упоредна анализа ефикасности примењених терапијских поступака;
- 5.5. Осетљивост и резистенција узрочника пародонталне инфекције на примењене антибиотике.

5.1. Терапијска ефикасност изоловане каузалне терапије

Данас у свету постоји висок степен сагласности о етиопатогенези, клиничкој слици и терапији пародонталне инфекције (8, 10). Учесталост ових инфекција, како наводе извесни аутори, износи 90% испитиване популације (2, 121). Група америчких аутора наводи податак да 47,2% популације САД, старијих од 30 година, има неки облик пародонтопатије (9). При томе, сматра се да пародонтопатија представља један од главних узрочника губитка зуба (7, 31).

Пародонтална инфекција почиње упалним процесом у чијем наставку кључну улогу играју простагландини и цитокини из групе интерлеукина, док се у последње време значајна улога приписује и повећаном нивоу имуноглобулина које производе плазма ћелије. Ови медијатори запаљенске реакције су у позитивној корелацији са степеном деструкције пародонталних ткива (16, 122). Прогресијом обољења долази до крварења меких ткива око зуба, појаве пародонталних џепова и лабављења зуба, а у случају нелечења и до њиховог испадања.(7, 11).

Основни начин лечења пародонталне инфекције, више од једног века, представља каузална терапија. И данас она означава тзв. „златни стандард“ у третману ових

инфекција. Ефикасност каузалне терапије, код хроничне пародонталне инфекције, приписује се доброј и темељној механичкој обради (123, 124).

Herrera et al. (125) су анализом резултата из неколико клиничких база података издвојили 25 студија, Lang et al. (126) 12 студија и Sgolastra et al. (127) 3 клиничке студије и закључили да је каузална терапија у свим анализираним студијама доводила до побољшања гингивалвог индекса, индекса крварења, уз минимално смањења дубине пародонталних џепова и незнатно бољег нивоа епителног припоја. Suvan et al. (128), наводе да каузална терапија пародонтопатије, у већини случајева, побољшава вредности гингивалвог индекса и зауставља прогресију болести, смањујући ризик од губитка зуба.

Предин и сар. (129) у студији спроведеној код 40 испитаника са пародонталном инфекцијом, након механичког третмана, регистровани су значајно смањење вредности свих испитиваних клиничких параметара, при чему је средња вредност дубине пародонталних џепова смањена после месец дана за 0,45 мм односно, за 0,51мм након три месеца. Такође, Apatzidou et al. (130), добили су смањење средње вредности дубине пародонталног џепа за 1,29мм, а чија је почетна дубина била мања од 6мм, док је индекс крварења био смањен чак за 57% од почетка терапије.

Griffits et al. (131), наводе да су, код испитаника са пародонталном инфекцијом, применивши механички дебридман установили да је овакав начин терапије довео до значајног побољшања гингивалвог индекса, индекса крварења, дубине пародонталног џепа, као и до смањења броја бактерија. Исти аутори закључују да темељна мануелна обрада представља ефикасан начин лечења пародонталне инфекције.

У прилог ефикасности оваквог начина лечења говоре и подаци који су, у студији спроведеној на 37 испитаника са пародонталном инфекцијом, показали да је дошло до клиничког побољшања свих праћених параметра. Истовремено, исти аутори сматрају да се оваква ефикасност може постићи само уз велики напор и одговорност терапеута и пацијента, при чему се такво побољшање може одржати и током дужег временског периода. (132)

Naffajee et al. (133), праћењем истих клиничких параметара, регистровани су, у посттретманском току, смањење укупног броја бактерија, али повећање броја

бактеријског соја *A. actinomycetemomitans*. Такође, повољне резултате у испитаника са пародонталном инфекцијом су постигли и Darbiyi et al. (134), али нису регистровали смањење индекса крварења и броја бактерија. У обе наведене студије занимљиво је напоменути да је забележено значајно побољшање осталих клиничких параметара и поред повећања броја бактерија. Исти аутори закључују да повећање броја бактерија, само по себи, не мора да има клиничке импликације по интезитет и прогресијенцију инфекције, јер она првенствено зависи од врсте бактерија и њиховог патогеног потенцијала, а мање од њиховог броја, при чему се укупни резултати оваквог начина лечења могу сматрати веома повољним (133, 134).

На основу добијених резултата наше студије, применом изоловане каузалне терапије, регистрована је редукција и елиминација инфламације пародонталних ткива у виду побољшања гингивалног индекса и индекса крварења. Ово побољшање уочено је већ после трећег дана од почетка третмана, а затим се статистички значајно повећало петог и седмог дана. Међутим, резултати нашег истарживања показали су да је каузална терапија била мање ефикасна у регресији дубине пародонталног џепа, степена лабаљења зуба и нивоа епителног припоја, јер је статистичка значајност код два посматрана клиничка параметра била достигнута тек седмог дана од почетка терапије, осим у случају нивоа епителног припоја где забележени резултати нису били статистички значајни. Стога, мишљења смо да је биолошки одговор пародонталног ткива, на спроведене поступке изоловане каузалне терапије, био искључиво последица редукције ексудативне компоненте запаљења.

На основу наведених литературних података, као и резултата нашег испитивања, сматрамо да примена изоловане каузалне терапије код пародонталних инфекција представља основни и још увек ефикасан начин лечења указујући, при том, на важност правовременог отпочињања лечења ових инфекција.

