

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ  
DEPARTAMENTUL I**

**LUGOJAN-TOMA S. SIMINA (BOIA)**



**REZUMAT**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**EVALUAREA STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII CU  
PARODONTITĂ TRATAȚI CU ANTIBIOTERAPIE SISTEMICĂ**

Conducător Științific  
**PROF. UNIV. DR. DR. ȘTEFAN-IOAN STRATUL**

**Timișoara  
2019**

# CUPRINS

## PARTEA GENERALĂ

1. Terapia sistemică adjuvantă în tratamentul bolii parodontale
  - 1.1 Microorganisme implicate în boala parodontal
  - 1.2 Agenții antiinfecțioși adjuvanți cu acțiune locală în terapia non-chirurgicală a parodontitelor
  - 1.3. Locul și rolul antimicrobienele sistemice ca adjuvante ale terapiei inițiale parodontale: date din literatura recentă, documente de consens, controverse
  - 1.4. Rezistența bacteriană ca urmare a terapiei sistemice antibiotice in parodontite
2. Relația dintre stresul oxidativ și boala parodontală
  - 2.1 Stresul oxidativ
  - 2.2 Specii reactive de oxigen
  - 2.3 Antioxidanții

## PARTEA SPECIALĂ

3. Evaluarea stresului oxidativ la pacienții cu parodontită cronică tratați cu terapie non-chirurgicală parodontală însoțită sau nu de antibioterapie sistemică adjuvantă. Un studiu-pilot clinic controlat ne-randomizat.
  - 3.1 Introducere
  - 3.2 Scopul cercetării, avizul etic, desfășurarea studiului
  - 3.3 Alcătuirea loturilor, criterii de selecție a subiecților
  - 3.4 Materiale si metode
  - 3.5 Rezultate
  - 3.6 Discuții
  - 3.5 Concluziile studiului
4. Efectul a două regimuri de antibioterapie sistemică adjuvantă la terapia non-chirurgicală parodontală asupra valorilor clinice, microbiologice, de rezistență bacteriană la antibiotice și ale balanței oxidative la pacienții cu parodontită cronică. Un studiu clinic randomizat triplu-orb controlat *placebo*
  - 4.1 Introducere
  - 4.2 Caracterizarea studiului, aspecte etice, cronologie
  - 4.3 Populația studiului, criterii de eligibilitate
  - 4.4 Materiale si metode
  - 4.5 Rezultate
  - 4.6 Discuții
  - 4.7 Concluzii
5. Concluzii generale

## INTRODUCERE

Boala parodontală are în prezent o incidență și un impact crescut în rândul populației, afectând în proporție de 20-50% populația globală. Prevalența ridicată a bolii parodontale la adolescenți, adulți și persoane vârstnice o situează în rândul afecțiunilor de o importanță majoră în sănătatea publică.

Afecțiunile parodontale sunt asociate cu o mare varietate de microorganisme care se atașează pe toate structurile din cavitatea bucală și formează biofilmul bacterian oral. Răspunsul imunoinflamator al gazdei la prima invazie bacteriană care persistă, declanșează mecanisme care determină distrucția colagenului și cea osoasă.

Transformarea șanțului gingival într-o pungă parodontală, crează o zonă în care îndepărtarea biofilmului bacterian devine mult îngreunată, stabilindu-se astfel un mecanism de feedback. Odata cu formarea pungii, apar multiple caracteristici acestui stadiu inflamator. Răspunsul inflamator declanșat de placa bacteriană pornește o cascadă complexă de evenimente care are ca și scop eliminarea și distrugerea bacteriilor, celulelor necrotice și a agenților nocivi.

În ceea ce privește antibioterapia sistemică asociată tratamentului parodontal non-chirurgical, în literatură încă nu există un consens asupra duratei de administrare și dozajul antibioticelor. Problema utilizării antibioticelor sistemice ca medicație adjuvantă la terapia inițială parodontală este din ce în ce mai abordată cu atât mai mult cu cât disruperea mecanică a biofilmului prin instrumentare mecanică face ca bacteriile să devină mai susceptibile la antibioterapie.

