

Diş Hekimliğinde Akılcı Antibiyotik Kullanımı

The Rational Use of Antibiotics in Dentistry: Review

Mehtap AYDIN,^a
Cenker Z. KOYUNCUOĞLU,^b
M. Murat KILBOZ,^c
Ahmet AKICI^c

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD,
Başkent Üniversitesi
İstanbul Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi,

^bPeriodontoloji AD,
İstanbul Aydın Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,

^cTıbbi Farmakoloji AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 09.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 31.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ahmet AKICI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
aakici@marmara.edu.tr

ÖZET Başka pek çok ülkede olduğu gibi, Türkiye’de de antibiyotiklerin gereksiz ya da yanlış kullanımları ve buna bağlı akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sorunu yaygındır. Antibiyotikler diş hekimlerinin reçete ettiği ilaçlar arasında da önemli yer tutmaktadır. Antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımıyla ortaya çıkan sorunlar güncel tartışma konuları arasında yer almakta ve ilgili çevrelerce çözüm önerileri üzerinde durulmaktadır. Dental enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinin akılcı ilaç kullanımı (AİK) genel ilkelerine uyularak düzenlenmesi yol göstericidir. AİK, “ilaçların hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, uygun dozlarda, yeterli sürede, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları” olarak tanımlanmaktadır. Bu çerçevede içerisinde antibiyotiklerin akılcı kullanımında diş hekimlerine önemli görevler düşmektedir. Diş hekimi, öncelikle bu ilaçlar konusunda yeterli farmakoloji bilgisine sahip olmalı, antibiyotikleri gelişigüzel biçimde uygunsuz kullanmamaya özen göstermeli, antibiyotik seçimini “kişisel tedavi” ve “kişisel ilaç” yaklaşımıyla her bir endikasyonda belirlemeli, reçetelemeyi planladığı antibiyotiğin hastaya uygunluğunu değerlendirmeli, ilaç dışındaki diğer tedavi işlemlerini ve tavsiyelerini eksiksiz yapmalı, doğru format ve içerikte reçete yazmalı, hastayı yeterince bilgilendirmeli, süreci takip ederek başarıyla yönetmeli ve hastayı tedavinin ortak katılımcısı yapmalıdır. Hastaya veya dental işlemlere bağlı özel durumlar söz konusu olduğunda, diş hekimlerinin AİK penceresinden bu konuların her birine özgü yeterli bilgi ve beceriye önceden sahip olması ve bunun için hazırlıklı olması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik; akılcı ilaç kullanımı; diş hekimliği; dental enfeksiyon

ABSTRACT Irrational use of antibiotics associated with unnecessary or improper usage, is also a common problem in Turkey as reported in many countries. Antibiotics, take an important place among dentist prescriptions. The problem of irrational use of antibiotics is situated between the current debate and related authorities focused on solutions. Following the general principles of rational use of medicine (RUM) is guide to treatment and prophylaxis of dental infections. RUM is defined as "patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community". In this viewpoint the dentist has an important role for the rational use of antibiotics. Primarily the dentist should have sufficient knowledge of pharmacology about these medications and take care not to use antibiotics inattentively and inappropriately. The choice of antibiotic for every indication should be based on "personal treatment", "personal medication" approaches. The dentist intends to prescribe antibiotics should assess the suitability of patients. All other treatment procedures and recommendations out of the drug should be made completely. The prescription should be written at correct format and content. The patient should be informed about the antibiotic treatment sufficiently. The dentist must successfully managed the process and make the patient common participants of the treatment. Due to special conditions in the case of the patient or dental procedures, the dentist must have sufficient knowledge and skills about each issue of RUM previously.

Keywords: Antibiotics; rational use of medicine; dentistry; dental infections

Akılcı ilaç kullanımı (AİK); ilaçların hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, uygun dozlarda, yeterli sürede, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları olarak tanımlanmaktadır.¹ Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde hayati rolü olan antibiyotiklerin kullanımının akılcı ilkeler doğrultusunda yürütülmesi esastır.^{2,3} Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı (AOAK), direnç gelişimi başta olmak üzere pek çok sağlık sorununa yol açmaktadır.

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç tüm dünyada yaygın bir problemdir. AOAK, direnç gelişiminin başlıca nedenleri arasındadır. Tüm bu sorunların önlenmesi için güncel tartışmalar hız kazanmış olup, çözüm önerileri arasında bu ilaçların AİK ilkelerine uygun kullanımları ön plana çıkmaktadır.²⁻⁶ Ülkemizde en çok tüketilen ilaçlar arasında yer alan antibiyotikler, diş hekimliği uygulamalarında da oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir.⁷⁻⁹ Diğer alanlarda olduğu gibi, diş hekimliğinde de antibiyotiklerin kullanımının akılcı ilkeler doğrultusunda yapılmasına yönelik girişimler artmıştır. Bu bakımdan özellikle diş hekimlerinin hayati işlevleri bulunmaktadır.

Ağız mikroflorasında 700'ün üzerinde mikro-organizma türü bulunmaktadır.¹⁰ Gram-pozitif, gram-negatif, aerob, anaerob bakteriler, virüsler ve az sayıda maya bu florayı oluşturmaktadır. Ağız içi florası üyeleri çoğunlukla patojen olmamakla birlikte, ağız hijyeninin bozulması, iyatrojenik faktörler, beslenme özellikleri, konağın immün yanıtındaki değişiklikler ve yaşlanma gibi sebepler patojen türlerin oranının artmasına yol açarak dental enfeksiyonlara neden olabilmektedir.¹¹⁻¹³ Yaygın uygulamaların aksine, bu enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesinde antibiyotiklerin kullanımı sınırlıdır.¹⁴ Dental enfeksiyonların çoğu diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, diş çekimi, kök kanal tedavisi veya drenaj gibi uygulamalarla iyileşmektedirler. Bununla birlikte, hastada diş ya da diş eti apsesinin insizyon ile drene edilemeyecek olması, soruna bağlı olarak lokal anestezinin yetersiz kalması, lenfadenopati, ateş, trismus, selülit, osteomiyelit gibi komplikasyonların meydana gelmesi hâlinde, antibiyotikler mekanik tedaviye eklenmelidir.¹³

Antibiyotikler genel olarak enfeksiyonu tedavi etmek ya da profilaksi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Benzer şekilde diş hekimliğinde de antibiyotikler; hastada var olan bir dental enfeksiyonu iyileştirmede tedavi amaçlı ya da işleme bağlı bakteriyel endokardit gibi enfeksiyon gelişme riski olan sınırlı durumlarda profilaksi amaçlı kullanılabilir. ^{15,16} Diş hekimliğinde antibiyotiklerin kullanım amacı benzerdir. Hangi amaçla olursa olsun diğer alanlarda olduğu gibi dental enfeksiyonların tedavisinde de antibiyotiklerin akılcı kullanımı esastır.¹⁴⁻¹⁷ Bu çalışmada, diş hekimliği uygulamaları sırasında antibiyotiklerin kullanımına ne zaman başvurulabileceği, nasıl kullanılabilir, kullanımı ile ilgili hastalara ne tür bilgiler verilmesi gerektiği, AOAK sorunlarının boyutu ve çözüm önerileri, çocukluk çağı, gebelik, yaşlılık gibi özel durumlarda akılcı antibiyotik kullanımı (AAK)'nın nasıl başlatılabileceği konularına yer verilmiştir.

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

AAK, endike durumlarda; doğru antibiyotiğin, uygun doz ve sürede, tedavi maliyeti göz önünde tutularak seçilmesi, doğru formatta reçete edilmesi, hastaya yeterli ve anlaşılır bilgiler sunulması, antibiyotiğin doğru şekilde kullanılması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini içermektedir. AAK ilkelerine uygun şekilde hastalarını tedavi eden bir hekim, bu süreçte kilit rol üstlenir. Hekimden aşağıdaki süreci eksiksiz yürütmesi beklenir. Öncelikle, hekim hastaya doğru tanı koyduğundan emin olmalıdır (diş hekimliğinin antibiyotik kullanımını gerektirecek sınırlı sayıda endikasyonu olduğu unutulmamalıdır). Ardından hekim, antibiyotik tedavisi gerektiren tanıyı hastaya dikkatlice anlatmalıdır. Tedavi amaç(lar)ını belirleyip hastaya anlatmalıdır. Sonra değişik seçenekler içinden etkinliği kanıtlanmış, güvenilir ve o hastaya en uygun olan tedaviyi seçmelidir. İlaç dışı tedavinin (diş hekimliğinde drenaj, diş çekimi, diş yüzeyi temizliği, kanal tedavisi gibi dental işlemler, beslenme önerileri, diş fırçalama ve arayüz temizliği gibi ağız hijyenini sağlayacak uygulamalar vb.) yanı sıra, hekim ilaç tedavisi düşündüğü hastası için uygun reçete yazarak ve hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlamalıdır (Diş hekim-

