

BÖLÜM 3

PERİODONTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE LOKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Özlem SARAÇ ATAGÜN¹

PERİODONTAL HASTALIKTA DOKU YIKIMI

Periodontitis, bakteriyel dental plak ile konak yanıtı arasındaki kompleks etkileşimler sonucu dişi destekleyen yapılarda yıkımla sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır.

Periodontopatojenik bakteriler, kollajen dahil hücre dışı matrisin bileşenlerinde değişim ve yıkımı belirleyen metabolitler ve enzimler üretirler. Bu enzimler konağın hücre zarlarının geçirgenliğini artırarak doku invazyonunu, dolayısıyla periodontal hasarı artırır (1). Tüm bunlar, konakçı bağışıklık tepkisini indükler ve bu da dokuda bölgeye özgü lokal iltihaplanmaya ve artan bağışıklık hücresi tepkisine yol açar. Özellikle *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a) ve *Porphyromonas gingivalis* (P.gingivalis) gibi patojenik bakteriler, periodontitis sırasındaki doku hasarından sorumlu peptidoglikanlar, çeşitli integrinler, diğer membran proteinleri ve lipopolisakaritler gibi multiple faktörler üretirler (2). Bu patojenik bakteriler bağışıklık ve inflamatuvar süreçleri tetikledikten sonra vücut, dokuları enfeksiyondan korumak için metalloproteinazlar, sitokinler, transglutaminazlar, prostaglandinler ve proteolitik enzimler dahil olmak üzere çeşitli maddeleri serbest bırakmak için lökositleri, fibroblastları veya diğer enflamatuvar hücreleri indükler (3). Proteazlar, periodontal dokularda kollajenin bozulmasına neden olur ve bu nedenle lökositlerin daha fazla infiltrasyonu için ortam yaratabilir. Bu süreçte çok çeşitli enflamatuvar mediatörler üretilip salınsa da, doku yıkımı esas olarak matriks metalloproteinaz seviyesi ile bunların endojen inhibitörleri arasındaki dengesizlik nedeniyle meydana gelir (4). Sonrasında interlökin (IL)-1b, IL-6, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu ile doku ve kemik yıkımı başlar. Enflamatuvar mediatörler, alveoler kemik yıkımını indükleyerek osteoklastik aktiviteyi uyaran ligand-reseptör faktörü Kappa B (NF-KB), RANKL ve osteoprotegerin salınımını kontrol etmektedirler (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, SBÜ Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., ozlemsarac2806@hotmail.com

KONAK MODÜLASYONU

Konak Modülasyon Tedavisi (KMT), konak yanıt faktörlerini değiştirerek doku tahribatını azaltan ve enflamatuvar dokuları stabilize eden ve hatta yenileyen bir tedavi konseptidir. KMT, periodontitis ve alveolar kemik kaybının ilerlemesini durdurmak için en yaygın kullanılan yaklaşımlar arasındadır (6). Aşırı enzim, sitokin ve prostanooid seviyelerini düşürerek osteoklast aktivitelerini modüle etmek KMT'nin en önemli amacıdır.

Son yıllarda periodontologlar hem hayvan hem de erken insan klinik çalışmalarıyla çeşitli konak modülatör ajanlar araştırdılar ve ürettiler. Bilinen en önemli KMT ajanları; non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), subantimikrobiyal doz doksisisiklin (periostat) ve bifosfonatlardır. Bu ajanların bazıları hem sistemik hem de lokal olarak uygulanabilmektedir. Lokal olarak uygulanan KMT'de, mezenşimal kök hücre tedavileri, mine matriks türevleri (Emdogain), lokal anti-inflamatuvar ajanlar, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF) gibi büyüme faktörleri, kemik morfojenik proteinler, borik asit, trombosit zengin fibrinler, lipoksin ve rezolvin uygulamaları, lazer ile biyostimülasyon ve Atridox yani kontrollü salınım yapan doksisisiklin jeli karşımıza çıkmaktadır (6,7).

PERİODONTİTİS TEDAVİSİNDE LOKAL ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI

Periodontal tedavilerin en önemli stratejisi, profesyonel mekanik debridman ve oral hijyen motivasyonunun yanı sıra gerekli olduğu durumlarda sıra lokal ve sistemik antimikrobiyal ajanların uygulanmasıyla bakteriyel yükün azaltılmasıdır (8,9).