Până de curând, antibioterapia combinată amoxicilină + metronidazol, administrată sistemic timp de 7-8 zile a constituit protocolul cu cea mai largă utilizare și eficiență, din punct de vedere clinic și microbiologic, așa cum arată numeroase studii (studii direct; review-uri sistematice și metaanalize).

Foarte recent, s-au propus modificări substanțiale ale protocolului de administrare, în sensul reducerii duratei de la 7 la 3 zile și al creșterii dozei de la 3 x 250-375 mg/zi la 3 x 500 mg/zi, în studii care au evaluat doar modificarea parametrilor clinici, la pacienți cu parodontită cronică.

Modificările amintite ale protocolului de administrare adjunctivă la parodontita cronică a terapiei sistemice antibiotice au suscitat controverse aprinse, mai ales datorită posibilității dezvoltării rezistenței agenților patogeni implicați în patologia bolii. Utilizarea pe scară largă a antibioticelor a generat apariția unor specii rezistente, fenomen de mare preocupare în medicina generală și dentară ce poate fi considerat unul din principalele motive ale eșecului în tratarea afecțiunilor cu implicare bacteriană, reprezentând o amenințare la adresa societății.

În ciuda analizelor de actualitate, nu s-a evidențiat cu certitudine faptul că stresul oxidativ ar putea fi principalul determinant al distrucției țesutului parodontal, neexistând încă un consens dacă depleția antioxidantilor reprezintă un factor cauzator al afecțiunii sau dacă reprezintă o consecință a distrucției țesuturilor, regasită în progresia bolii. Faptul că boala parodontală generează formarea de stres oxidativ sau, dimpotrivă, că poate fi un rezultat al stresului oxidativ este un aspect care rămâne insuficient dovedit și sunt necesare studii suplimentare în această direcție.

Totodată a fost urmarită analiza microbiologică și moleculară a speciilor bacteriene patogene implicate în progresia bolii parodontale și rezistența acestora la antibioterapia sistemică uzual utilizată în tratamentul acestei afecțiuni. Au fost urmarite posibilele corelații între modificările parametrilor clinici și cele microbiologice și biochimice ale administrării sistemice adjuvante la terapia parodontală non-chirurgicală a combinației de amoxicilină și metronidazol, pe termen scurt (3 zile) sau lung (7 zile), la pacienții cu parodontită cronică.

## **OBIECTIVELE GENERALE ALE STUDIULUI**

1. Evaluarea modificărilor de stres oxidativ la pacienții cu parodontită cronică care au primit doar terapie parodontală non-chirurgicală, în comparație cu terapia parodontală non-chirurgicală urmată de terapie antibiotică sistemică adjuvantă.

2. Compararea modificărilor parametrilor clinici parodontali, modificărilor microbiologice și de stres oxidativ sistemic ca urmare a administrării sistemice adjuvante de amoxicilină (AMX) și metronidazole (MTZ) la terapia parodontală non-chirurgicală, pentru o perioadă scurtă (3 zile) sau lungă (7 zile) de timp, la pacienții cu parodontită cronică.

3. Evaluarea modificărilor rezistenței agenților patogeni subgingivali la antibioticele menționate, înainte și după tratamentul parodontal.

## **STUDIUL I**

### **EVALUAREA STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII CU PARODONTITĂ CRONICĂ TRATAȚI CU TERAPIE NON-CHIRURGICALĂ PARODONTALĂ ÎNSOȚITĂ SAU NU DE ANTIBIOTERAPIE SISTEMICĂ ADJUVANTĂ. UN STUDIU-PILOT CONTROLAT NE-RANDOMIZAT**

#### **INTRODUCERE**

Stresul oxidativ este incriminat în fiziopatologia bolilor sistemice cu o prevalență ridicată, cum ar fi hipertensiunea, ateroscleroza, diabetul și parodontita. Markerii stresului oxidativ au fost evidențiați în salivă și lichidul crevicular, ceea ce îi conferă o patogenitate în tulburările orale. Stresul oxidativ apare atunci când există un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți, speciile reactive de oxigen câștigând teren și generând distrugerea țesuturilor. Studiile au arătat că există o scădere semnificativă a concentrației de antioxidanți în saliva pacienților parodontopați, comparativ cu indivizii sănătoși, în timp ce radicalii liberi derivați din oxigen și produsele reacțiilor lor joacă un rol important în patogeneza tulburărilor inflamatorii cronice, cum ar fi parodontita.