liğinde ilaç tedavisi düzenleme süreci, genellikle dental işlemlerin ardından kısıtlı bir sürede gerçekleşmektedir. Dental işlemler sonrası hastanın kısmi iletişim güçlüğü ve bu bilgilerin kısa sürede aktarılma sorunu göz önüne alındığında, yukarıda belirtilen bu işlemlerin her birinin hastaya/yakınına etkin bir şekilde aktarılmasının gerekliliği daha iyi anlaşılmaktadır). Hekim, düzenlediği tedavinin sonuçlarını izlemeli ve bu tedavinin başarılı olup olmadığına karar vermelidir. Şayet problem çözümlenmemişse başta tanının sorgulanması olmak üzere tüm tedavi sürecini yeniden gözden geçirmeli, gerekirse bu süreci yeniden tasarlamalıdır. İlaç tedavisi düzenleyen hekim, AİK ilkelerine göre sık karşılaştığı endikasyonlara öncelik vermek koşuluyla önceden kişisel (K) tedavi ve K-ilaç seçimini yapmalı, hastayla karşılaştığında da bu K-tedavinin o hasta için uygunluğunu kararlaştırıp tedavi sürecini başarıyla yönetmelidir. K-tedavi ve K-ilaç belirleme işlemi etkililik, güvenirlik, uygunluk ve maliyet seçim ölçütlerinden yararlanılarak yapılır (Özellikle “etkililik” bakımından enfeksiyon etkeni izolasyonu ve antibiyotik duyarlılığı oldukça önem taşımaktadır). Diş hekimleri dâhil reçete yazan her hekimin tedavi düzenlerken bu işlemleri önceden hazırlıkla yapması beklenir.¹⁸⁻²⁰ Tedavi sürecinin hekimin kontrolü dışına taşabilen farklı unsurlardan da etkilenilebileceği bilinmelidir. Örneğin; hekimin yazdığı reçetenin eczanede doğru karşılanmaması, alınan ilacın hemşire, hasta/hasta yakını tarafından doğru kullan(dırıl)maması gibi unsurlar tedavi sürecinin başarısını olumsuz etkileyebilmektedir. Dolayısıyla tedaviyi düzenleyen kişi olarak hekim, tüm bu aksaklıklara karşı da dikkatli olmalı, AİK ilkelerine hem kendisi eksiksiz uymalı hem de sürecin diğer muhataplarının uyması için gereken çabayı sarf etmelidir.²⁰

AKILCI OLMAYAN ANTİBİYOTİK KULLANIMI SORUNU

AOAK, tedavi başarısızlığı, yan etkiler, ekonomik yük ve bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde artış gibi pek çok olumsuz duruma yol açmaktadır. Antibiyotiklerin gerekenden uzun ya da kısa süreli kullanılması, endikasyonu/etkeni gö-

zetmeyen şekilde kullanılması, gerekmediği hâlde profilaksi, çoklu ya da geniş spektrumlu antibiyotik tercih edilmesi, yaşlılar, gebeler, çocuklar, bağışıklık sistemi sorunlu olanlar vb. eşlik eden hastalığı bulunanlar gibi özel hasta gruplarında antibiyotiklerin uygunsuz kullanılması sorunlarıyla sıkça karşılaşılabilir. Benzer şekilde seçilen antibiyotiklerin ilaç-ilaç ve ilaç- besin etkileşimlerine dikkat edilmeden kullanılması, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin yeterince gözetilmeksizin kullanılması da diğer önemli akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) nedenleri arasındadır. Örneğin; tetrasiklinler ve ampisilin gibi penisilinler, oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltarak istenmeyen gebeliklere yol açabilmektedir. Buna benzer pek çok antibiyotiklerin yol açabildiği etkileşimlere dikkat edilmemesi ciddi AOİK sorunlarına zemin hazırlamaktadır. Tüm bu sorunlar bireyin ve toplumun sağlığını tehdit etmektedir. Son yıllarda artış kaydeden bu tehlikenin tüm ülkelerin ortak sorunu olduğu ve köklü çözümler gerektirdiği üzerinde durulmaktadır. Evrensel boyutta önem taşıyan bu sorun, Türkiye için de kritik boyutlardadır.^{2,6-9} Diğer tıbbi uygulamalar sırasında olduğu gibi diş hekimliğinde de antibiyotik kullanımı sırasında yukarıda sözü edilen AOAK sorunlarıyla sıkça karşılaşılabilir.^{6,14,17} Bunların dışında dental enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımını ilgilendiren sorunlardan biri de bazı hastaların diş hekimliğini ilgilendiren ağız-diş sağlığı ile ilgili sorunları için diş hekimlerinin yanı sıra diğer hekimlere başvurmasıdır. Nitekim böylesi durumlarda AOAK başta olmak üzere tedaviyle ilgili önemli sorunlarla karşılaşabilmektedir. Örneğin; Birleşik Krallık Galler bölgesinde yapılan bir çalışmada, ağız-diş sağlığı ile ilgili problemlerle sağlık merkezlerine başvuran hastalara yazılan reçeteleri aile hekiminin ya da diş hekiminin yazmasına göre reçetede antibiyotik bulunma olasılığının değiştiği bildirilmiştir. Buna göre antibiyotik içeren reçete yüzdesinin aile hekimlerinde %68, diş hekimlerinde ise %28-52 olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Yukarıda örnekleri sunulduğu üzere, hangi şekilde olursa olsun bu sorunları önlemek için AAK ilkelerine titizlikle uyulmalıdır.

■ DIŞ HEKİMLİĞİNDE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

AAK gereği her ne kadar, enfeksiyon etkeni izolasyonu ve antibiyotik duyarlılığı şartı aransa da ağız içi mikrofloranın miktarı ve çeşitliliği düşünüldüğünde, dental enfeksiyonlarda bu işlemler rutin olarak yapılmamaktadır. Diş hekimliğinde antibiyotik kullanılması gereken durumlarda genellikle ampirik antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir.²¹ Dental enfeksiyon etkenleri genellikle gram pozitif, aerob, fakültatif ve zorunlu anaerob bakterilerle polimikrobiyal olarak meydana gelmektedir. Bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde sınırlı sayıda antibiyotikten yararlanılmaktadır. Bu antibiyotikler arasında penisilinler (penisilin V, ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit), 1. kuşak sefalosporinler, metronidazol ve klindamisin ön planda yer almaktadır.^{11,21,22} Antibiyotik reçete edecek diş hekimlerinin bu konuda başarılı olabilmesi için öncelikle ilgili her bir endikasyonda K-tedavi ve K-ilaç belirleme işlemini eksiksiz yapması beklenir. Bu hazırlığa sahip olmaları hâlinde, diş hekimlerinin antibiyotiklerin kullanımındaki “terapötik yetkinlikleri” artacaktır. Bu kapsamda antibiyotik tedavisine başlamadan önce enfeksiyonun olası etkeni, bu etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığı, enfeksiyonun şiddeti, hastanın özellikleri (yaş, gebelik, eşlik eden hastalıkları, bağışıklık sisteminin durumu vb.), antibiyotiğin diğer farmakodinamik özellikleri ve farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) göz önünde bulundurulmalıdır.^{2,23}

Bu çalışmada antibiyotiklerle ilgili bazı özet bilgiler, K-ilaç seçim ölçütleri olarak kabul edilen “etkililik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet” unsurlarına değinilen bilgilere öncelik verilerek aşağıdaki şekilde sunulmuştur. Maliyet ölçütü, düzenlenecek tedavinin içeriğine ve güncel fiyatlandırma gibi bazı unsurlara bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle her bir antibiyotiğin maliyeti mutad dozlarda kullanılmaları hâlinde 2015 yılı ilk yarısı ilaç fiyatlandırması göz önünde tutularak yapılan değerlendirmeye göre okuyucuyla paylaşılmıştır. Bunun için basit bir analizle maliyeti, en elverişli

olandan en pahalı olana doğru (A’dan E’ye simge ile belirtilerek) maliyet sırayla sınıflandırılmıştır. Çalışmada, bu antibiyotiklerin yan/karşı etkileri arasında en sık karşılaşılabilen ve hayati olanlarına değinilmiştir.