Periodontitis tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımı, diş etinde ilacın uygun konsantrasyona ulaşması için yüksek dozlara ihtiyaç duyulması, bakterilerin hızla artan direnci ve ilaçların yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Dahası, subgingival biyofilmin yapısının ve işlevinin gelişmiş organizasyonu nedeniyle antibiyotikler etkili olmayabilir veya inaktive edilebilirler (10). Bu nedenle direkt subgingival uygulama şeklinde ilaç sistemleri (antibiyotikler ve antiseptikler) geliştirilmiştir (11). Bu sistemlere fiberler, filmler, jeller, şeritler ve in situ- şekillendirme sistemleri örnek verilebilir (12). Bu lokal ilaç sistemleri, özellikle derin periodontal ceplerin tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı bir unsur olarak yıllardır kullanılmaktadırlar (13,14).

Bu sistemlerin en büyük avantajı, ilacın konsantrasyonunun uygulamadan hemen sonra minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC)'nu önemli ölçüde aşarak haftalar boyunca bu şekilde devam etmesidir. Lokal uygulanan antibiyotikler vücudun diğer herhangi bir bölgesindeki mikroflorayı neredeyse hiç etkilememek-

tedir. Böylelikle sistemik antibiyotik kullanımına bağlı gelişen birçok yan etkidenden kaçınılır (10). Bunun yanı sıra lokal antibiyotik uygulamalarında daha az mikrobiyal dirençle karşılaşılır (15). Bu uygulama şeklinin bir diğer avantajı ise doz aşımı veya aşırı kullanım riski olmamasıdır. Subgingival uygulama, hala sadece geleneksel cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek bir tedavi kavramı şeklindedir (10).

Lokal antibiyotik uygulamasının en önemli limitasyonlarından bazıları da, patojenlerin seçilen antibiyotiğe duyarlılığı olmaması, subgingival veya gastrointestinal mikrobiyotada dirençli bir suşun meydana gelmesi ve özellikle kimyasalın tam ağıza verilmesi ve/veya sık uygulamalarla ilgili olan yeni dirençli suşların veya kandidiyazisin ortaya çıkmasıdır. Bununla birlikte, ana bileşiğe veya taşıyıcıya karşı tekrarlayan inflamatuvar reaksiyon, oral alerjik reaksiyonlar, düşük dişeti oluğu sıvısı(DOS) hacmi ve DOS'un yüksek turnover hızı da dikkate alınmalıdır (16).

TETRASİKLİNLER

Tetrasiklinler, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Klamidya ve mikoplazma gibi atipik organizmalar, riketsiyalar ve protozoalar da tetrasiklinlerin etki spektrumundadır. Bu grup antibiyotiklerin kimyasal yapısının temeli, alkalın yapı ile suda zayıf çözünürlük ve dayanıklılık gibi fizikokimyasal özelliklerini belirleyen dört üyeli tetrasiklin halkasıdır. Tetrasiklinlerin etki mekanizması, bakteri hücrelerindeki protein biyosentezi ve fosforilasyon süreçlerini inhibe etmek şeklindedir. İlk olarak 1940'larda keşfedilen tetrasiklinler, aminoasil-tRNA'nın ribozomal alıcı (A) bölgesine bağlanmasını önleyerek protein sentezini engellerler. Teratojenik ve embriyotoksik olduğu bilinen tetrasiklinlerin kullanımı uzun kemiklerin gövdelerinde tetrasiklin-kalsiyum-fosfat komplekslerinin birikmesine sebep olduğundan hamilelikte ve 12 yaş altı çocuklarda kesinlikle önerilmez (17).

Tetrasiklinlerin en büyük dezavantajı, spesifik ve non-spesifik mekanizmalarla bu antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmesidir. Non-spesifik bakteriyel direnç düşük derecedir ve bakterilerin dış zarındaki pürin kanallarından tetrasiklin transportunun indirgenmesinden kaynaklanır. Spesifik direnç ise, ilaç moleküllerinin enzimatik inaktivasyonu, aktif pompalar vasıtasıyla tetrasiklinlerin bakteri hücrelerinin içinden çıkarılması ve ribozomun tetrasiklinlere karşı korunması gibi mekanizmalarla ilişkili olabilmektedir (10, 17). İlk tetrasikline dirençli bakteri *Shigella dysenteriae* 1953'te izole edilmiştir. Günümüzde ise tetrasiklin direnci artık artan sayıda patojenik, fırsatçı ve kommensal bakteride ortaya çıkmaktadır (18).