Pacienții cu parodontită prezintă o capacitate totală antioxidantă redusă în salivă și concentrații mai scăzute de glutathion redus (GSH) atât în ser, cât și în fluidul crevicular gingival.

Nivelurile crescute ale speciilor de oxigen reactiv din sânge sunt asociate cu severitatea parodontitei, prin urmare, ameliorarea status-ului parodontal poate duce la scăderea metaboliților de oxigen din sânge. Cu toate acestea, nu este clar modul în care tratamentul parodontal influențează metaboliții din sânge. Recent, metaboliții reactive de oxigen au fost recunoscuți ca fiind un parametru util de măsurare a nivelului de stres oxidativ sanguin. Scopul principal al terapiei parodontale non-chirurgicale este de a controla infecția parodontală prin îndepărtarea biofilmului, a tartrului și a toxinelor de pe suprafețele rădăcinilor dinților afectați parodontal. Acest obiectiv este atins prin instrumentarea mecanică a pungilor parodontale, folosind instrumente manuale și cu ultrasunete, singure sau în combinație cu diferite substanțe antimicrobiene locale. Beneficiile terapiei antibiotice sistemice ca adjuvant al tratamentului parodontal non-chirurgical au fost dezbătute în literatura de specialitate și o mare varietate de antibiotice a fost investigată ca adjuvant la debriderea mecanică a pungilor parodontale.

Combinația de AMX cu MTZ administrată după terapia parodontală non-chirurgicală s-a dovedit a fi unul dintre cele mai promițătoare protocoale antibiotice în tratamentul parodontitei.

Cu toate acestea, nu există studii care să analizeze efectul antibioterapiei sistemice asupra biomarkerilor de stres oxidativ și ai celor inflamatorii.

## MATERIALE ȘI METODE

Pentru acest studiu fost selectați 16 pacienți care au fost investigați clinic și radiografic la momentul inițial (înainte de terapie), următorii parametri clinici fiind evaluați: adâncimea de sondaj parodontal (PPD), nivelul de atașament clinic (CAL), indicele total de sângerare la sondaj (FMBS) și indicele total de placă (FMPS). După efectuarea măsurărilor, toate pungile parodontale cu  $PPD \geq 4$  mm au fost instrumentare mecanic sub anestezie locală de către același clinician cu chiurete Gracey și instrumente ultrasonice, urmând protocolul de dezinfecție a întregii cavitati orale într-o singură etapă ("One-Stage Full Mouth Disinfection", OSFMD) descris de Quirynen et al. (1995). La sfârșitul ședinței de terapie non-chirurgicală, clinicianul, a alocat fiecare pacient unuia din cele două grupuri de tratament și i-a înmănat medicamentele, împreună cu instrucțiunile de administrare. În grupul de control, pacienții au fost tratați numai cu tratament parodontal non-chirurgical și au primit un tratament placebo timp de șapte zile ( $N = 8$ ). În grupul test, pacienții au fost tratați cu tratament parodontal non-chirurgical combinat cu administrarea sistemică de AMX și MTZ (SRP + AMX + MTZ), 500 TID timp de șapte zile ( $N=8$ ).

Au fost colectate probe de salivă nestimulată totală pentru evaluarea proteinei C-reactive (CRP) prin evaluarea reacției de aglutinare utilizând carduri CRP (Analyticon Biotechnologies® AG, Germania) și a GSH prin metoda spectrofotometrică.

Din probele de sânge s-a realizat evaluarea spectrofotometrică a metaboliților reactivi de oxigen prin testul d-ROM, iar testul BAP a fost utilizat pentru analiza potențialului biologic antioxidant (Diacron International®, Grosseto, Italia).

## REZULTATE

Vârsta medie a pacienților din grupul de control a fost de  $50.62 \pm 6.39$  ani și în grupul test  $37.62 \pm 5.31$  ani.