Yukarıda da belirtildiği üzere AAK ilkeleri gereği antibiyotik tedavisi planlayacak hekim, hastasına doğru tanı koyduktan sonra tanıyı ve tedavi amaçlarını hastaya dikkatlice anlatmalıdır. Şayet hastaya antibiyotik reçete edecekse, seçim ölçütleri ile özenle belirlediği ve değişik seçenekler içinden etkinliği kanıtlanmış, güvenilir ve o hastaya en uygun olan antibiyotik içeren tedaviyi seçmelidir. Endikasyonun gerektirdiği ilaç dışı tedaviyi planlamalıdır. Seçtiği antibiyotiğin, o hastaya uygunluktan emin olmalı, bunun için gerekli sorgulamayı hasta başında yapmalıdır. Örneğin; yaş, genetik faktörler, gebelik, laktasyon, ilaç alerjisi, eşlik eden hastalıklar, eş zamanlı kullanılan ilaçların bulunması vb. durumların hastaya vermeyi düşündüğü antibiyotiğin kullanımında herhangi bir sorun yaratıp yaratmayacağını gözden geçirmelidir. Ardından nihai olarak belirlediği antibiyotik ve/veya gereken diğer ilaçları reçeteye doğru şekilde yazmalı ve düzenlemiş olduğu tedaviyle ilgili hastaya açık bilgiler ve talimatlar vererek tedaviye başlamalı ve sonuçlarını takip etmelidir.^{2,17-20}

■ ANTİBİYOTİK KULLANIM SÜRESİ

Dental enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler genellikle 5-7 günlük tedavi süresinde kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bu şekilde kullanımı yaygın olmakla birlikte, tedavi süresi, hastanın altta yatan hastalıklarına ve genel sağlık durumuna, tanısına, kullanılacak antibiyotiğin farmakolojik özelliklerine vb. pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Diş hekimleri antibiyotik tedavisi başladıkları hastaların klinik seyrini yakından (gerekirse günlük) takip edip bireyselleştirerek tedavi süresini belirlemelidir. Enfeksiyon bulguları, tanı konup etken eradikasyonunu takiben genellikle 2-4 gün içerisinde azalır. Enfeksiyonunun tekrarlanmaması için hastalar 2-3 gün daha antibiyotiğe devam etmelidir. Bu yaklaşım yukarıda sözü edilen antibiyotiklerin kullanım süresi ile uyumludur.

Düzenlenen tedavinin tamamlanmasında hastanın klinik olarak iyileşme durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyotiklerin olması gerekenden daha kısa veya uzun süreli kullanılmasının her ikisi de sakıncalıdır. İlkinde tedavi yetersizliği, direnç gelişimi ve komplikasyonlara yol açma sorunlarıyla, ikincisinde ise süperenfeksiyon, ilaç yan etkisi/toksitesisi, direnç gelişimi, maliyet artışı ve israf gibi pek çok olumsuzlukla karşılaşılabilir. Bu nedenle diş hekimleri dental enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde antibiyotik kullanma süresini belirlemede özenli davranmalıdırlar.^{24,25}

■ DIŞ HEKİMLİĞİNDE SIK KULLANILABİLEN ANTİBİYOTİKLER

Penisilin V (Fenoksimetilpenisilin): Streptokoklara, fakültatif ve zorunlu anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Dar spektrumlu, toksitesisi düşük, etkililiği yüksek ve maliyeti orta sınıfta (hesaplanan maliyet sınıfı C) olan bir antibiyotiktir. Dental enfeksiyonlarda ilk sırada tercih edilebilecek antibiyotikler arasındadır. Buna karşın penisilinlere karşı artmış direnç sorunu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gastrik aside dayanıklıdır ve oral yoldan alınabilir. Karaciğerde metabolize edilip böbrek fonksiyonu normal olanlarda hızlıca böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu gibi durumlarda ilgili hekiminden konsültasyon istenmelidir. Günlük doz 6 saatte bir erişkinlerde 500 mg, çocuklarda 25-50 mg/kg/gün olan toplam doz 6 saatte bir olacak şekilde dörde bölünerek oral yolla kullanılabilir. Ünite üzerinden yapılan hesaplamalarda çocuklarda doz., 50.000-80.000 IU/kg/gün de tercih edilebilir. Penisilin V'nin yol açabileceği yan/karşı etkiler arasında allerjik reaksiyonlar ve anafilaksi (nadiren) konusunda dikkatli olunmalıdır.^{21,24-28}

Amoksisilin: Penisilin V'ye göre gram-negatif spektrumu daha geniş olan semi-sentetik bir penisilindir. Etkililiği ve güvenliliği yüksek, maliyeti düşük sınıfta (hesaplanan maliyet sınıfı B) olan bir antibiyotiktir. Hızlı emilir ve yüksek serum konsantrasyonunu uzun süre korur. Günlük doz, 8 saatte bir erişkinlerde 250-500 mg, çocuklarda 25-50 mg/kg/gün gün olan toplam doz 8 saatte bire bölü-

nerek oral yolla kullanılabilir (Çocuklarda günde en fazla 1500 mg). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması ve ilgili hekiminden konsültasyon istemi gerekebilir. İshal ve bulantı gibi gastrointestinal sistem (GİS) sorunları, döküntü gibi yan/karşı etkilerin oluşabileceği bilgisi hasta ile paylaşılmalıdır.^{21,24,27-29}

Penisilin + Beta-Laktamaz İnhibitörleri: Günümüzde beta-laktamaz üreten bakteriler giderek floraya hâkim olmaktadır. Beta laktamaz inhibitörü olan klavulanik asit ve sulbaktamın değişik penisilinlerle kombinasyonları (amoksisilin+klavulanik asit veya ampisilin+sulbaktam vb.) beta-laktamaz üreten bakterilere karşı geniş etki sağlamaktadır. Enfekte kök kanalında çoğunlukla *Bacterioides* grubu anaerob ve beta-laktamaz üreten bakterilerin bulunması nedeni ile, penisilin grubu antibiyotiklerin, beta-laktamaz inhibitörleri olan klavulanik asit ya da sulbaktam ile birlikte kullanılması isabetli bir yaklaşımdır. Amoksisilin klavulanik asit, dental enfeksiyonlarda etkililiği, güvenliliği ve maliyeti yüksek (hesaplanan maliyet sınıfı E) olan bir antibiyotiktir. Amoksisilin klavulanik asit erişkinlerde 8 saatte bir 500/125 mg, oral yoldan kullanılabilir. Çocuklarda (6-12 yaş) ise 8 saatte bir 250/62 mg oral yoldan kullanılabilir. Çocuk dozu vücut ağırlığına göre hesaplanacak ise amoksisilin 20-45 mg/kg/günlük dozu 8-12 saatlik ara ile oral yoldan kullanılabilir. Potansiyel GİS yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, ampisilin sulbaktamın parenteral kullanımı tercih edilebilir. Günlük doz, erişkinlerde 6-8 saatte bir 1,5-2 g parenteral yoldan kullanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması ve ilgili hekiminden konsültasyon istemi gerekebilir. GİS yan/karşı etkileri görülebilir.^{24,27-30}

Metronidazol: Zorunlu anaerob bakteriler üzerine etkinliği yüksek, bakterisidal bir ilaçtır. Ancak aerob ve fakültatif anaerob bakterilere etkinliği yetersizdir. Maliyeti düşük sınıfta (hesaplanan maliyet sınıfı B) olan bir ilaçtır. Metronidazol monoterapisi altında 2-3 gün içinde iyileşmeyen enfeksiyonlarda tedaviye penisilin grubu bir antibiyotik eklenmesinde fayda vardır. Erişkinlerde 6-8 saatte bir 250-500 mg, çocuklarda 20-30 mg/kg/gün olan toplam doz 8-12 saatte bir oral yolla kullanılabilir. Karaciğerde metabolize edilip

böbrekler yoluyla atılır. Karaciğer hastalığı ve renal yetmezliği olanlarda doz ayarlanmalıdır. Gerektiğinde ilgili hekiminden konsültasyon istenmelidir. Ağızda metalik tat bırakma ve GİS yan/karşı etkileri ile sık karşılaşılabilir. Paslı dile yol açabilir, idrar rengini koyu kırmızı-kahveye döndürebilir. Metronidazol alkolle birlikte alındığında istenmeyen disülfiram etkisine yol açabilir. Bu tehlikeli etkileşim nedeni ile alkolle birlikte alınmamalıdır.^{24,26-28,30}

Klindamisin Gram pozitif aerop ve anaerop, gram-negatif anaeroplara karşı etkililiği yüksek, maliyeti orta/yüksek sınıfta (hesaplanan maliyet sınıfı D) olan ve dental enfeksiyonlarda sık tercih edilebilen bir antibiyotiktir. Vücut sıvılarına ve özellikle kemik dokuya dağılımının iyi olduğu göz önünde bulundurulduğunda, özellikle osteomyelitin eşlik ettiği durumlarda tercih edilmelidir. Karaciğerde metabolize edilir, metabolitleri böbrekler yoluyla atılır. Penisilin allerjisi olanlarda tercih edilebilir. Günlük doz erişkinlerde 6 saatte bir 150-300 mg, çocuklarda 6 saatte bir 3-6 mg/kg olacak şekilde oral yoldan kullanılabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerekirken, renal yetmezliği olanlarda gerekmebilir. Psödomembranöz enterokolite sebep olabilir. Bu nedenle ishal görülmesi hâlinde tedavi kesilmelidir.^{24,26-29}