5.2. Терапијска ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола

Широка примена антибиотика, у клиничкој пракси, отпочиње 60-тих и 70-тих година прошлог века, када је нагло започела и њихова примена у стоматологији. Разлог томе је двојак. Прво, сазнање да су бактерије узрочници пародонталних инфекција и друго, веровање у антибиотике као „чудотворне лекове“. Другим речима, уз механички дебридман пародонталних инфекција отпочела је широка примена антибиотика, и та пракса наставила се и до данас. Наиме, према недавно спроведеној анализи, учесталост системске примене антибиотика, у терапији пародонталне инфекције, износи чак 94% (66).

Као узрочници пародонталних инфекција преобладајуће су заступљене факултативно анаеробне Грам-позитивне бактерије, нарочито различити сојеви *Streptococcus*, стриктно анаеробне Грам–позитивне бактерије из рода *Actinomyces* (22-24), и стриктно анаеробне Грам–негативне бактерије из родова *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Treponema*, *Campylobacter* и *Fusobacterium* (17, 25, 26).

Дуги низ година у лечењу ових инфекција, уз примену каузалног третмана, употребљавале су се различите групе антибиотика (66). Међутим, последње две деценије, у клиничкој пракси, примена комбинације амоксицилина и метронидазола постала је најчешћи пример употребе антимикуробних лекова у лечењу пародонталних инфекција. Синергизам њиховог бактерицидног деловања доводио је до ефикасног елиминисања бројних микроорганизама за које се је сматрало да су одговорни за настанак најтежих облика ових инфекција (112).

У литератури постоји велики број података у којима су наведени резултати примене комбинације амоксицилина и метронидазола у лечењу испитаника са пародонталном инфекцијом (52, 70, 98, 103, 107, 109-111, 115, 123).

Zandbergen et al. (112) извршили су опсежну анализу неколико компјутерских база података везаних за резултате употребе комбинације ова два антибиотика. Добијени подаци показали су да је, од почетка примене оваквог начина лечења, па до прве половине 2012. године, регистровано 526 радова на ту тему. Међутим, исти аутори изабрали су само 28 клиничких студија, као релевантне, јер су једино оне одговарале међународно усвојеним и савременим принципима клиничке праксе (GCP = Good Clinical Practice).

Winnelhof et al. (135), Berglundh et al. (136), наводе да је додатна примена комбинације амоксицилина и метронидазола, мануелној терапији, довела до значајне редукције дубине пародонталног џепа, нивоа епителног припоја и гингивалног индекса. Такође, сличне студије, наредних година, регистровале су значајну терапијску ефикасност амоксицилина и метронидазола (111, 137, 138), при чему се ефикасност њихове седмодневне примене одржала и после 6 месеци (137, 139, 140), односно и после 12 месеци (68, 98).

Другим речима, бројни аутори мишљења су да амоксицилин и метронидазол представљају најефикаснију комбинацију у адјувантној терапији пацијената са пародонталном инфекцијом (70, 103, 109, 110, 116, 141-143).

И резултати наших испитивања у складу су са наведеним литературним подацима, јер показују да је комбинација амоксицилина и метронидазола, после механичког третмана, испољила статистички високо значајан ефекат у побољшању сва четири праћена клиничка параметра у функцији регистрованог времена.

5.3. Терапијска ефикасност цефиксима

Према доступним подацима из литературе, до сада није описана примена цефиксима код пацијената са пародонталном инфекцијом (144).

У стручној литератури, последњих година, преовлађује мишљење о увођењу нових антимикробних лекова у лечењу пародонталних инфекција, јер мешовита бактеријска природа пародонталне инфекције, варијабилност микробиолошке флоре, анатомска и физиолошка специфичност усне дупље, као и све већи ниво резистенције бактерија, проузроковача ових инфекција, стварају бројне могућности за неуспех примењене антимикробне терапије, али и за настанак бројних локалних и системских компликација (117).

Цефиксим је антимикробни лек који припада трећој генерацији цефалоспорина и који на адекватан начин покрива знатан део мешовите бактеријске флоре пародонталних инфекција.

Добијени резултати у нашем истраживању показују да је цефиксим статистички високо значајно побољшао ефикасност мануелног третмана, у испитаника са

пародонталном инфекцијом, у сва четири испитивана клиничка параметара, осим нивоа епителног припоја.

5.4. Упоредна анализа ефикасности примењених терапијских поступака

Упоредном анализом клиничке ефикасности примењених терапијских метода, у нашем испитивању, за сва четири праћена клиничка параметра установљено је да су комбинација амоксицилина и метронидазола, као и примена цефиксима доводили до статистички значајног повећања терапијског ефекта у односу на контролну групу, лечену само каузалним третманом. Односно, употреба цефиксима била је статистички значајно ефикаснији у односу на контролну групу већ од трећег дана, а у односу на примену комбинације амоксицилин-метронидазол, од седмог дана.

Посматрањем збирних вредности сва четири клиничка параметра, за седми дан, долази се закључка да је ефикасност комбинације амоксицилина и метронидазола код гингивалног индекса била за 2,8 а цефиксима за 4,66 пута већа у односу на контролну групу. Међусобним поређењем обе антибиотске групе испитаника, за исти клинички параметар, регистровани смо два пута већу клиничку ефикасност цефиксима у односу на комбинацију амоксицилин-метронидазол.