Atât modificările PPD cât și CAL au prezentat o semnificație statistică ( $p = 0.01$ ), prezentând reduceri la reevaluarea la trei luni. FMPS a scăzut în ambele grupuri, dar statistic semnificativ numai în grupul de control ( $p = 0.02$ ).

FMBS în grupul de control a scăzut de la  $23,5 \pm 11,35\%$  la  $18,5 \pm 13,29\%$  și în grupul test de la  $29,75 \pm 13,38\%$  până la  $12,75 \pm 10,2\%$ , ceea ce demonstrează că administrarea adjuvantă de antibiotice are un impact mai mare în controlul inflamației.

Valorile detectabile ale CRP au rămas prezente în cadrul mai multor pacienți în grupul de control (șapte din opt) decât în grupul test (patru din opt). După trei luni, valorile medii ale GSH au scăzut în grupul control de la  $68,68 \pm 75,37 \mu\text{mol} / \text{L}$  la  $65,14 \pm 66,71 \mu\text{mol} / \text{L}$  și în grupul test de la  $48,73 \pm 33,89 \mu\text{mol} / \text{L}$  la  $46,46 \pm 21,59 \mu\text{mol} / \text{L}$ .

Valorile d-ROM și BAP s-au modificat în felul următor:

- Grupul control: atât d-ROM cât și BAP au crescut (d-ROM de la  $448,94 \pm 128,42$  U CARR la  $458,91 \pm 137,11$  U CARR și BAP de la  $1783,3 \pm 510,04 \mu\text{mol/L}$  până la  $2319,9 \mu\text{mol/L}$ );
- Grupul test: atât d-ROM cât și BAP au scăzut (d-ROM-uri de la  $491,83 \pm 134,85$  U CARR la  $375,58 \pm 126,06$  U CARR,  $p = 0,01^*$  și BAP de la  $2246,18 \pm 918,35 \mu\text{mol/L}$  până la  $1890,16 \pm 582,71 \mu\text{mol/L}$ ).

## DISCUȚII

Rezultate similare au fost obținute de Savita et al. (2015) la re-evaluarea de trei luni a GHS salivar și de către Öngöz et al. (2016) la o lună. Scăderea se datorează consumului în

mecanismele de neutralizare a radicalilor liberi ca un agent de depurare. Tendința de reducere a GSH în constatările noastre poate fi rezultatul utilizării sale în sistemele locale antioxidante. Rezultatele cercetării prezente sunt în concordanță cu studiile grupurilor Tsai et al. (2005), Akalin et al. (2007), Konopka et al. (2007) și Chapple et al. (2007), efectuate pe subiecți umani. Ele au evidențiat faptul că parodontita este asociată cu o stare sistemică de nivel de stres oxidativ prin inducerea unui statut local inflamator local. În asociere cu o capacitate totală antioxidantă scăzută, se poate menționa o corelație directă între caracteristicile bolii parodontale, status-ul inflamator sistemic și stresul oxidativ. Faptul că boala parodontală generează formarea de stres oxidativ sau, dimpotrivă, că poate fi un rezultat al stresului oxidativ, este un aspect care rămâne insuficient dovedit, fiind necesare studii suplimentare în această direcție.

O altă constatare a cercetării noastre, susținută de autori precum Ehmke et al. (2005) și Feres et al. (2012), este faptul că au fost obținute rezultate clinice mai bune, având ca punct final de referință media PPD sau CAL în evaluarea rezultatelor obținute prin utilizarea de antibiotice adjuvante, comparativ cu tratamentul doar cu SRP.

## CONCLUZII

1. Valorile detectabile ale CRP au rămas prezente în cadrul mai multor pacienți în grupul cu administrare *placebo* decât în grupul cu administrare de antibiotice
2. Valorile medii ale GSH au scăzut în ambele grupuri investigate
3. Indicele de sângerare a avut o scădere mai pronunțată în grupul test, sugerând că antibioticele adjuvante SRP au un impact mai mare în controlul inflamației.
4. La pacienții cărora li s-a administrat terapie parodontală combinată cu terapie adjuvantă cu antibiotice, statusul de stres oxidativ a scăzut de la un nivel foarte ridicat la unul mediu la distanța de 3 luni de la momentul tratamentului.
5. Reducerea nivelurilor de metaboliți reactivi la oxigen poate fi atribuită și ea utilizării complementare a antibioticelor la terapia parodontală non-chirurgicală.