Minosiklin, yağda en çok çözünen ve en aktif olan yarı sentetik tetrasiklin antibiyotiktir. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere etkili olduğu gibi hücre duvarı olmayan bakterilere de etkilidir. Protein sentezini inhibe ederek aktivite gösterir. Minosiklin doğrudan lipit çift tabakasından geçer veya bakteri zarındaki gözenekli kanallardan pasif olarak difüze olur. 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve bu da tRNA'nın mRNA-ribozomal kompleksine bağlanmasını engeller. Bunun sonucunda protein translasyonu durdurulur(17). Fonksiyonu zayıflayan ve hasar gören bakteriler vücudun doğal savunma mekanizmaları tarafından yok edilir (10).

Arestin (OraPharma Inc., Warminster, ABD) mikroküreler şeklinde 1 mg minosiklin içeren bir periodontal bir preparattır. Kolay uygulama ve periodontal cep tabanının hedeflenebilmesi için mikrokürelerin toz formda olduğu bir aplikasyon sistemi vardır. Arestin cebe yerleştirildikten sonra hızla çevreleyen yüzeylere in-vaze olur ve böylelikle aktif enfeksiyon bölgesinde uzun süreli minosiklin salınımı sağlar (10).

Dentomisin, Japonya'da bilinen adıyla perioclin, gliserin, triasetin ve amino-alkil-metakrilat matriksinde %2 minosiklin hidroklorür içermektedir. Biyolojik olarak emilebilen merhem şeklindedir. Dentomisin ile birlikte verilen aplikatör, ilacı cebin tabanına kadar iletmek için kullanılır (19).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak lokal minosiklin uygulanmasının klinik periodontal parametrelerde belirgin iyileşmelere yol açtığı çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur (20).

Doksisiklin, ucuz, iyi tolere edilen, geniş spektrumlu tetrasiklin grubu bir antibiyotiktir. Düşük doz doksisiklin lokal ilaç dağıtım sistemleri ve sistemik subanti-mikrobiyal doz doksisiklin ek sistemik yan etkiler olmadan periodontal hastalığın tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar (21). Sistemik olarak uygulandığında yüksek sulküler konsantrasyona ulaşabildiği kanıtlanmıştır. Doksisiklinin, ileri glikasyon sonuç ürünleri (AGEs)'nin üretilmesi ve depolanması için gerekli olan protein glikasyonunu inhibe edici özelliği vardır (22).

Atridox® ((DenMat, Lompoc, USA), doksisiklin hyclate (DH) içeren in situ-jelleşen (ISG) ilaç taşıyıcı sistemlerden biridir. Ürün kullanım öncesi karıştırılması gereken iki şırınga şeklindedir. Şırınga A 450 mg Atrigel içerirken şırınga B 42.5 mg aktif doksisiklin içermektedir. Hazırlanan preparat, eğik uçlu bir iğne yardımıyla cep tabanından dişeti kenarına kadar periodontal cebe doldurulur. Doldurulan cep periodontal cerrahi patı ile kapatılmalı ve bir hafta boyunca bu şekilde kalmalıdır. Sonrasında Atridox çıkarılabilir veya biyolojik olarak bozunmaya bırakılabilir (10).

ISG'ler, ilacın hedef bölgede uzun süreli terapötik etkisi için formüle edilmiştir. En büyük dezavantajları, hızlı salınım, zor enjeksiyon ve miyotoksisitedir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için in situ-mikropartikül (ISM) sistemler geliştirilmiştir. Genel olarak ISM, eksternal bir yağ fazında dağılmış ilaç yüklü polimerik susuz damlacıklardan oluşan susuz bir emülsiyondur. Subgingival cebe uygulandıktan ve fizyolojik sıvılarla temastan sonra, emülsiyonun iç fazı, bir çözücü değişim mekanizması aracılığıyla çökeltme özelliklerine bağlı olarak katılaştır ve daha sonra elde edilen mikropartiküller içinde ilacı hapseder. Ayrıca viskoz yağın ilaç difüzyon hızını azalttığı ve terapötik uzama süresinin sağlandığı rapor edilmiştir (23).