Такође, терапијска ефикасност комбинације амоксицилин-метронидазол и цефиксима у односу на контролну групу, а пратећи индекс крварења била је статистички значајно већа. Другим речима, примена комбинације амоксицилин-метронидазол била је за 4,34 пута ефикаснија од контролне групе, а употреба цефиксима за 4,63 пута ефикаснија од контролне групе, док смо поређењем две антибиотске групе, за исти клинички параметар, регистровани подједнак терапијски ефекат.

С друге стране, у испитаника обе антибиотске групе није регистровано никакво статистички значајно терапијско побољшање дубине пародонталних џепова, нивоа епителног припоја и степена лабављења зуба у односу на контролну групу. Другим речима, примена комбинације амоксицилин-метронидазол је за 6% односно употреба цефиксима за 9% појачавала терапијски ефекат мануелног третмана, код наведених

клиничких параметара. Такође, сличан резултат је регистрован и међусобним поређењем обе антибиотске групе.

5.5. Осетљивост и резистенција узročника пародонталне инфекције на примењене антибиотике

Према наводима Dewhirst et al. (145) у пацијената са пародонталном инфекцијом описано је присуство од 500 до 700 различитих врста бактерија.

Микробиолошки резултати нашег испитивања показују да је из узорака пародонталних цепова изоловано укупно 200 бактерија односно 13 различитих сојева, а најзаступљеније биле су стриктно анаеробне бактерије са 57,0%.

У групи стриктно анаеробних Грам-позитивних бактерија доминантну заступљеност имале су Грам позитивне анаеробне коке (40,7%), док код изолованих стриктно анаеробних Грам негативних бактерија, сојеви *Vellonella* са 48,5%, били су најзаступљенији.

У истраживањима у којима је тестирана осетљивост микроорганизама-узročника пародонталних инфекција, комбинација амоксицилина и метронидазола показала се изузетно ефикасном, са степеном осетљивости на метронидазол 93% и амоксицилин 99% (146) односно са степеном осетљивости на метронидазол 88% и амоксицилин 85% (147).

Karlowsky et al. (23) и Soares et al. (116) такође препоручују метронидазол у терапији дентогених инфекција као изузетно ефикасан антибиотик на анаеробне Грам-негативне бациле и факултативно анаеробне Грам-позитивне бактерије, али никако као једини антибиотик у терапији.

Такође, и други аутори у својим истраживањима наводе податке о високом степену осетљивости изолованих бактеријских сојева на амоксицилин, од 100% (148) и 80% (149).

Микробиолошки резултати и нашег истраживања показали су високу осетљивост изолованих бактерија на амоксицилин од 100%.

С друге стране, Rotimi et al. (93) указују на значајан степен резистенције сојева *Streptococcus viridans* на амоксицилин од 40,8 %.

Xie et al. (150), напомињу да је у 60 различитих бактеријских колонија, изолованих из пародонталног апсцеса, 77% било резистентно на амоксицилин.

Craig и Tian (97) наводе да је резистенција бактерија које проузрокују дентогене инфекције на метронидазол у њиховом истраживању износила 45%, док Xie et al. (150), истичу да је степен резистенције изолованих бактерија на метронидазол био, чак 87,7%.

Mombelli et al. (103) напомињу да су бактеријски сојеви *A. Actinomycetemcomitans*, изоловани из пародонталног цепа пацијената са пародонталном инфекцијом, били резистентни на метронидазол, али осетљиви на амоксицилин.

Такође, изоловани бактеријски сојеви, у нашем испитивању, показивали су значајан степен резистенције на метронидазол од 64%.

Микробиолошки резултати нашег истраживања показали су високу осетљивост изолованих бактерија на амоксицилин и цефиксим од 100%.

Мишљења смо да значајну дилему у стручним круговима представља оправданост рутинске употребе антибиотика у лечењу хроничних пародонталних инфекција, јер се сматра да нерационална, некритичка, али и дуготрајна употреба антимикуробних лекова у клиничкој пракси може бити један од значајних чинилаца у развоју резистентних бактеријских сојева. Извесни аутори заговарају рестриктивнији став према њиховој употреби (10, 64, 70, 98, 116). Стога, и наша је препорука да антимикуробне лекове треба примењивати у лечењу ових инфекција само онда када су заиста неопходни, јер примена изоловане каузалне терапије успешно елиминише инфламацију и зауставља даљу деструкцију пародонталних ткива. Свакако, ефикасност каузалне терапије, како су показали и резултати нашег испитивања, зависи од процене затеченог стања оболелог пародонцијума и благовременог и правовременог отпочињања са лечењем.

Известан број аутора наводи (55, 116, 146-149), а што показују и резултати нашег истраживања, да су регистровани веома повољни клинички налази, код испитиваних параметара, иако је бележен висок ниво резистенције изолованих бактерија на неке од антимикуробних лекова. Сходно томе, мишљења смо да *in vitro* микробиолошки резултати не морају увек да се поклапају са регистрованим клиничким налазима, јер општа одбрамбена способност организма представља

врло комплексан и удружен систем локалне и системске одбране. Наиме, мешовита бактеријска природа пародонталне инфекције, варијабилност микробиолошке флоре, анатомска и физиолошка специфичност усне дупље, уз факторе општег имунитета, могу у извесним ситуацијама да представљају добру основу за повољне клиничке резултате.