## STUDIUL II

### **EFFECTUL A DOUĂ REGIMURI DE ANTIBIO-TERAPIE SISTEMICĂ, ADJUVANTE LA TERAPIA NON-CHIRURGICALĂ PARODONTALĂ, ASUPRA VALORILOR CLINICE, MICROBIOLOGICE, DE REZISTENȚĂ BACTERIANĂ LA ANTIBIOTICE ȘI ALE BALANȚEI OXIDATIVE LA PACIENȚII CU PARODONTITĂ CRONICĂ. UN STUDIU CLINIC RANDOMIZAT TRIPLU-ORB CONTROLAT *PLACEBO***

## INTRODUCERE

Homeostazia țesuturilor afectate de boala parodontală se restabilește prin îndepărtarea mecanică a depozitelor bacteriene de pe suprafața dinților prin procedura de scaling și root planing. Cu toate acestea, bacteriile reziduale de pe suprafețele rădăcinilor care nu sunt accesibile instrumentării mecanice, nu pot fi îndepărtate prin această procedură, prin urmare biofilmul subgingival nu poate fi complet eliminat. Reducerea insuficientă a bacteriilor este asociată cu eșecurile terapeutice, iar persistența speciilor bacteriene după debriderea mecanică a fost asociată cu o distrucție suplimentară a țesuturilor. În plus, există numeroase dovezi în sprijinul afirmației că cel puțin două specii paropatogene (*Aa* și *Pg*) pătrund și subzistă intratisular, fiind imposibil de îndepărtat doar prin terapie mecanică. În aceste condiții, utilizarea

antibioticelor sistemice ca adjuvant la terapia inițială parodontală s-a dovedit a fi utilă, mai ales că disruperea mecanică a biofilmului prin instrumentare mecanică face bacteriile să devină mai sensibile la antibiotice.

Deși există un volum impresionant de cercetări care au demonstrat rolul benefic al combinației AMX + MTZ ca adjuvant al SRP, nu există încă un consens în literatură cu privire la durata și doza optima de administrare a antibioticelor. Au fost propuse diferite regimuri adjuvante ale combinației AMX + MTZ. În literatură, durata tratamentului sistemic cu MTZ, AMX sau cu combinația acestora variază de la 7-8 zile la 10-14 zile. Recent, s-au propus modificări substanțiale ale protocolului de administrare antibiotică sistemică adjuvantă pentru a reduce durata de administrare, de exemplu de la 7 la 3 zile, în timp ce doza a crescut de la 3 x 250-375 mg / zi la 3 x 500 mg / zi, în studii care au evaluat exclusiv modificarea parametrilor clinici la pacienții cu parodontită cronică. Modificările menționate mai sus au iscat controverse, în special datorită posibilității dezvoltării rezistenței la antibiotice a bacteriilor paropatogene implicate.

Până în prezent, rezistența la antibiotice a paropatogenilor după administrarea antibiotică sistemică adjuvantă la SRP a fost relativ insuficient abordată în literatură. Majoritatea autorilor care au abordat această problemă au identificat bacterii rezistente în mod natural înainte de terapia parodontală. Studii pe subiecți umani au evidențiat faptul că boala parodontală este asociată cu un status sistemic de stres oxidativ, care induce un status local inflamator local.

Până în prezent, regimul adjuvant sistemic antibiotic de trei zile la terapia parodontală non-chirurgicală a fost comparat cu regimul de șapte zile în numai două studii clinice, care au evaluat exclusiv modificările parametrilor clinici parodontali.

## MATERIALE ȘI METODE

Studiul este de tip prospectiv, triplu orb și controlat *placebo*, desfășurat și a fost înregistrat în registrul ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number) (ISRCTN12816166) și a fost redactat conform instrucțiunilor descrise în declarația CONSORT 2010 privind studiile clinice randomizate.