Sefalosporinler: Dental enfeksiyonlarda penisilinlere göre üstünlüğü azdır. Anaeroplara karşı etkinliği de tartışmalıdır. Aynı zamanda ağızda penisilinlere dirençli streptokoklara karşı da etkinlikleri sınırlıdır. Gram-pozitif etki spektrumu olan sefalosporin gruplarında, kuşak arttıkça gram-negatif etkinlik gram-pozitif etkinliğe hâkim olur. Bu nedenle istisnai hâller (örneğin; enfektif endokardit profilaksisi) dışında birinci kuşak dışındakilerin kullanımı pek tercih edilmemelidir. Bu gruba örnek olarak sefaleksinin maliyeti incelenmiş olup, bu çalışmada yer verilen antibiyotik maliyetleri sıralamasında orta/yüksek maliyetli (hesaplanan maliyet sınıfı D) bulunmuştur. Vücuttan atılımı idrarla olmaktadır. Erişkinlerde 6 saatte bir 250 mg, ya da 8-12 saatte bir 500 mg oral yoldan kullanılır. GİS yan/karşı etkileri yapabilir. Penisilinle çapraz allerjik reaksiyon yapma olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır.^{27,28,31}

Tetrasiklin: Aerop gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı bakteriyostatik etkiye sahiptir. Bu antibiyotiklerin maliyetleri genellikle düşüktür (hesaplanan maliyet sınıfı A). Bu grup içerisinde doksisisiklin uzun etki süresi avantajı nedeni ile tercih edilebilir. Tetrasiklinler, doğrudan antimikrobiyal olmalarının yanı sıra antiinflamatuvar özellikleri ve buna ilaveten osteoklast aktivitesini, kemik rezorpsiyonunu ve kollajenaz aktivitesini inhibe etme özelliklerine de sahiptir. Bu özellikleri periodontit gibi durumlarda bazı ilave katkılar sağlayabilmektedir.^{32,33} Erişkinlerde günde 2 kez 100 mg dozunda kullanılabilir. Ancak günümüzde tetrasikline karşı direnç gelişimi riski yüksektir. Bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Renal yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekir. Böylesi durumlarda konu ile ilgili hekimden konsültasyon istenmelidir. Dişlerde hipoplazi, renk değişikliği yaptığı ve teratojen olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle gebelerde ve 8 yaş altı çocuklarda kontrendikedir. Özofagus irritasyonu, ülseri vb. sorunlara yol açmasını önlemek için bol miktarda suyla alınmalı, mümkün olduğunca dozların gündüz saatlerine denk getirilmesine çalışılmalıdır. Sütle ve süt ürünleriyle, alüminyum, kalsiyum ve magnezyumlu antiasitlerle, demirle birlikte kullanılması hâlinde tetrasiklin emilimi azalacağından bu tür etkileşime karşı dikkatli olunmalıdır.^{27,28,34}

Makrolidler: Aerop gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı bakteriyostatik etkinlik gösterirler. Genelde anaerop bakteriler makrolidlere dirençlidir. Azitromisin ve klaritromisin bu grupta öne çıkan antibiyotiklerdir. Diğer üyelere göre azitromisinin anaerobik bakterilere etkinliği bulunduğundan ampirik antibiyotik tedavisinde kullanılabilir. Maliyeti nispeten yüksektir (hesaplanan maliyet sınıfı E). Azitromisin 12-24 saat arayla erişkinlerde 500 mg, çocuklarda 7,5 mg/kg dozunda oral yoldan uygulanabilir. Renal yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekir. Ağır karaciğer hastalığında kullanımından kaçınılmalıdır. Bu gibi durumlarda konu ile ilgili hekimden konsültasyon istenmelidir. Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması, torsade de pointes, ventriküler taşikardi gibi kalp ritim bozuklukları yapabilir. Mikrozo-

mal enzim inhibisyonu ile ilaç etkileşimlerine yol açabilir. GİS sorunları, baş ağrısı ve döküntü gibi yan/karşıt etkileri hakkında hasta bilgilendirilmelidir.²⁶⁻²⁸

Diğer Antibiyotikler: Yukarıda farmakolojik ayrıntıları verilen antibiyotikler dışında kalan çok sayıda başka antibiyotik gruplarının da zaman zaman diş hekimleri tarafından reçete edildiği bilinmektedir. Farmakodinamik ve farmakokinetik uygunsuzlukları nedeni ile dental enfeksiyonlarda istisnai hâller dışında bu antibiyotiklerin kullanımı önerilmemektedir. Bu nedenle çalışmada söz konusu antibiyotiklerin ayrıntısına yer verilmemiştir.

■ DIŞ HEKİMLİĞİNDE ÖZEL DURUMLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Tedavi düzenleme sürecinde “hasta merkezli” yaklaşım, AAK ilkeleri arasında yer almaktadır.^{18,19} Buna göre çocuklarda, erişkinlerde, gebe ve emzirenlerde antibiyotiklerin kullanımına ilişkin bazı bilgilerin hekim tarafından yeterli düzeyde bilinmesi, tedavi düzenleme öncesi ve sırasında bu bilgilerin göz önünde bulundurulması zorunludur. Antibiyotiğe hangi dental işlemlerde ihtiyaç duyulacağı, ne şekilde kullanılacağı hastaların ve yapılan işlemin özelliğine göre çeşitlilik göstermektedir. Tüm bu konularda diş hekimlerine yardımcı olunması bakımından aşağıdaki özel durumlarda antibiyotik kullanımı bilgileri ayrıntılı olarak sunulmuştur.

■ KOMBİNE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dental enfeksiyonlarda istisnai durumlar haricinde kombine antibiyotik kullanımının üstünlüğü tartışmalıdır. Doyurucu bir neden olmadıkça diş hekimlerinin antibiyotik kombinasyonları içeren tedavilerden kaçınması gerekir. Ancak sınırlı durumda bu uygulamaya başvurmak gerekebilir. Antibiyotik kombinasyonları, polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde geniş spektrum elde etmek, direnç gelişimini önlemek, ilacın toksik etkilerini azaltmak ve bakterisid etki elde etmek amaçlarıyla kullanılabilir. Antibiyotiklerin kombine kullanımı bazı avantajlar sağlasa da

önemli sorunlara da yol açabilmektedir. Örneğin; birikici yan etkiler, süperenfeksiyon, antagonistik etki (Örneğin; tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin gibi bakteriyostatik antibiyotikler, penisilin ve sefalosporin gibi beta laktamların ya da aminoglikozid gibi protein sentezi inhibitörlerinin bakterisidal etkinliğini zayıflatırlar), normal floranın baskılanıp dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonu ve maliyet artışı gibi istenmeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. ³⁵ Diş hekimliği uygulamalarında kombinasyon tedavisi gereken durumlarda, penisilinle metronidazol kombinasyonuna sıkça başvurulabilmektedir.²¹

■ ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Diş hekimliğinde antibiyotiklerin dental enfeksiyonların dışında profilakside de kullanımı söz konusudur. Diş hekimlerinin reçete ettiği antibiyotiklerin üçte birinin profilaktik uygulamalar için olduğu görülmektedir.³⁶ Antimikrobiyal profilaksi (AP)’nin amacı, enfektif endokardit, prostetik eklem enfeksiyonu, kritik dental işlemler sırasında oluşabilecek cerrahi alan enfeksiyonları ve bazı tıbbi özellikleri olan hastalardaki (immünsüpresif ya da antineoplastik ilaç kullananlar, enfeksiyon ya da diğer nedenlerle immünsüprese hastalar) kanamaya yol açabilecek dental işlemler sırasında, ağız içi bakterilerinin sistemik yayılımını (bakteriemi) ya da sepsis riskini engellemektir. AP için kullanılacak ilaç;

- Sadece enfeksiyon riski olan dental işlemlerde,
- İnsizyon sırasında kanda uygun bakterisidal konsantrasyona erişecek uygun zamanda ve dozda,
- Hipersensitivite, toksisite, süperenfeksiyon, direnç ve maliyet sorunlarına yol açmayacak şekilde,

en kısa sürede verilmelidir.³⁶

Bağışıklık sistemi normal olan sağlıklı kişilerde sınırlı sayıdaki bakterinin kana karışması AP gerektirmez. Örneğin; diş fırçalama, sakız çiğneme gibi günlük aktiviteler sırasında da geçici bakteriemi oluşmakta bu durum herhangi bir enfeksiyon hastalığı riskine yol açmadığı için AP gerektirme-

mektedir.^{37,38} Bu nedenle diş hekimleri, yukarıda özetlenen riskli durumların dışında AP yapmamaya özen göstermelidir.

■ DIŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ UYGULANAN DURUMLAR

DIŞ ÇEKİMİ SIRASINDA OLUŞABİLECEK CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARINI ÖNLEME

Özellikle üçüncü molar diş çekimi sırasında %10 civarında olan bakteriemi oranı immünsüpresif hastalarda %25'e kadar çıkmaktadır. İşlemden hemen önce antibiyotik uygulamak enfeksiyon riskini ve ağrıyı azaltmaktadır. Ancak, profilaksinin ateş, şişlik ve trismus azalttığına dair yeterli kanıt düzeyinde çalışmaya rastlanmamıştır.¹⁶

Öte yandan diş hekimliğinde cerrahi operasyonlardan sonra enfeksiyon gelişmesini engellemek amacıyla aşırı antibiyotik kullanımının sık AOAK nedenleri arasında olduğu göz ardı edilmemelidir. İstisnalar hariç cerrahi işlemlerde antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Nitekim, 2012 yılında yapılan sistematik bir çalışmada, 3. büyük azı dişlerinin çekiminden sonra antibiyotik kullanımının plasebo kullanımına göre sadece enfeksiyon riskini çok az azalttığı, bunun yanı sıra antibiyotiğe bağlı bazı yan etkilere neden olabildiği rapor edilmiştir.³⁹

DENTAL İMPLANT YERLEŞTİRME SIRASINDA OLUŞABİLECEK CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARINI ÖNLEME

Dental implant yerleşimi sırasında oluşan bakteriyel bulaşlar implantın başarısızlığı ile sonuçlanabilmektedir. AP almayan hastalarda implant başarısızlık oranı %5 civarında bildirilmektedir. Örneğin; işlemten 1 saat önce 2 g amoksisilin verilmesi ile bu oranın azaldığı gösterilmiştir. Ancak, postoperatif antibiyotik uygulamasının yararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt düzeyine ulaşmış çalışmaya rastlanmamıştır.³⁶

DENTAL İŞLEM UYGULANACAK HASTALARDA ENFEKTİF ENDOKARDİTİ ÖNLEME

Enfektif endokardit gelişme riski olanlarda dental işlemler sırasında oluşabilecek geçici bakteriemi göz ardı edilemez.⁴⁰ Amerikan Kalp Derneği tara-

findan hazırlanan rehberin önerisine göre; jiniyal, periapikal dokuların manipülasyonu veya oral mukozanın perfore olduğu işlemlerde enfektif endokardit gelişme riski yüksek olan hastalara AP verilmelidir.⁴¹

Enfektif endokardit gelişme riski yüksek olan ve profilaksi önerilen grup:⁴¹⁻⁴³

- Protetik kalp kapağı veya kalp kapak onarımı için kullanılan protetik materyal taşıyanlar,
- Önceden enfektif endokardit geçirenler,
- Konjenital kalp hastalığı,
 - Onarılmamış siyanotik konjenital kalp hastalığı,
 - Cerrahi olarak veya kateter ile yerleştirilmiş protetik materyalle tam olarak onarılmış konjenital kalp defekti (işlemden sonraki ilk 6 ay süresince),
 - Protez yerinde veya bitişğinde kalıcı defektli onarılmış konjenital kalp hastalığı olanlar,
- Kardiyak miyopati gelişen kalp transplantasyon alıcıları,
- İntravenöz ilaç kullanan hastalar.

Enfektif endokardit gelişimini önlemek amacıyla dental ve oral işlemlerde profilaksi için önerilen antibiyotikler, dozları, uygulama yolları ve kullanım süreleri Tablo 1'de görülmektedir.

DENTAL İŞLEMLER UYGULANACAK HASTALARDA ORTOPEDİK İMPLANT ENFEKSİYONLARINI ÖNLEME

Eklem protezi olan kişiler bakteriemiye duyarlı kabul edilseler de protez enfeksiyonu etkenleri genellikle ağız içi florasındaki bakteriler değildir. Bu sebeple protez enfeksiyonlarını önlemek için uygulanan antimikrobiyal profilaksinin yararı da düşüktür. Dental işlem uygulanacak hastalarda ortopedik implant enfeksiyonlarını önlemek için Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisinin ve Amerikan Diş Hekimliği Birliğinin hazırladığı rehber daha çok öngörü niteliğindedir.⁴⁴ Bu rehberde göre, total diz protezinin ilk 2 yılında olan, daha önceden eklem protez enfeksiyonu geçiren, immünsüpresif, inflamatuvar artropatileri (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus), kemoterapi veya radyoterapi nedeni ile immünsüpresyonu, "human immunodeficiency

TABLO 1: Dental ve oral işlemlerde enfektif endokardit profilaksisi için önerilen antibiyotikler ve kullanım talimatları.*

Durum	Antibiyotik	Doz uygulama yolu verilış zamanı
Penisilin allerjisi olmayan ve oral alabilen	Amoksisilin	Erişkin dozu 2 g Çocuk dozu 50 mg/kg İşlemden 1 saat önce
Penisilin allerjisi olmayan ve oral alamayan	Ampisilin ----- Sefazolin/seftriakson	Erişkin dozu 2 g IM, IV Çocuk dozu 50 mg/kg IM, IV İşlemden önce 30 dk önce ----- 1 gr IM, IV 50 mg IM, IV İşlemden önce 30 dk önce
Penisilin allerjisi olan ve oral alabilen	Klindamisin ----- Azitromisin/klaritromisin	Erişkin dozu 600 mg Çocuk dozu 20 mg/kg İşlemden 1 saat önce ----- Erişkin dozu 500 mg Çocuk dozu 15 mg/kg İşlemden 1 saat önce
Penisilin allerjisi olan ve oral alamayan	Klindamisin ----- Sefazolin/seftriakson**	Erişkin dozu 600 mg IM/IV Çocuk dozu 20 mg/kg IM/IV İşlemden 30 dk önce ----- 1 g IM/IV Çocuk dozu 50 mg/kg IM/IV İşlemden 30 dk önce

* 41 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

**Penisilinlere bağı anafilaksi, anjiyoödem ve ürtiker öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

IM: İntramusküler; IV: İntravenöz.

virus (HIV)” enfeksiyonu, hemofilisi, Tip 1 diyabeti ve kanser hastalarında antimikrobiyal profilaksi önerilmiştir. Diğer implant tiplerine (penil protez, implante edilmiş defibrilatör, vasküler greft, kardiyak “pacemaker” vb.) sahip bireylerde ise dental işlemler sırasında uygulanan AP’nin implant enfeksiyonunu önlediğine dair yeterli kanıt düzeyinde çalışmaya rastlanmamıştır.^{36,44,45}

DENTAL İŞLEM UYGULANACAK VE ÇEŞİTLİ TIBBİ PROBLEMLERİ OLAN HASTALARDAKİ ENFEKSİYONLARI ÖNLEME

Nötropeni, aspleni, diyabet, son dönem böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematosus gibi hastalıkları olanlarla; ilaç, konjenital veya HIV enfeksiyonuna bağı immünsüpresyonu olanların, bakteriyemik enfeksiyonlara daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu hastalara AP uygulaması ilgili

hekimlerle konsültasyon neticesinde kararlaştırılabilir.³⁶

Tüm bunların yanında iyi cerrahi tekniğin antibiyotik profilaksisinden daha başarılı olduğu unutulmamalıdır.

YAŞLILARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 65 yaş ve üstü olarak tanımlanan yaşlılıkta kronik hastalıkların görülme sıklığında ve immünsüpresif ilaç kullanımında artma, bağışıklık sisteminde zayıflama gibi nedenlere bağı olarak enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık artmaktadır.⁴⁶ Ağız hijyeninin yeterince sağlanamaması, diş eti çekilmesi ve ağız kuruluğu yaşlılardaki dental enfeksiyonların başlıca sebepleri arasındadır. Yaşlı hastalarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, diğer yaş gruplarında olduğu

gibi AAK ilkelerine sıkıca uyulmalıdır. Üstelik yaşlılığın beraberinde getirdiği fizyolojik değişiklikler, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikleri gibi özel durumlar yaşlılarda ilaç kullanırken AAK'nın "etkililik, güvenilirlik, uygunluk" ilaç seçim ölçütlerini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Yaşlı hastaların emeklilik, kronik hastalık maliyeti, yalnız yaşam vb. nedenlerle alım gücünün azlığı gibi koşullar, "ilaç maliyeti"nin de çok daha dikkatle göz önünde bulundurulmasını gerekli kılmaktadır. Demans, kognitif fonksiyonlarda gerilemeler vb. nedenlerle tedavi düzenleme sürecinde hasta bilgilendirilmesinde de güçlük yaşanabilir. Ayrıca görme sorunları ya da artrit vb. nedenlerle ilaç paketi/kutusu açma güçlüğü gibi pek çok sorunla sık karşılaşılabilir. Hekimlerin, yaşlıların tedavisinde, sayılan bu özelliklerin gereklerine uygun davranması şarttır.⁴⁷⁻⁵² Bu yaş grubunda eşlik eden hastalıklar nedeni ile ilaç kullanımı daha fazla olduğundan, hastaya verilmesi planlanan antibiyotiğin, kullanılmakta olan diğer ilaçlarla olası etkileşimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, yaşlılarda meydana gelen birtakım fizyolojik değişiklikler nedeni ile antibiyotiklerin emilim, dağılım, proteinlere bağlanma ve eliminasyonu etkilenebilmektedir.^{46,50} Karaciğere gelen kan akımının ve karaciğer volümünün azalmasına bağlı olarak 70 yaş üzerindeki kişilerde ilaç metabolizması %30 civarında azalabilir.⁵¹ Ayrıca, yaşla birlikte böbrek fonksiyonları da azalmaktadır.⁵² Diş hekimliğinde kullanılan yukarıda sözü edilen antibiyotiklerin karaciğerden metabolize edilerek ve/veya böbreklerden atılarak elimine edildiği bilinmektedir. Dolayısıyla yaşlılıkta antibiyotiklerin eliminasyonunda yetersizlik oluşabileceği ve buna bağlı yan/karşı etkiler sıklık ve şiddetinin artabileceği göz önünde bulundurulmalı, tedavi mümkün olduğunca bireyselleştirilmelidir.

GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Gebelik ve laktasyon döneminde ilaç kullanımının sırasıyla embriyo, fetüs ve bebek üzerine çeşitli olumsuz sonuçları olabilmektedir. Bu hassas konu sadece gebe veya emziren annelerin ilaç kullanı-

mıyla sınırlı değildir, aynı zamanda gebe kalabilecek yaştaki anne ve baba adaylarını da yakından ilgilendirmektedir. Teratojenite açısından en riskli dönem ilk trimesterdir (özellikle de gebeliğin 3 ve 11. haftaları arasındaki kritik dönemdir). İkinci ve üçüncü trimesterde daha çok fetal büyüme ve fonksiyonel sorunlar ön plana geçer. Bu konuda son yıllarda etkinliği tartışılmalı ilgili kamuoyu tarafından hâlen yaygın tanınan Amerikan Gıda ve İlaç Federasyonu (FDA)'nın geliştirdiği gebelik kategorisinin (riski en düşükten en yüksek olana doğru sırasıyla, A, B, C, D ve X) bilinmesi, riski değerlendirmede sadece kaba biçimde fikir verebilir. Giderek terk edilmeye çalışılan bu ve benzeri sınıflamaların yanıltıcı olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu bakımdan sağlık çalışanlarının, ilacın kısa ürün bilgisi (KÜB)'nde "gebelik ve laktasyon" bölümündeki ayrıntılı bilgileri dikkate alması daha yararlıdır. Diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan penisilin, amoksisilin-klavulanik asit, metronidazol, azitromisin ve klindamisin gebelik kategorisi "B" olan ilaçlardır. Bu ilaçlar, "A" kategorisinden sonra her ne kadar en güvenli kategorideki ilaçlar olsalar da "B" kategorisindeki bu ilaçların gebelikte kullanımında da tedbirli yaklaşımdan ödün verilmemelidir. Öte yandan diş hekimliğinde sık tercih edilen ve yukarıda değinilen antibiyotikler dışında çeşitli gerekçelerle başka antibiyotik gruplarının da kullanılabildiği bilinmektedir. Bu tür antibiyotiklerin teratojenite risk kategorilerinin "C" hatta "D" kategorisinde olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; gebelik ve laktasyon döneminde tetrasiklinin fetüs ve bebeğe çok ciddi yan/karşı etkileri söz konusudur (fetüste ve çocukta kemik ve dişleri olumsuz etkiler, anne adayında ölümcül karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği ve pankreatit yapabilir), risk kategorisi "D"dir ve gebelikte kullanımı kontrendikedir. Olası riskin, "B" kategorisinden itibaren artmakta olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tür antibiyotiklerin kullanımının kaçınılmaz olduğu hâllerde antibiyotiğin anneye sağlayacağı yararı ile fetüste/bebekte yol açabileceği potansiyel riskleri göz önünde bulundurulmalı, gerektiğinde ilave tedbirlere başvurulmalıdır. Genel ilke olarak gebelerin tedavisini

düzenleyen diş hekimleri gerektiğinde ilgili hekimle (tercihen kadın hastalıkları ve doğum uzmanıyla, klinik farmakoloji uzmanıyla) veya ilaç bilgi merkezleriyle temasa geçerek süreci yönetmeli ve bu bakımdan hastayı doğru yönlendirmelidir.^{27,28,53,54}

Penisilin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, metronidazol ve klindamisin anne sütüne geçebilmektedir. Annenin aldığı bu ilaçların bebekte metabolizmaları daha yavaş olacağından, bebekte ilaç yan/karşı etkileri görülebilir. Diş hekimliği uygulamalarında sık kullanılması da naldiksik asit ve sülfonamid grubu antibiyotiklerin laktasyon yoluyla vücuduna geçtikleri bebekte şayet glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği gibi bir sorun varsa, bebekte hemolize neden olabilir. Öte yandan sülfonamidleri ve kloramfeniköl gebeliğinin son döneminde ya da doğumdan sonra kullanılan annelerin bebeklerinde bu ilaçlara bağlı sırasıyla “kernikterus” ve “gri bebek sendromu” olarak adlandırılan, bebeğin hayatını tehdit eden ciddi problemlerle karşılaşılabilir. Özetle, gebelik ve laktasyon dönemlerinde antibiyotik kullanımında anneye sağlayacağı yarar ile embriyoda, fetüste, bebekte meydana gelebilecek potansiyel riskler göz önünde bulundurulmalı, ilaç seçimi buna göre yapılmalıdır.^{27,54}

ÇOCUK DIŞ HEKİMLİĞİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Sınırlı sayıda antibiyotik çocuk diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Çocukların gerek dental sorunlarının gerekse düzenlenecek tedavilerinin erişkinlerinkinden farklı yönleri bulunmaktadır. Bu kapsamda çocuklardaki dental enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde ihtiyaç duyulan antibiyotik kullanımının ilgili diş hekimleri tarafından aşağıdaki hususlar dikkate alınarak akılcı yaklaşımla düzenlenmesi önerilmektedir.

Akut pulpitis belirtileri gösteren bir çocukta tedavi seçenekleri olarak; pulpotomi, pulpektomi veya çekim tercih edilebilir. Akut apseli süt dişlerinde de temel girişimler, pulpotomi pulpektomi, apsenin insizyonu ve/veya dişin çekilmesi ile drenajın sağlanmasıdır. Bu tür durumlarda antibiyotik

reçete edilmesi uygun değildir. Ancak, süt dişlerinde mine ve dentin tabakasının ince olması nedeni ile diş çürüğü hızla pulpaya ilerlemektedir. Ayrıca, pulpa iltihabı aşamalarının erişkinlere oranla daha sessiz ilerlemesi, çocuklarda akut dentoalveolar apselerin belirti vermeksizin oluşumuna imkân vermektedir. Ayrıca, çocuklarda çene kemiğinin spongios yapısının fazla olması da enfeksiyonun yayılımını hızlandırabilir. Bu faktörler çocuklarda dental enfeksiyon gelişme ve yayılma riskini etkiler.⁵⁵⁻⁵⁸ Daimi diş germeleri ile çene kemiklerindeki büyüme merkezleri enfeksiyon gelişmesi hâlinde olumsuz olarak etkilenebilir. Dolayısıyla çocuk diş hekimliğinde sözü edilen bu risk faktörlerinin tamamı göz önünde bulundurularak enfeksiyon tedavisi akılcı şekilde düzenlenmelidir.

Çocuklarda sıkça görülebilen avülse olan dişlerin ve travmalara bağlı oral yaralanmaların (yumuşak doku yaralanmaları, kuron kırıkları, dişin önemli bir derecede yer değiştirmesi) tedavisinde gerekli diğer dental işlemler yapıldıktan sonra destekleyici tedavi olarak sistemik antibiyotikler de verilebilir.^{56,59}

Çocuklarda görülen sistemik hastalıklarla ilişkili periodontal sorunların (Papillon-Lefevre sendromu, konjenital nötropeni ve lökosit adezyon yetmezliği vb.) tedavisinde antibiyotik desteğinden yararlanılabilir.⁵⁶

Çocuk diş hekimliğinde antibiyotiklerin kullanımını sırasında dikkat edilecek ilave hususlar:^{60,61}

- Erişkinlere ve daha büyük yaşta çocuklara göre küçük yaşta hastaların ilaç tedavisine daha çok atipik, terapötik ve toksikolojik yanıt vereceği unutulmamalıdır.
- Çocuklarda yaş, kilo veya vücut yüzey alanı ilacın etkinliğinde değişiklik oluşturabilecek faktörlerdendir (Çocuk dozu=Erişkin dozu x Çocuğun vücut yüzey alanı (m²)/72).
- Ebeveynlerin çocukları için kendi kendine antibiyotik tedavisi uygulaması önemli bir sorundur. Bu hatalı yaklaşım tedavi başarısızlığının yanı sıra antibiyotik direnci riskini artırmakta ve israf gibi AOAK sorunlarına yol açabileceğinden diş

hekimlerinin tedavi düzenleme sürecinde dikkatli sorgulama yapması gerekir.