Иако су резултати других студија, као и налази нашег истраживања, показали несумљиву корист примене комбинације амоксицилина и метронидазола у терапији пародонталних инфекција, сматрамо, сходно нашим резултатима, да је употреба цефиксима клинички оправданија. Мишљења смо да постоји више разлога за овакав наш став. Прво, примена цефиксима уз каузалну терапију била је клинички знатно ефикаснија од комбинације амоксицилина и метронидазола. Друго, изоловане бактерије су показивале 100% осетљивост на цефиксим, док с друге стране, комбинација амоксицилина и метронидазола је била оптерећена знатним степеном резистенције на један од антибиотика. И треће, употреба цефиксима је знатно једноставнија и комфорнија од поменуте антибиотске комбинације.

Свакако, за заузимање дефинитивног става, по овом питању, указаће даља клиничка истраживања.

ЗАКЉУЧЦИ

1. Примена цефиксима након каузалне терапије статистички значајно скраћује трајење клиничких знакова хроничне пародонталне инфекције.
2. Примена изоловане каузалне терапије и комбинација каузалне терапије хроничне пародонталне инфекције са антимикуробним лековима није била праћена појавом компликација.
3. Примена цефиксима након каузалне терапије у односу на употребу комбинације амоксицилина са метронидазолом доводила је до статистички значајне регресије инфламације гингиве и степена крварења гингиве, али не и дубине пародонталног џепа, нивоа припојног епитела и степена лабављења зуба.

4. Није регистрована статистички значајна повезаност у трајању клиничких знакова присутне пародонталне инфекције и регистроване резистенције изолованих бактеријских сојева на примењиване антимикуробне лекове.
5. Примена антибиотика након каузалне терапије статистички значајно скраћује трајење клиничких знакова хроничне пародонталне инфекције у односу на изоловану примену механичког дебридмана.
6. Није регистрована статистички значајна повезаност у појави и учесталости компликација пародонталне инфекције између примењиваних терапијских метода.

7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baehni PC. Translating science into action-prevention of periodontal disease of patient level. *Periodontology* 2000, 2012; 60:162-72.
2. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1809-20.
3. Botero JE, Rosing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol* 2000, 2015; 67(1): 34-57.
4. Al-Ghutaimel H, Riba H, Al-Kahtani, Al-Duhaimi. Common periodontal diseases of children and adolescents. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/850674>.
5. Clerehugh V. Periodontal diseases in and adolescents. *Brit Dent Journal* 2008; 204: 469-71.
6. Pablo P, Chapple JLC, Buckley CD, Ditrich T. Periodontitis in systemic rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2009; 5: 218-24.

7. Lijan J. An update on periodontal aetiopathogenesis and clinical implications. *Dent Surgeons* 2008; 19: 96-101.
8. Dimitrijević B, Leković V, Zelić O, Janković LJ, Ursu-Magdu I, Čakić S, i sar. *Klinička Parodontologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A study titled Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States. *J Dent Research*, 2012.
10. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Antibiotici u parodontalnome lečenju*. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010.
11. Armatage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 2004; 34: 9-21.
12. Genco RJ, Borqnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000, 2013; 62(1): 59-94.
13. Matthews DC. Periodontal medicine: a new paradigm. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 488-91.
14. Aljehani YA. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *Int J Dent* doi:[10.1155/2014/182513](https://doi.org/10.1155/2014/182513).
15. Kajiya M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MPA, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *J Oral Microbiol* 2010; 2: 1.
16. Lorenci T, Nitulescu EA, Zizzi A, Lorenzi A, Polinelli F, Aspiriello SD, et al. The Novel Role HtrA1 in Gingivitis Chronic and Aggressive Periodontitis. *Plos One* June 2014; 9 (6).
17. Lovergove JM. Dental plaque revisited : bacteria associated with periodontal disease. *JN Z Soc Periodontol*. 2004; (87): 7-21.
18. Cate JM. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. *Odontology* 2006; 94: 1-9.
19. Laurenco TGB, Heller D, Do Souto RM, Xavier M, Sanem S, Varela VM, et al. Long-term evaluation of the antimicrobial susceptibility and microbial profile of subgingival biofilms in individuals with aggressive periodontitis. *Braz J Microbiol* 2015; 46(2): 493-500.