În studiu au fost incluși 46 de pacienți (23 de bărbați și 23 de femei, vârsta medie 46.24±12.81 ani). Toți pacienții au fost examinați clinic și radiografic la vizita inițială (înainte de terapie). După finalizarea măsurărilor, toate pungile parodontale cu PPD ≥ 4 mm au fost instrumentate mecanic sub anestezie locală. La sfârșitul ședinței de terapie non-chirurgicală, persoana desemnată ca randomizator a folosit un soft generator de numere ([www.random.org](http://www.random.org)) pentru a aloca fiecare pacient unuia din cele trei grupuri de tratament. Fiecare poziție din lista de randomizare a fost asociată cu un număr care corespundea unui pachet de medicamente pre-ambalate, care conținea și instrucțiunile de administrare. Pacienții din grupul A (grupul control, N = 14) au primit tratament parodontal non-chirurgical plus tratament placebo timp de 7 zile. Pacienții din grupul B (grupul test, N = 16) au primit tratament parodontal non-chirurgical asociat cu administrarea sistemică a AMX și MTZ (SRP + AMX + MTZ; 500 mg, TID) timp de 3 zile, urmat de tratamentul placebo timp de 4 zile. Pacienții din grupul C (grupul test, N = 16) au primit tratament parodontal non-chirurgical combinat cu SRP + AMX + MTZ (500 mg TID) timp de 7 zile. Clinicianul, randomizatorul și pacienții nu au avut cunoștință de regimurile medicamentoase administrate.

La evaluarea inițială au fost colectate probe de placă subgingivală din pungile parodontale cu adâncimile cele mai mari din fiecare cadran, pentru a identifica tulpinile bacteriene existente și rezistența acestora la agenții antimicrobieni înainte de tratament. Protocolul a fost repetat la re-evaluarea la trei luni, în vederea depistării reducerii bacteriene post-tratament și identificării rezistenței tulpinilor după aportul antibiotic pe termen lung sau scurt. Probele microbiologice din siturile de referință au fost colectate la evaluarea inițială,

înainte de orice procedură de tratament non-chirurgical și apoi la trei luni, urmând protocolul descris în examinarea inițială.

Probele au fost colectate folosind opt conuri de hârtie sterile, patru dintre acestea au fost analizate pentru testarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) utilizând kit-ul comercial micro-IDent® pentru identificarea următoarelor tulpini: *Aa*, *Pg*, *Pi*, *Tf*, *Td*.

Celelalte patru conuri de hârtie rămase au fost introduse într-un flacon steril, închis, ce a conținut mediu de transport anaerob (bulion tioglicolat cu rezaurină). Proba omogenizată a fost însămânțată pe plăci cu sânge-agar Columbia și plăci de agar-Schaedler. Pentru tulpinile de *Aa*, s-au utilizat plăci cu mediu TSBV (ser de tripticază-soia-bacitracină-vancomicină). Diferitele tulpini bacteriene au fost identificate prin utilizarea kiturilor Vitek2 ANC prin sistemul de identificare bacteriană VITEK 2 COMPACT și a kiturilor Rapid ID 32A urmate de un examen microscopic suplimentar. Frotiurile examinate microscopic au fost colorate Gram prin stația automată de colorare RAL STAINER. Rezistența bacteriană la antibiotice a fost evaluată prin compararea tulpinilor bacteriene identificate, la momentul inițial și la trei luni. Concentrațiile minime inhibitorii (MIC) pentru AMX și MTZ au fost determinate prin tehnica Epsilometru (E-test®, AB Biodisk, Solna, Suedia), pe medii de agar-*Brucella*.

Pentru a evalua nivelul stresului oxidativ, s-au recoltat probe de sânge s-a utilizat testul d-ROM pentru determinarea fotometrică a derivaților metaboliților reactivi de oxigen și testul BAP pentru analiza potențialului biologic antioxidant, determinat tot prin metoda fotometrică (Diacron International®, Grosseto, Italia).

## REZULTATE

Valorile PPD, CAL și FMBS, incidența pungilor profunde ( $PPD \geq 6$  mm) și CAL corespunzătoare, precum și numărul de situri cu  $PPD \geq 6$  mm au suferit modificări semnificative între evaluarea inițială și cea finală, în toate cele trei grupuri de tratament. De asemenea, s-au constatat scăderi semnificative ale FMPS în grupurile A și B, dar nu și în grupul C.