Eudragit®, metil asetat, metil metakrilat ve düşük içerikli metakrilik asit esterinin bir kuaterner amonyum grubu ile polimerleştirilmesiyle hazırlanan bir kopolimerdir. Genel olarak, çözünmezlik, düşük geçirgenlik ve pH'tan bağımsız ilaç salınımı özelliklerinden dolayı aktif bileşenlerin zaman kontrollü salınımı için kullanılır. Karanfil yağı içeren doksisisiklin yüklü Eudragit bazlı ISG, periodontitis tedavisi için üretilmiştir. Karanfil yağı ilaç salınımını önemli ölçüde azaltmıştır. Eudragit miktarının artırılması, organik çözücünün difüzyon hızını yavaşlatarak başlangıçtaki hızlı ilaç salınımının en aza indirilmesine yol açmıştır (23, 24).

TETRASİKLİN FİBERLER

Fiber terimi, Latince bir kelime olan 'Fibra'dan türetilmiştir ve uzunluğu genişliğinden önemli ölçüde daha büyük olan doğal veya sentetik bir maddeyi tanımlamaktadır. Fiberler rezervuar tipi terapötik formülasyonlardır (25). Periodontal cebe bir aplikatör kullanarak yerleştirilir ve siyanoakrilat yapıştırıcı veya periodontal pat ile kapatılırlar (26). Elektro eğirme, en sık kullanılan fiber imalat yöntemlerinden biridir ve ideal yüzey ve hacim oranı, ilaç yükleme etkinliği ve uygulama kolaylığı sunar. Kitosan, zein ve jelatin gibi doğal polimerler veya poli (laktid-ko-glikolid) (PLGA) ve poli(-kaprolakton) (PCL) gibi doğada çözünebilen sentetik orjinli polimerler kullanılabilir. Ayrıca, etilen vinil asetat (EVA) ve selüloz asetat gibi biyolojik olarak parçalanamayan polimerler de fiber üretiminde kullanılmaktadır (27). İlacı kapsülleyen fiberler dış ortamdan koruma sağlar ve terapötik ajanın zamana bağlı olarak salınmasını yavaşlatır (25).

Periodontal Plus AB (Advanced Biotech Products (P) Ltd.,Chennai, India), %8 tetrasiklin emdirilmiş biyolojik olarak parçalanabilen bir kollajen lifidir. Cebe yerleştirildikten sonra 10-14 gün süreyle tetrasiklin salınımı yapmaktadır. 25 mg saf filamentli tip I kollajen yaklaşık 1.7 mg tetrasiklin hidroklorür taşıyabilmektedir. Bu kollajen iplikçiklerin enine çapraz bağlı olmaması, ilacın sistematik salını-

mının kollajen liflerinin nasıl bozulduğuna göre olmasıyla sonuçlanır. Fiberlerin en önemli avantajı cebe kolay yerleştirilmesi ve retansiyonlarının yüksek olmasıdır (28).

Tetrasiklin fiber kullanımının, tek başına cerrahi olmayan periodontal tedaviye kıyasla klinik periodontal parametrelerde belirgin iyileşmeler meydana getirdiği çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir. Sement yüzeyine kuvvetli adezyonu ile kollajenaz ve matris metaloproteinazlar üzerindeki inhibitör etkisi bu olumlu etkinin nedeni olarak göz önüne alınır (29).

Metronidazol

Metronidazol, anaerobik protozoaların ve gram-pozitif ve negatif anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı yaygın olarak kullanılan etklili bir antibiyotiktir. Tek hücreli canlılara ve bakterilere kolaylıkla penetre olur (30).

Solüsyon, jel veya merhem (cilt, mukoza, ağız boşluğu ve vajina tedavisi) şeklinde olabildiği gibi oral tablet, süspansiyon ve infüzyonluk flakon şeklinde olabilmektedir (31). Bununla birlikte, metronidazol uygulaması oldukça zayıf çözünlülüğü nedeniyle sınırlıdır (32). Biyoyararlanımı arttırmak ve gastrointestinal problemler (örn. gastrointestinal rahatsızlıklar, bulantı, karın ağrısı ve ishal), nörotoksisite ve benzeri olası yan etkileri azaltmak için ilacın mümkün olan en düşük dozda kullanılması gerekir (33).

Daha önceki çalışmalarda, lokal uygulama için diyaliz tüpünde %0,05 veya %0,5 konsantrasyonlarda metronidazol ile jet irrigasyon gibi çeşitli formülasyonlar kullanılmıştır. Ancak bu şekilde uygulamayla metronidazol optimal bakteriyosidal konsantrasyona ulaşmamakta ve ilaç sulkusta yeterince uzun süre kalamamaktadır (34).