20. Moening J, Nelson C, Kohler R. The microbiology and chemopotherapy of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 976-85.
21. Bartlett JG, Gorbach SL. Anaerobic infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1976; 9: 655-60.
22. Kim NR, Park JB, Ko Y. Differential diagnosis and treatment of periodontitis-mimicking actinomycosis. *J Periodontal Implant Sci* 2012; 42(6): 256-60.
23. Kozlovsky A, Wolff A, Saminsky M, Mazor Y, Venezia E, Greenstein RBN. Effect of Aggregati bacter actinomycetem comitans from Aggressive Periodontitis patients on Streptococcus mutans. *Oral Diseases* 2015; 21: 955-61.
24. Altayyar IA, Abdalla AM, Alfellan AA, Emer OOA. Determination of aerobic bacterial composition of dental plaque biofilms and role in oral health. *Emer Life Sci Res* 2015; 1(1): 8-12.
25. Mane AK, Karmarkar AP, Bharadwaj RS. Anaerobic bacteria in subjects with chronic periodonitis and in periodontal health. *Health Comm Dent* 2009; 3(3): 49-51.
26. Kesic LJ, Milasin J, Igetic M, Obradovic R. Microbial etiologi of periodontal disease-mini review. *Medicine and Biology* 2008; 15: 1-6.
27. Thorstensson H, Johansson B. Why do some people lose teeth across their lifespan whereas others retain a functional dentition into very old age? *Gerodontology* 2010; 27: 19–25.
28. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal Immunology Research*. Avialable from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/615486>.
29. Meeda S, Meeda Y, Omo Y, Nakamura K, Sasaki T. Interdisciplinary treatment of patient with severe pathologic tooth migration caused by localized aggressive periodontitis. *Am J Ortodont Denofacial Ortoped* 2005; 127: 374-84.
30. Punit VP, Sheela KG, Armita P. Periodontal Abscess: A Review. *J Clin Diagnos Res* 2011; 5(2): 404-9.
31. Herrera D, Roldan S, Sanz M. The periodontal abscess: a review. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 377-86.

32. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? *Dent Clin* 2010; 54: 163-81.
33. Han X, Amar S. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit* 2003; 9(12): 291-9.
34. Tanner ACR, Kent R, Dyke TV, Sonis ST, Murray LA. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol* 2005; 76 (4): 573-81.
35. Mayfield HLJ, Trombello L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A-systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 3: 92-102.
36. Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, De Blasio BF, Thoresen M, Olsen I, et al. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* doi: 10.3402/jom.v4i0.17535. Epub 2012 Apr 24. .
37. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2003; 30(Suppl. 3): 1–17.
38. Sammartino G, Tia M, Marenzi G, Di Lauro AE, Agostino ED, Claudio PP. Use of autologous platelet-rich plasma (PRP) in periodontal defect treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Maxillofacial Surgery* 2005; 63: 766-70.
39. Machtei EE, Hirsh J. Retention of hopeless teeth. The effect on the adjacent proximal bone following periodontal surgery. *J Periodontology* 2007, 78: 2246-52.
40. Mayfield HLJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology* 2000, 2013; 62(1): 218-31.
41. British National Formulary. Number 32, Sept. 1996. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1996.
42. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London 1996.
43. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31st ed. London: The Pharmaceutical Press; 1996.

44. Kumar S, Mittal M, Khanna P. Role of antibiotics in the treatment of periodontal disease-an overview. *J Microbiology* 2012; 10: 1.
45. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9(5): 505–15.
46. McCarter SY. Laboratory microbiological diagnostic techniques. In: Topazian R, Goldberg M, Hupp RJ, eds. *Oral and Maxillofacial Infections*, 4th ed. London: WB Saunders Company; 2002. 43-62.
47. Marsh PD, Martin MV, eds. *Oral Microbiology*, 5th ed. London: Reed Educational and Professional Publishing; 2002.
48. Bartlett CR. Laboratory diagnostic techniques. In: Topazian R, Goldberg M. *Oral and Maxillofacial Infections*, 2nd ed. New York: WB Saunders Company; 1987. 72-105.
49. Petterson JL. Principles of antibiotic therapy. In: Topazian R, Goldberg M. *Oral and Maxillofacial Infections*, 2nd ed. New York: WB Saunders Company; 1987. 122-56.
50. Montgomery EH. Antibacterial antibiotics. Principles and mechanisms of antibiotic therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ, eds. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*, 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. 482–545.
51. Walton JG, Thompson JW, Seymour RA. *Textbook of dental pharmacology and therapeutics*. Oxford: Oxford medical publications; 1989.
52. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2002; 28: 106-76.
53. Tyrrell K, Citron DM, Jenkins JR, Goldstein EJC. Periodontal Mandibular and Maxillary Abscesses Bacteria in Rabbit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1044-47.
54. Ellen RP, McCulloch CAG. Evidence versus empiricism: rational use of systemic antimicrobial agents for treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000, 1996; 10: 29-44.
55. Karlowsky J, Ferguson J, Zhanel G. A review of commonly prescribed oral antibiotics in general dentistry. *J Can Dent Assoc* 1993; 59: 292-4, 297-300.

56. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Smith SR, et al. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 996-1003.
57. Al-Belasy FA, Hairam AR. The efficacy of azithromycin in the treatment of acute infraorbital space infection. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 310-6.
58. Kirkwood KL. Update on antibiotics used to treat orofacial infections. *Alpha Omegan* 2003; 96: 28-34.
59. Isla A, Canut A, Gascon AR, Laboza A, Trevijano BA, Solinas MA, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 305-16.
60. Bancescu G, Dimitriu S, Bancescu A, Pana M, Andrei M. Oral streptococcal strains isolated from odontogenic infections and their susceptibility to antibiotics. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2006; 110: 1012-5.
61. Nicolau DP, Quiliani R, Nightingale CH. Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. *Antimicrobial Therapy* 1995; 79: 477-95.
62. Prostran M, Kažić T, ured. *Antibiotici–Racionalna primena*. Beograd: ICN-Jugoslavija; 1997.
63. Renneberg J, Walder M. Postantibiotic effect of imipenem, norfloxacin and amikacin in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 17:14-20.
64. Heitz-Mayfield LJA. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Australian Dental Journal* 2009; 54(1 Suppl): 96-101.
65. Prakasam A, Elavarasu SS, Natarajan RK. Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; (Suppl 2): S252-S255.
66. Monteiro AV, Ribeiro FV, Casarin RCV, Cirano FR, Pimentel SP, Casati MZ. Evaluation of the use systemic antimicrobial agents by professionals for the treatment of periodontal diseases. *Braz J Oral Sci* 2013; 2(4): 285-91.
67. Kumar S, Mittal M, Khanna P. Role of antibiotic in the treatment of periodontal disease-an overview. *J Microbiology* 2012; 10: 1.
68. Aimetti M, Romano F, Torta I, Cirillo D, Caposio P, Romagnoli R. Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *J Clin Periodontol* 2004-3; 31(3): 166-72.