În timp ce schimbări mai pronunțate în PPD, CAL și FMBS și scăderi mai mari ale PPD și CAL în pungile adânci inițiale au fost asociate cu un curs prelungit de aport antibiotic, aceste diferențe nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Cu toate acestea, au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește scăderea numărului de situri cu  $PPD \geq 6$  mm. Testele post-hoc au arătat că aceste diferențe s-au datorat unei scăderi mai mari în grupul C față de grupul A ( $p = 0.023$ ); totuși, diferențele dintre grupurile A și B și între grupurile B și C nu au fost semnificative statistic ( $p > 0.05$  în ambele cazuri).

Scorurile de detecție pentru *Aa*, *Pg*, *Pi*, *Tf* și *Td* la evaluarea inițială nu au fost semnificativ diferite între diferitele grupuri de tratament ( $p > 0.05$  pentru toate speciile).

În general, scorurile de detecție pentru acești agenți patogeni au rămas staționare sau au scăzut în timp, cu doar câteva excepții, și anume în cazul *Aa* (1 pacient din grupul A și 1 pacient din grupul B) și *Pi* (1 pacient din grupul A și 1 pacient din grupul B). Scăderile scorurilor de detecție pentru *Pg*, *Tf* și *Td* în toate cele trei grupuri și pentru *Pi* în grupurile B și C au fost semnificative din punct de vedere statistic. Frecvența de detecție a *Aa* a prezentat diferențe între grupurile A și C ( $p = 0.048$ ) și între grupurile B și C ( $p = 0.048$ ), dar nu între grupurile A și B; în timp ce prezența *Tf* în grupurile A și B s-a dovedit a fi diferită de grupul C ( $p < 0.001$  în ambele cazuri), dar nu și între ele ( $p = 0.920$ ) (teste Mann-Whitney).

Un total de 69 de izolate bacteriene au fost identificate în culturile bacteriene (media – 1.5 izolate pe pacient). La reevaluarea la trei luni, numărul total de izolate bacteriene a fost redus considerabil. Cu toate acestea, a fost încă identificate un total 27 de tulpini. Nu a fost identificată rezistență la AMX înainte de tratament; totuși, după tratament, o tulpină de *Actinomyces israelii* (grup A) și o tulpină de *Anareroccocus prevotii* (grup C) s-au dovedit a fi rezistente. Această din ultimă tulpină a fost identificată la același pacient din grupul C și a fost



clasificată ca fiind sensibilă la antibiotice înainte de tratament, dar ulterior a devenit rezistentă atât la AMX, cât și la MTZ.

Rezistența la MTZ înainte de tratament a fost identificată în total la 13 tulpini bacteriene.

Rezistența la MTZ după tratament a fost găsită într-o singură tulpină de *Pi* (grup A) și o tulpină de *Anaerococcus prevotii* (grup C).

A existat o scădere statistic semnificativă a valorilor medii d-ROM din grupul C, comparativ cu media valorilor inițiale. De asemenea, au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește modificările în valorile d-ROM. Scăderea valorilor medii d-ROM în cadrul grupului C a fost semnificativ mai mare decât cele din grupurile A ( $p = 0,012$ ) și B ( $p = 0,025$ ); totuși, nu a existat nici o diferență între grupurile A și B ( $p = 0.525$ ).

## DISCUȚII

Din cate cunoaștem, acesta este primul studiu care investighează efectele clinice, microbiologice ale două regimuri diferite de terapie sistemică antibiotică, administrate adjuvant terapiei parodontale non-chirurgicale la pacienții cu parodontită. De asemenea, acest studiu a investigat, schimbările care au apărut asupra markerilor de stres oxidativ sistemic și rezistența la antibiotice a principalilor paro-patogeni. Spre deosebire de studiile recente care s-au axat doar pe schimbările parametrilor clinici vizând pungile parodontale moderate și profunde, studiul nostru a analizat de asemenea și media globală a adâncimilor pungilor parodontale, considerate aici ca fiind variabile principale de interes.