Literatürde metronidazolün etkinliğini ölçmek amacıyla %40 metronidazol ile doyurulmuş akrilik reçineler kullanıldığı görülmektedir. Metronidazol ile doyurulmuş akrilik şeritler klinik parametrelerde bazı eksiklikleri iyileştirebilse de yavaş salınımlı bu aletlerin kullanımı sulkus içerisinde yer değiştirme, doku irritasyonu ve bir klinisyen tarafından takılması ve çıkarılması gerekliliği gibi dezavantajları beraberinde getirir (34). Bu nedenlerde biyoçözünebilir taşıma sistemleri geliştirilmiştir.

Elyzol Dentagel (A.L. Pharma, Englewood, ABD), periodontolojide lokal olarak kullanılmaktadır ve %25 konsantrasyonu ile gliserol matriks ve susam yağı içinde kapsüllenmiş 1 g metronidazol benzoat içerir. Uygulandıktan 8 saat sonra 120 µg/mL düzeyinde konsantrasyonlar ölçülebilirken 36 saat sonra 1 µg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlar ölçülebilmektedir. Periodontal cebe haftada iki kez uygulanır, diş eti oluğu sıvısı ile temas ettiği sıklıkla ve çökeler (35).

Metrogene®, doğal sığır kollajeninde % 5 metronidazol içermekte olan bir diğer lokal uygulama sistemidir. Sünger kare parçalar şeklindedir. Periodontal cebe yerleştirilir ve DOS ile temas ettiğinde hızlı bir şekilde emilebilir bir jel oluşturarak ilacı serbest bırakır (19)

Metronidazolün geleneksel mekanik terapi ile birlikte kullanıldığında daha faydalı olduğu çok sayıda çalışmada rapor edilmiştir (19).

Sonuç olarak; standart periodontal tedavi planında kemoterapötik ajanların kullanımı çok önemlidir. Kullanılacak antimikrobiyal ajanlar ve dozajları, dahil olan mikroorganizmalara ve hastalığın ciddiyetine göre dikkatlice seçilmelidir. Bu ajanların uygunsuz kullanımının mikroorganizmalarda direnç gelişimine yol açabileceği unutulmamalıdır. Periodontal hastalıkların tedavisinde lokal antibiyotik uygulamalarının daha fazla klinik ve laboratuvar çalışmaları ile geliştirilmesi ve ülkemizde yaygınlaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006
2. Olsen I, Singhrao SK. Importance of heterogeneity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling. *J Oral Microbiol.* 2018;10(1):1440128. Published 2018 Feb 26. doi:10.1080/20002297.2018.1440128
3. Graves DT, Jiang Y, Valente AJ. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other chemokines by osteoblasts. *Front Biosci.* 1999;4:D571-D580. Published 1999 Jul 1. doi:10.2741/graves
4. Uchida M, Shima M, Shimoaka T, et al. Regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) by bone resorptive factors in osteoblastic cells. *J Cell Physiol.* 2000;185(2):207-214. doi:10.1002/1097-4652(200011)185:2<207::AID-JCP5>3.0.CO;2-J
5. Isola G, Polizzi A, Alibrandi A, Williams RC, Leonardi R. Independent impact of periodontitis and cardiovascular disease on elevated soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels. *J Periodontol.* 2021;92(6):896-906. doi:10.1002/JPER.20-0242
6. Shinwari MS, Tanwir F, Hyder PR, et al. Host modulation therapeutics in periodontics: role as an adjunctive periodontal therapy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24(9):676-684.
7. Carranza FA, Klokkevold PR. Host Modulation Agents. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology.* Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 2007:811-27
8. Khattri S, Kumbargere Nagraj S, Arora A, et al. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD012568. doi:10.1002/14651858.CD012568.pub2
9. Zandbergen D, Slot DE, Niederman R, et al. The concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole compared to scaling and root planing alone in treating periodontitis: =a systematic review=. *BMC Oral Health.* 2016;16:27. doi:10.1186/s12903-015-0123-6
10. Szulc M, Zakrzewska A, Zborowski J. Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dent Med Probl.* 2018;55(3):333-342. doi:10.17219/dmp/94890
11. Goodson JM, Cugini MA, Kent RL, et al. Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: I. Experimental design, methods, and baseline data. *J Periodontal Res.* 1991;26(4):361-370. doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb02075.x