- Hastaya antibiyotik reçete edildiğinde çocuk ve yakını ilacın kullanımı açısından ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Aileye çocuğunun ilacı neden kullanacağı, ilacın ne zaman, nasıl, ne kadar süreyle verileceği anlatılmalıdır. Ayrıca, tedaviyi ihmal ettiğinde ne gibi risklerin oluşabileceği, ilaç etkileşimleri ile ilacın en çok görülen yan/karşı etkilerinin neler olduğu ve bu durumda neler yapılması gerektiği anlatılmalıdır. Özellikle, çocuklarda tedaviye uyum sorunları ile sık karşılaşılabilirdiği bilinmeli, buna yönelik tedbirler alınmalıdır.
- Süspansiyonlar başta olmak üzere antibiyotiklerin çocuklara yanlış biçimde kullanılması önemli bir AOAK nedenidir. Antibiyotik tedavisi düzenleyen hekimin bu konuda hasta yakınına ayrıntılı bilgilendirmesi gerekir.
- Uygulama yolu ve farmasötik şekil (örneğin; tablet yerine süspansiyon kullanımı) farklılıklarının doğurabileceği sorunlara karşı dikkatli olunmalıdır.
- Şeker içeren süspansiyon/şurupların kullanımı diş çürüğü için potansiyel neden oluşturmaktadır. Bu nedenle, diş hekimleri mümkün olduğunca şekersiz (tatlandırıcı) ilaçları tavsiye etmelidir. Aynı gerekçeyle, süspansiyon/şurupların taşıdığı riskin özellikle geç saatlerde daha da artabileceğine dikkat edilmeli ve kullanım sonrası dişler fırçalanmalıdır.
- Çocuğun gelişim süreci ve antibiyotiğin farmakokinetiğine yansiyacak fizyolojik değişimleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.
- Tetrasiklinler kemik ve dişlerde renk, şekil değişikliklerine yol açması nedeni ile 8 yaşından küçük çocuklara verilmemelidir.
- Penisilinler çocuklarda antibiyotik tedavisi/profilaksisi gerektiren durumlarda ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Penisilin gibi beta-laktam grubu başta olmak üzere antibiyotiklerin alerjik reaksiyonlara yol açma riskleri bulunmaktadır. Çocukta henüz tanı konmamış alerjik sorunlar bulunabilir. Bu ihtimal göz önünde bu-

lundurulmalı ve antibiyotik seçiminde yeterli sorgulama yapılmalıdır.

ENDODONTİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Kök kanalı enfeksiyonları, karışık (gram-pozitif ve gram-negatif), en fazla anaerobik bakterilerin ve kısmen de fakültatif bakterilerin varlığı ile karakterize polimikrobiyal enfeksiyonlardır.⁶² Sağlıklı kişilerde enfeksiyonun yayılma belirtilerinin olmadığı tek başına ağrı varlığında (pulpitis çeşitlerinin hiçbirinde), lokalize fluktuant şişliklerde, fistül yoluyla direne olan kronik apikal apse varlığında ve endodontik cerrahi uygulamalarından sonra sistemik antibiyotik kullanılmasına gerek yoktur. Pulpası nekroz olmuş bir dişte kan dolaşımı bozulduğu için sistemik yolla kullanılan antibiyotikler bu bölgede yeterli bakterisidal konsantrasyona ulaşamaz. Ayrıca, periapikal apsenin içindeki düşük pH ve antibiyotikleri inaktive edebilen enzimlere bağlı olarak antibiyotikler etkisiz kalabilir. Bu durumlarda endodontik tedavi ve gerekli durumlarda insizyon yoluyla drenaj asıl tedaviyi oluşturmaktadır.^{24,25,58,63}

Endodontide antibiyotiklerin kullanılabileceği durumlara örnekler:^{24,25,63,64}

- Re-implantasyon, avulsiyon veya luksasyon yaranmalarından sonra antibiyotik kullanılabilir.
- Her ne kadar akut periapikal apse vakalarında önerilmese de sistemik yayılmayı ve şikâyetleri önlemek veya enfeksiyonun akut safhasının belirtilerini gidermek amacıyla insizyon ve drenajın yapılmasına ek olarak sistemik antibiyotikler kullanılabilir.
- Kök kanalının sodyum hipoklorit ile irrigasyonu sırasında periapikal bölgeye taşma gibi nekroza yol açabilecek iyatrojenik durumlarda dokunun sekonder enfeksiyonunu önlemek amacıyla antibiyotiklerden yararlanılabilir.
- Kanal tedavisi sonrası akut alevlenme gibi özel durumlarda antibiyotik desteği gerekebilir.

PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Periodontolojide antibiyotiklerin kullanımı oldukça sınırlıdır. Antibiyotikler, periodontal hasta-

lıkların tedavisine destek olmak üzere 1970'li yılların sonunda kullanılmaya başlanmıştır.⁶⁵

Mekanik tedavi olmadan tek başına uygulanan antibiyotik, patojen mikroorganizmaların biyofilm tabakası içinde yer alması nedeni ile etkisiz kalmaktadır. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleriyle biyofilm ve mikrobiyal dental plağın giderilmesi, diş eti hastalıklarının tedavisinde 100 yıldır altın standart olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, derin diş eti ceplerinin varlığı nedeni ile aletlerin ulaşamadığı enfeksiyon riski olan durumlarda, inatçı periodontitte ve agresif periodontitte mekanik tedaviye ek olarak antibiyotik kullanılır.^{66,67} Örneğin; doksisisiklin gibi tetrasiklinlerin düşük dozları, antikollajenaz etkinliği başta olmak üzere antibakteriyel olmayan tedavi edici diğer etkileri nedeni ile periodontitte kullanılabilir. ^{32,33} Öte yandan hafif ya da orta düzeydeki kronik periodontitte ve jiniyvitlerde antibiyotik tedavisine gerek yoktur.⁶⁸

Sistemik yayılım belirtilerinin olduğu, akut periodontal enfeksiyonlarda (nekrotizan ülseratif jiniyvit, nekrotizan ülseratif periodontit ve periodontal apse) antibiyotik tedavisinden yararlanılmaktadır.⁶⁷⁻⁶⁹

Rejeneratif materyallerin kullanıldığı periodontal işlemler dâhil tüm cerrahi tedavilerde rasyonel gerekçeler bulunmadığı takdirde antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.⁷⁰⁻⁷⁴

SONUÇ

İlaç kullanımı diş hekimliği uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Bu işlemin yukarıda ayrıntılarına değinildiği şekilde akılcı ilkeler doğrultusunda yürütülmesi esastır. Antibiyotikler pek çok gerekçeden