69. Romano F, Torta I, Debernardi C, Aimetti M. Debridement and local application of tetracycline in the management of persistent periodontitis. Clinical and microbiological results after 12 months. *Minerva Stomatologica* 2005; 54(1-2): 43-51.
70. Herrera D, Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008; 35(Suppl 8): 45-66.
71. Aurer A, Plančak D. Antimicrobial treatment of periodontal diseases. *Acta Stomat Croat* 2004; 38: 67-72.
72. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal Disease as a Specific, albeit Chronic, Infection: Diagnosis and Treatment . *Clin Microbiol* 2001; 14: 727-52.
73. Roda RP, Bagan JV, Bielsa JMS, Pastor EC. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 186-92.
74. Gilmore WC, Jacobus NV, Gorbach SL, Doku HC, Tally FP. A prospective double-blind evaluation of penicillin versus clindamycin in the treatment of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46: 1065-70.
75. Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontology* 2005; 32: 893-8.
76. Milazzo I, Blandino G, Musumeci R, Nicoletti G, Lo Bue AM, Speciale A. Antibacterial activity of moxifloxacin against periodontal anaerobic pathogens involved in systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 451-6.
77. Lemke D, Williams A. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, sixth edition, Baltimore: Lippincott Villams & Wilkins; 2008.
78. Greenwood D, O'Grady F. Society for General Microbiology. Antimicrobial Chemotherapy, fifth ed. London: Oxford University Press; 2007.
79. Rolinson GN. Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 589-603.
80. Bransome ED. Cephalosporins systemic. In: Drug Information for the healthcare professional. Micro-medex 2001. Englewood, Columbia, 2001. 812-47.

81. Rossi S. Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook. 2006.
82. Quaale AA, Russel C, Hearn B. Organisms isolated from severe odontogenic soft tissue infections: Their sensitivities to cefofetan and seven other antibiotics, and implications for therapy and prophylaxis. *Br J Oral Surg* 1987; 25; 34-9.
83. Neu CH. Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3A): 3A125-3A195
84. Von Konow L, Köndell PA, Nord CE, Heimdab A. Clindamycin versus Phenoxyethylpenicilin in the treatment of acute orofacial infections. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 1129-36.
85. Palmer NA, Pealing R, Ireland RS, Martin MV. A study of therapeutic antibiotic prescribing in National Health service general dental practice in England. *Dent J* 2000; 10: 554 – 8.
86. Moellering RC. Past, present and future of antimicrobial agents. *Am J Med* 1995; 99 (suppl 6A): 11S – 8S.
87. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Nakamura S, Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 beta-lactam antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17 (5): 285 - 9.
88. Stefanopoulos P, Kolokotronis A. The clinical significance of anaerobic bacteria in acute orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(4): 398–408.
89. Mättö J. β -Lactamase production in *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, and *Prevotella pallens* genotypes and in vitro susceptibilities to selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(10): 2383-8.
90. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of deep neck space infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (Suppl. 1): 25-6.
91. Kayser HF. Methicillin and glycopeptid resistance in staphylococci: a new threat? *Curr Opin Inf Dis* 1995; 8 (Suppl. 1): 7 – 11.
92. Matijević S, Lazić Z, Nonković Z. Clinical Efficacy of Ampicillin to Treatments of Acute Odontogenic Abscess. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(2): 123-8.

93. Rotimi VO, Salako NO, Mokaddas E, Phillip V, Rajan P. High frequency of isolation of antibiotic-resistant oral Viridans streptococci from children in Kuwait. *J Chemother* 2005; 17: 493-501.
94. Doem GV, Ferraro MJ, Brenqemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4): 891-4.
95. Rozkiewicz D, Daniluk T, Sciepek M, Zaremba ML, Cylwik-Rokicka D, Luczaj-Cepowcz E, et al. Prevalence rate and antibiotic susceptibility of oral viridans group streptococci (VGS) in healthy children population. *Adv Med Sci* 2006; 51 (Suppl 1): 191-5.
96. Craig BJ, Tian X. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Associated with Endodontic Abscesses. *J Endodontics* 2003; 29: 44-7.
97. Guidelines for antimicrobial utilization in the health care facilities. *Can J Inf Dis* 1990; 1: 64 –70.
98. Pejčić A, Kesić LJ, Obradović R, Mirković D. Antibiotics in the Management of Periodontal Disease. *Sci J Fac Med Niš* 2010; 27: 85-92.
99. Dahlen G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. *Periodontology* 2002; 28: 206-39.
100. Fazakerley MW, McGowan P, Hardy P, Martin MVA. A comparative study of cephadrine, amoxycillin, and phenoxymethylpenicilin in the treatment of acute dentoalveolar infections. *Br Dent J* 1993; 174: 359-63.
101. Martin MV, Longman LP, Hill JB, Hardy B. Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 1997; 23: 135-7.
102. Ashkenazi M, Ashkenazi S. Judicious use of antibiotics in dental practice. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2004; 21(4): 27-34.
103. Mombelli A, Almaghlouth A, Cionca N, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. *J Periodontol* 2015; 86(3): 367-75.
104. Preshaw PM. Antibiotics in the treatment of periodontitis. *Dent Update* 2004; 31(8): 448-50, 453-4, 456.