Cu privire la stres-ul oxidativ, datele din literatură atestă faptul că pacienții cu parodontită sunt mai susceptibili la un dezechilibru în procesele oxidativ-antioxidante comparativ cu subiecții sănătoși, iar terapia parodontală poate avea un efect benefic atât asupra parametrilor clinici, cât și asupra celor biochimici. Faptul că cele trei grupuri nu au fost omogene în ceea ce privește PPD și CAL la momentul inițial ar putea reprezenta, o posibilă limitare. Cu toate acestea, în analizarea modificărilor care au avut loc între cele două evaluări, s-a folosit metoda analizei de covariație, care ajustează valorile finale la valorile inițiale ale parametrilor. Totodată, faptul că o tulpină de *Anaerococcus prevotii* a fost identificată în cadrul aceluiaș pacient ca fiind sensibilă la antibiotice înainte de tratament și apoi a devenit rezistentă atât la AMX cât și la MTZ după 7 zile, sugerează că anumite tulpini pot obține rezistență bacteriană chiar în timpul terapiei sistemice cu antibiotice.

Din punct de vedere clinic, datele noastre microbiologice și cele de stres oxidativ sugerează că un regim antibiotic sistemic de 7 zile rămâne regimul de elecție ca adjuvant al SRP.

## CONCLUZII

1. Cu toate limitările acestui studiu, se poate concluziona că terapia parodontală non-chirurgicală administrată în combinație cu un regim de antibiotice de 7 zile s-a dovedit mai eficientă în *îmbunătățirea parametrilor clinici*, comparativ cu un regim antibiotic de 3 zile, la pacienții cu parodontită cronică severă.
2. La pacienții cu parodontită cronică, din punct de vedere al identificării principalelor bacterii parodonto-patogene (*Aa* și *Td*), s-a demonstrat o ameliorare superioară cu regimul antibiotic de 7 zile,
3. Regimul adjuvant de antibioterapie sistemică de 7 zile ameliorează valorile markerilor de stres oxidativ sistemic (scăderea d-ROM-urilor) la pacienții cu parodontită cronică.
4. Rezistența bacteriană a fost identificată în cadrul mai puținor tulpini bacteriene după tratamentul antibiotic administrat adjuvant la SRP, decât înaintea tratamentului.

## CONCLUZII GENERALE

1. Valorile detectabile ale CRP au rămas prezente în cadrul mai multor pacienți în grupul cu administrare *placebo* decât în grupul cu administrare de antibiotice
2. Valorile medii ale GSH au scăzut în ambele grupuri investigate
3. Indicele de sângerare a avut o scădere mai pronunțată în grupul test, sugerând că antibioticele adjuvante SRP au un impact mai mare în controlul inflamației.
4. La pacienții cărora li s-a administrat terapie parodontală combinată cu terapie adjuvantă cu antibiotice, statusul de stres oxidativ a scăzut de la un nivel foarte ridicat la unul mediu la distanța de 3 luni de la momentul tratamentului.
5. Reducerea nivelurilor de metaboliți reactivi la oxigen poate fi atribuită și ea utilizării complementare a antibioticelor la terapia parodontală non-chirurgicală.
6. Cu toate limitările acestui studiu, se poate concluziona că terapia parodontală non-chirurgicală administrată în combinație cu un regim de antibiotice de 7 zile s-a dovedit mai eficientă în *îmbunătățirea parametrilor clinici*, comparativ cu un regim antibiotic de 3 zile, la pacienții cu parodontită cronică severă.
7. La pacienții cu parodontită cronică, din punct de vedere al identificării principalelor bacterii parodonto-patogene (*Aa* și *Td*), s-a demonstrat o ameliorare superioară cu regimul antibiotic de 7 zile,
8. Regimul adjuvant de antibioterapie sistemică de 7 zile ameliorează valorile markerilor de stres oxidativ sistemic (scăderea d-ROM-urilor) la pacienții cu parodontită cronică.
9. Rezistența bacteriană a fost identificată în cadrul mai puținor tulpini bacteriene după tratamentul antibiotic administrat adjuvant la SRP, decât înaintea tratamentului.