ötürü daha dikkatli kullanılması zorunlu olan ilaç gruplarının başında gelmektedir. Bu bakımdan diş hekimlerine önemli işlevler düşmektedir. Dental enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde antibiyotik reçete eden diş hekimlerinin bu ilaçlar ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmaları, antibiyotikleri gelişigüzel biçimde uygunsuz kullanmamaları, her bir endikasyonda AİK ilkelerinin gereği olan K-tedavi ve K-ilaç yaklaşımıyla antibiyotik seçiminde bulunmamaları, antibiyotiği doğru format ve içerik bilgileriyle reçete etmeleri, ilaç dışındaki diğer tedavi işlemlerini başarıyla yapmaları ve hastaya tavsiyelerde bulunmaları, hastayı yeterince bilgilendirmeleri, süreci takip ederek iyi yönetmeleri ve hastayı tedavinin ortak katılımcısı yapmaları gerekmektedir. Bütün bunların yanı sıra AOAK sorunlarının daha kolay yaşanmasına zemin hazırlayabilecek olan hastaya veya dental işlemlere bağlı özel durumlar bulunmaktadır. Bu bakımdan, diş hekimlerinin konuya özgü yeterli bilgi birikimiyle AAK'nın nasıl başarılması gerektiğine dair önceden hazırlıklı olmaları gerekmektedir. Diş hekimliğinde söz konusu bu hazırlık, mezuniyet öncesinde başlatılmalı ve mezuniyet sonrasında sürekli mesleki eğitim kapsamında sürdürülmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Derleme fikrinin oluşturulması ve derlemenin teslimden önce entelektüel açıdan incelenmesi Ahmet AKICI'nın katkıları ile gerçekleşmiştir. Yazının tasarımı/dizaynı, literatür taranması ve metnin yazılması noktasında ise tüm yazarlar (Mehtap Aydın, Cenker Koyuncuoğlu, Murat Kılboz ve Ahmet Akıcı) rol oynamıştır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. The rational use of drugs. Report of Conference of Ex-perts. Nairobi, 1985. Geneva: World Health Organization; 1987. p.321.
- Akıcı A. [Basic principles of rational drug use and antibiotics]. *Antibiyotikler ve Klinik Kullanımları Dergisi* 2012;1:1-13.
- Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26 Suppl 3:S170-5.
- World Health Organization (WHO). WHO global strategy for containment of anti-microbial resistance. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10(4):284-94.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 3:12-5.
- Löffler C, Böhmer F, Hornung A, Lang H, Burmeister U, Podbielski A, et al. Dental care resistance prevention and antibiotic prescribing modification-the cluster-randomised controlled DREAM trial. *Implement Sci* 2014;9:27.
- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014;14(5):381-7.
- Karabay O, Hosoglu S. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(5):1169-71.
- Kandemir S, Ergül N. Grievances in cases using antibiotics due to orodental problems and assessment of the need for antibiotics. *Int Dent J* 2000;50(2):73-7.
- Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008;46(6):2129-32.
- Chow AW. Infections of the oral cavity, neck, and head. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015. p.789-805.
- Matthews DC, Tabesh M. Detection of localized tooth-related factors that predispose to periodontal infections. *Periodontol* 2000. 2004;34:136-50.
- Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NH. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. *J Dent* 2000;28(8):539-48.
- Anderson R, Calder L, Thomas DW. Antibiotic prescribing for dental conditions: general medical practitioners and dentists compared. *Br Dent J* 2000;188(7):398-400.
- Ulusoy S. [General principles on the use of antimicrobial drugs]. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.219-27.
- Lawler B, Sambrook PJ, Goss AN. Antibiotic prophylaxis for dentoalveolar surgery: is it indicated? *Aust Dent J* 2005;50(4 Suppl 2):S54-9.
- Bayındır Y. [Judicious antibiotic usage in dental infections]. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2003;10(4):213-6.
- De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *Guide to Good Prescribing*. World Health Organization Action Programme on Essential Drugs. Geneva: World Health Organization; 1994. p.1-95.
- Akıcı A, Uzuner A. [Rational use of medicines]. Akıcı A, editör. *Birinci Basamak Sağlık Kurumlarında Çalışan Hekimlere Yönelik Akılcı İlaç Kullanımı*. T.C. Sosyal güvenlik kurumu başkanlığı SGK yayın No: 112. 1. Baskı İstanbul: Kayhan Matbaacılık San. ve Tic Ltd. Şti. 2013.
- Akıcı A. [Rational use of medicines]. *Akılcı İlaç Kullanımı*. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayını. 1. baskı. Ankara; 2013. p.8-141.
- Ellison SJ. The role of phenoxymethyl penicillin, amoxicillin, metronidazole and clindamycin in the management of acute dentoalveolar abscesses--a review. *Br Dent J* 2009;206(7):357-62.
- Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, Saiki Y, Yamamoto E, Nakamura S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(5):600-8.
- Eliopoulos GM, Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015. p.224-34.
- Baumgartner JC. Antibiotics and treatment of endodontic infections. *American Associations of Endodontics, Colleagues for Excellence Newsletters*. 2006;2:1-6.
- Morrow SG. Use and abuse of antibiotics. *American Association of Endodontics, Colleagues for Excellence Newsletter* 2012;4:1-8.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Dosages of antimicrobial drugs in adult patients with renal impairment. In: Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS, eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 43rd ed. USA: Antimicrobial Therapy, Inc; 2013. p.204-13.
- Chambers HF, Petri WA. Section: VIII: Chemotherapy of microbial diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10thed. United States: Mc Graw Hill Companies; 2001. p.1141-271.
- Kayaalp O. [Drugs used in the treatment of infections]. *Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu 2011-2012 Formüleri (TİK-6)*. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2011.p.350-411.
- Bush K. β -Lactam antibiotics: penicillins. In: Finch RG, Greenwood D, Ragnar Norrby S, Whitley RJ, eds. *Antibiotic and Chemotherapy*. 9thed. Edinburgh; New York: Saunders Elsevier; 2010. p.200-25.
- Schleiss MR. Principles of antibacterial therapy. Part XVI: Infectious diseases, Section 3; Antibiotic therapy, Chapter: 179. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18thed. Philadelphia: Saunders; 2007. p.1113-8.
- Greenwood D. β -lactam antibiotics: cephalosporins. In: Finch RG, Greenwood D, Ragnar Norrby S, Whitley RJ, eds. *Antibiotic and Chemotherapy*. 9thed. Edinburgh; New York: Saunders Elsevier; 2010. p.170-99.
- Honibald EN, Mathew S, Padmanaban J, Sundaram E, Ramamoorthy RD. Periosteal matrix metalloproteinase inhibitors as an adjunctive therapy for inflammatory periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci* 2012;4(Suppl 2):S417-21.
- Baltacıoğlu E, Akalın A. [Tetracyclines and their non-antimicrobial properties. A new approach to their use in periodontal treatment]. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2006;30(1):97-107.
- Akca G, Kayaoğlu G, Akca AE, Sultan N. [Viridans streptococci isolated from dentin caries and their susceptibilities to common and new generation antibiotics]. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 2010;27(3):187-93.
- Ayaz C. [Antibiotic combinations]. *Klinik Derg* 2001;14(3):140-3.
- Termine N, Panzarella V, Ciavarella D, Lo Muzio L, D'Angelo M, Sardella A, et al. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. *Int Dent J* 2009;59(5):263-70.
- Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Ashar J, Barbuto S, Lockhart PB. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. *J Clin Microbiol* 2008;46(6):2129-32.
- Seymour RA, Lowry R, Whitworth JM, Martin MV. Infective endocarditis, dentistry and antibiotic prophylaxis; time for a rethink? *Br Dent J* 2000;189(11):610-6.

39. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11: CD003811.
40. Durack DT. Prophylaxis of infective endocarditis. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015. p.1057-65.
41. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116(15): 1736-54.
42. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22): e57-185.
43. Allen U. Infective endocarditis: Update Guidelines. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):205-8.
44. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons. Anti-biotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 2003;134(7): 895-9.
45. Little JW, Jacobson JJ, Lockhart PB; American Academy of Oral Medicine. The dental treatment of patients with joint replacements: a position paper from the American Academy of Oral Medicine. *J Am Dent Assoc* 2010;141(6):667-71.
46. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the elderly. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2015. p.3459-65.
47. Nazliel HÇ. [Oral and dental health in elderly]. *Geriatr* 1999;2(1):14-21.
48. Akıcı A. [Prescribing in elderly according to the principles of rational drug use and the dimensions of drug utilization in elderly in Turkey]. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006;(Suppl):19-27.
49. Gelal A. [Rational drug use in elderly]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):57-64.
50. Chen Y, Zhu LL, Zhou Q. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:437-48.
51. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(3):331-9.
52. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol* 2014;27:635-41.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format Guidance for Industry 2015;1:1-20.
54. Lee A, Grant E, Golightly P. Chapter one and two. Principle of drug use in pregnancy. Principle of prescribing in lactation. In: Lee A, Inch S, Finnigan D, eds. *Therapeutics in Pregnancy and Lactation*. Abingdon; USA: Radcliffe Medical Press Ltd; 2000. p.1-22.
55. Akal N. [Antibiotics in pediatric dentistry]. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 1998;15(1-2-3):163-72.
56. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Use of Antibiotic Therapy for Pediatric Dental Patients. *AAPD* 2014;6:289-91.
57. Dodson TB, Perrott DH, Kaban LB. Pediatric maxillofacial infections: a retrospective study of 113 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47(4):327-30.
58. Keenan JV, Farman AG, Fedorowicz Z, Newton JT. A Cochrane system review finds no evidence to support the use of antibiotics for pain relief in irreversible pulpitis. *J Endod* 2006;32(2):87-92.
59. Andersson L, Andreasen JO, Day P, Heithersay G, Trope M, Diangelis AJ, et al; International Association of Dental Traumatology. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol* 2012;28(2):88-96.
60. Akıcı N, Başaran NF. [Rational use of medicine in children]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):50-6.
61. Canoğlu E, Güngör CH, Bozkurt A. [Medicine usage in pediatric dentistry]. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009;33(2):30-44.
62. Baumgartner JC, Siqueira JF Jr, Sedgley CM, Kishen A. Microbiology of endodontic disease. In: Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC, eds. *Ingle's Endodontics*. 6th ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2008. p.221-308.
63. Bal F. [Prophylactic and therapeutic use of antibiotics in dentistry: the proper use of antibiotics in dentistry]. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2006;10(1):30-6.
64. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endodon* 2003;29(1):44-7.
65. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol* 1979;50(10):495-509.
66. Feres M, Figueiredo LC, Soares GM, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000 2015;67(1):131-86.
67. Slots J; Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol* 2004;75(11):1553-65.
68. Kapoor A, Malhotra R, Grover V, Grover D. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Dental Res J (Isfahan)* 2012;9(5):505-15.
69. Dahlén G. Microbiology and treatment of dental abscesses and periodontal-endodontic lesions. *Periodontol* 2000 2002;28:206-39.
70. Cortellini P, Bowers G. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1995;15(2):129-45.
71. Slots J, MacDonald ES, Nowzari H. Infectious aspects of periodontal regeneration. *Periodontol* 2000 1999;19:164-72.
72. Minabe M, Kodama T, Kogou T, Fushimi H, Sugiyama T, Takeuchi K, et al. Clinical significance of antibiotic therapy in guided tissue regeneration with a resorbable membrane. *Periodontol Clin Investig* 2001;23(1):20-30.
73. Powell CA, Mealey BL, Deas DE, McDonnell HT, Moritz AJ. Post-surgical infections: prevalence associated with various periodontal surgical procedures. *J Periodontol* 2005;76(3): 329-33.
74. Oswal S, Ravindra S, Sinha A, Manjunath S. Antibiotics in periodontal surgeries: A prospective randomised cross over clinical trial. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(5):570-4.