12. Chuenbarn, T., Chantadee, T., Phaechamud, T. Doxycycline hyclate-loaded Eudragit® RS PO in situ-forming microparticles for periodontitis treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 71,103294.
13. Kornman KS. Controlled-release local delivery antimicrobials in periodontics: prospects for the future. *J Periodontol*. 1993;64(8 Suppl):782-791. doi:10.1902/jop.1993.64.8s.782
14. Yusri S, Elfana A, Elbattawy W, et al. Effect of locally delivered adjunctive antibiotics during surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(9):5127-5138. doi:10.1007/s00784-021-04056-7
15. Herrera D, Matesanz P, Martín C, et al. Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:239-256. doi:10.1111/jcpe.13230
16. Etienne D. Locally delivered antimicrobials for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2003;9 Suppl 1:45-50. doi:10.1034/j.1601-0825.9.s1.8.x
17. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001;65(2):232-260. doi:10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001
18. Nelson ML, Levy SB. Reversal of tetracycline resistance mediated by different bacterial tetracycline resistance determinants by an inhibitor of the Tet(B) antiport protein. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1719-1724. doi:10.1128/AAC.43.7.1719
19. Mani, A., Mani, S., Manerikar, R., et al. Antimicrobial agents in Periodontics: A review. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2020; 801-808.
20. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review (published correction appears in J Periodontol. 2006 Feb;77(2):326) *J Periodontol*. 2005;76(8):1227-1236. doi:10.1902/jop.2005.76.8.1227
21. Slim, L., Arora, S. A., Gilani, F. Efficacy Of Low Dose Doxycycline In The Treatment Of Periodontal Disease-A Systematic Review. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 2021; 12(4).
22. Das AC, Das SJ, Panda S, et al. Adjunctive Effect of Doxycycline with Conventional Periodontal Therapy on Glycemic Level for Chronic Periodontitis with Type 2 Diabetes Mellitus Subjects. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(12):1417-1423.
23. Phaechamud T, Thurein SM, Chantadee T. Role of clove oil in solvent exchange-induced doxycycline hyclate-loaded Eudragit RS *in situ* forming gel. *Asian J Pharm Sci*. 2018;13(2):131-142. doi:10.1016/j.ajps.2017.09.004
24. Jain SK, Jain AK, Rajpoot K. Expedition of Eudragit® Polymers in the Development of Novel Drug Delivery Systems. *Curr Drug Deliv*. 2020;17(6):448-469. doi:10.2174/1567201817666200512093639
25. H R R, Dhamecha D, Jagwani S, et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. *J Control Release*. 2019;307:393-409. doi:10.1016/j.jconrel.2019.06.038
26. Chou SF, Carson D, Woodrow KA. Current strategies for sustaining drug release from electropun nanofibers. *J Control Release*. 2015;220(Pt B):584-591. doi:10.1016/j.jconrel.2015.09.008
27. Joshi D, Garg T, Goyal AK, et al. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv*. 2016;23(2):363-377. doi:10.3109/10717544.2014.935531
28. Dodwad V, Ahuja S, Kukreja BJ. Effect of locally delivered tetracycline hydrochloride as an adjunct to scaling and root planing on Hba1c, C-reactive protein, and lipid profile in type 2 diabetes: A clinico-biochemical study. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(2):150-154. doi:10.4103/0976-237X.96816
29. Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Clinical utility of locally-delivered collagen-based biodegradable tetracycline fibers in periodontal therapy: an in vivo study. *J Investig Clin Dent*. 2015;6(4):307-312. doi:10.1111/jicd.12111
30. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 1:S16-S23. doi:10.1086/647939

31. Eiding J. Metronidazole-containing gels and creams for external use in the treatment of rosacea. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2004;144:52-3.
32. Szentmihályi, K., May, Z., Bódis, E., et al. Morphology transformation of thermosensitive metronidazol by spray freeze-drying. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2022; 147(21), 11777-11786.
33. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):319-325. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.08.033
34. Soysa, N. S., Waidyarathne, H., Ranaweera, M., et al. Clinical efficacy of local application of sustained-release metronidazole in periodontal therapy. *Dentistry Review*. 2021; 1(1), 100006.
35. Yadav SK, Khan G, Mishra B. Advances in patents related to intrapocket technology for the management of periodontitis. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2015;9(2):129-145. doi:10.2174/1872211309666150311095424