105. Cunha-C, Hujoel PP, Maopome G, Saver B. Systemic antibiotics and tooth loss in periodontal disease. *J Dent Res* 2008; 87: 871-6.
106. Teles RP, Patel M, Socransky SS, Haffajee AD. Disease progression in periodontally healthy and maintenance subjects. *J Periodontology* 2008; 79: 784–94.
107. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, IsseverH, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontology* 2010; 81: 964–74.
108. Mombeli A, Cionca N, Almoghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontology* 2000, 2011; 55: 205-6.
109. Cionca N, Giammopoulou C, Ugoloti G, Mombeli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80: 364-71.
110. Cionca N, Giammopoulou C, Ugoloti G, Mombeli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 15-23.
111. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized of generaliyzed aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39(10): 955-61.
112. Zandberger D, Slot DE, Cobb CM, Van der Veijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of sistemic amoxicillin and metronidasole: a sistematic review. *J Periodontol* 2013; 84: 332-51.
113. Kim NJ, Park JB, Ko Y. Differential diagnosis and treatment of periodontitis-mimicking actinomycosis. *J Periodontal Implant Sci* 2012; 42(6): 256-60.
114. Casarin RCV, Del Peloso RE, Sallum EA, Nociti FH, Casati GMZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and

- microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol* 2012; 83(89): 988 -98.
115. Prakasam A, Elavarasu SS, Natarajan RK. Antibiotics in the management of aggressive periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; (Suppl 2): 252-5.
116. Soares GMS, Figueiredo LC, Faveri M, Corteli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(3): 295–304.
117. Gutierrez-Perez JL, Perea-Perez EJ, Romero-Ruiz MM, Giron-Gonzales JA. Orofacial infections of odontogenic origin. *Med Oral* 2004; 9: 280-7.
118. Ivanović LJ. ur. Registar lekova. Beograd: Be-BE –Soft; 2014.
119. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scandinav* 1963; 21: 533-51.
120. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding-A leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 15:107-13.
121. Rhee ES, Sekhon PK, Boehm TK. Prevalence of periodontal disease among dental school patients. *J Taibah Univer Med Sci* 2014; 9: 126-31.
122. Johnson RB, Wood N, Serio FG. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75: 37-43.
123. Beliveau D, Magnusson I, Bidwell JA, Zapert EF, Aukhli I, Walet SM, et al. Benefits of early systemic antibiotics in localized aggressive periodontitis. a retrospective study. *J Clin Periodontol* 2012; 39(11): 1075-81.
124. Plessas A. Nonsurgical Periodontal Treatment: Review of the Evidence. *OHDM* 2014; 13: 71-80.
125. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldans S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontology* 2002; 29: 136-59.
126. Lang NP, Tan WC, Krähenman M, Zwahlen M. A systematic review of the effect of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontology* 2008; 35(8 Suppl): 8-21.

127. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Giannoni M, Monaco A. Long-term efficacy of subantimicrobial dose doxycycline as an adjunctive treatment to scaling and root planing: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2011; 82: 1570-81.
128. Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontology* 2000; 37: 48-71.
129. Predin T, Đurić M, Mirnić J, Gušić I, Nikolić N, Marković D, i sar. Klinički i mikrobiološki efekti kauzalne terapije parodontopatije. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142(1-2): 10-6.
130. Apatzidou DA, Kinane DF. Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal diseases. *Dent Clin N Amer* 2010; 54: 1-12.
131. Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles RD. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis of initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontology* 2011; 38: 43-9.
132. Purschwitz RE, Jentsch H, Knöfler G. Clinical evaluation of partial and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontology* 2007; 78: 2135-42.
133. Haffajee AS, Maryann C, Dibart S, Smith C, Jr Kent RL, Socransky S. The effect of SRP on the clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who poorly respond to scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1997; 24(10): 767-76.
134. Darby J, Mooney I, Kinane D. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 796-805.
135. Winkel EG, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. Additional and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1998; 33: 49-58.
136. Berglundh T, Krok K, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 354-62.

137. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10): 1096-107.
138. Xaigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33(4): 254-64.
139. Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva J, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Periodontol* 2006; 33: 648-60.
140. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Tores MCB, Feres-Filho EJ, Colombo APV. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: A 6-month RCT. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 355-64.
141. Silva MP, Feres M, Alves T, Sirroto TAO, Mendez JAV, Faveri M, et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 828-37.
142. de Lima Olivera AP, Faveri M, Gursky LC, Mestric MJ, Feres M, Haffajee AD, et al. Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 295-302.
143. Powell VL. Amoxicillin/metronidazole therapy may improve the effectiveness of scaling and root planing in patients with periodontitis. *J American Dent Association* 2013; 144: 640-2.
144. Chein C-H, Chan Y, Yang HW, Kao CT. Antibiotic susceptibility of microflora from unsuccessful endodontic treatment. *J Dent Sci* 2008; 32: 93-101.
145. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010; 192: 5002-17.
146. Baumgartner JC, Tian Xia. Antibiotic Susceptibility of Bacteria Associated with Endodontic Abscesses. *J Endodon* 2003; 29: 44-7.

147. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; 94: 746-55.
148. Ardila CM, Lopez MA, Guzman IG. High resistance against clindamycin, metronidazole and amoxicillin in *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregati bacter actinomycetem comitans* isolates of periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(6): 947-51.
149. Chan Y, Chan CH. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria from odontogenic infections in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 105-10.
150. Xie Y, Chen J, He J, Miao X, Xu M, Wu X, et al. Antimicrobial resistance and prevalence of resistance genes of obligate anaerobes isolated from periodontal abscesses. *J Periodontol* 2014; 85(2): 327-34.

ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД монографска публикација

Тип записа:

ТЗ текстуални штампани материјал

Врста рада:

ВР докторска дисертација

Аутор:

АУ Др Дукић Смиња

Ментор/коментор:

МН Доц.др Стево Матијевић

Наслов рада:

**НР Упоредна анализа клиничке
ефикасности цефиксима и комбинације**

**амоксцилина и метронидазола у
лечењу пародонталних инфекција**

Језик публикације:
ЈП Српски (ћирилица)

Језик извода:
ЈИ Српски -енглески

Земља публиковања:
ЗП Република Србија

Уже географско подручје:
УГП Шумадијски округ

Година:
ГО 2015.

Издавач:
ИЗ Ауторски репринт

Место и адреса:
МС Светозара Марковића 69,34000 Крагујевац

Физичи опис рада:
ФО страница 107/ слика 15/референци
112

Научна област: медицина

Научна дисциплина:
ДИ Клиничка и експериментална хирургија

Предметна одредница/ кључне речи
ПО антибиотици,пародонтопатије,комбинација амоксицилина и
метронидазола,цефиксим

УДК

Чува се:

ЧУ библиотека факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена:

МН

Извод:

ИД

Датум прихватања теме од стране ННВ:

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

КО Проф.др Дубравко Бокоњић, проф.др Зоран Лазич, доц.др Татјана Кањевац

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type:

DT Monographic publication

Type of record:

TR Text printed material

Contents code:

CC Doctoral dissertation

Author:

AU Dr Dukić Smiljka

Menthor/co-mentor

MN Doc. Dr Steva Matijević

Title: Comparative analysis of the clinical efficacy of cefixime and the combination of amoxicillin and metronidazole i the treatment of periodontitis

TI

Language of text:

LT Serbian (cyrillic)

Language of abstract: Serbian - English

Country of publication:

CP Serbia

Locality of publication:

LP Sumadić county

Publication year:

PY 2015

Publisher:

PU Author reprint

Publication place:

PP Svetozara Markovića 69, 34 000 Kragujevac

Physical description

PD Number of pages 107 / Images 15 /

References 112

Scientific field:

SF Medicine

Scientific discipline:

SD Clinical and experimental surgery

Subject/key words:

SKW antibiotics; periodontitis; combination of amoxicillin and metronidazole; cefixim

UDC

Holding data: Library of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac

Note:

Abstract:

Accepted by the Scientific Board on:

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB Prof.dr Dubravko Bokonic,prof.dr Zoran Lazic.doc.dr Tatjana Kanevac

8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Смиљка Дукић
Датум и место рођења: 13.07 1962.год ТУТИН
Садашње запослење: спец. пародонтологије и оралне медицине
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Упоредна анализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинације амоксицилина са метронидазолом у лечењу пародонталних инфекција
Број страница: 107
Број слика: 15
Број библиографских података: 112
Установа и место где је рад израђен: Војно Медицинска Академија, Београд
Научна област (УДК): Клиничка и експериментална хирургија
Ментор: Доц. др Стево Матијевић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме:
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 17.10.2012.g одлука бр.589/14
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Доц. др Душан Ђурић, проф. др Зоран Лазић, проф. др Дејан Баскић
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Доц. др Душан Ђурић, проф. др Зоран Лазић, проф. др Дејан Баскић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф др Дубравко Бокоњић, проф. др Зоран Лазић, доц. др Татјана Кањевац
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф др Дубравко Бокоњић, проф. др Зоран Лазић, доц. др Татјана Кањевац
Датум одбране дисертације:

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Дукић Смиљка
број уписа 2008/103

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
Упоредна нализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинација амоксицилина са метронидазолом у
лечењу пародонталних инфекција

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу, 23.10.2015

Потпис аутора

Дукић Смиљка

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Смиљка Дукић
Број уписа 2008/13
Студијски програм Докторске академске студије
Наслов рада Упоредна анализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинација
амоксицилина са метронидазолом у лечењу пародонталних инфекција
Ментор Доц. Др Стево Матијевић

Потписани Смиљка Дукић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу, 23.10.2015

Потпис аутора

Смиљка Дукић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Упоредна анализа клиничке ефикасности цефиксима и комбинације акомксицилина са метронидазолом у лечењу пародонталних инфекција

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 23.10.2015

