

Periodontal Hastalıkların Yavaş Salım Yapan Sistemlerle Tedavisi

Gönen ÖZCAN*, Sibel Elif GÜLTEKİN*

Özet: Periodontal hastalık, genel olarak dişeti (gingivitis) ve dişi destekleyen dokuların (Periodontitis) spesifik hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Periodontal cep içerisinde bulunan mikrobiyal yapıdan gelişen mikroorganizmalar, periodontal hastalığa neden olmaktadır. Periodontitis de sistemik ve/veya lokal antibakteriyal tedavinin etkinliği gösterilmiştir. İstenilen düşük dozlarda olması ve yan etkilerin minimal düzeyde tutulması sebebiyle son yıllarda, hastalığın aktif bölgelerinde antibakteriyal ajanların lokal salımı yoluyla yavaş salım aygıtların kullanımı ilgi uyandırmaktadır. Mevcut derlemede, sistemlerin genel prensipleri özetlenmekle birlikte, periodontal hastalıkların tedavisinde, gelişmekte ve uygulanmakta olan bu sistemlerin klinik uygulamalara ait çalışmalarını da verilmiştir.

Geliş tarihi : 14.9.1992

Kabul tarihi : 10.7.1993

Anahtar Kelimeler : Periodontal hastalıklar, lokal tedavi, yavaş salım aygıtları

The Treatment of Periodontal Disease By Slow Releasing Devices

Summary: Periodontal disease is a term used to collectively designate several specific diseases of the gingiva (gingivitis) and of the tissues supporting the teeth (periodontitis). Organisms which grow in the microenvironment of periodontal pocket are convincingly implicated as the cause of the periodontal diseases. Therefore, systemic and/or local antibacterial therapy has been shown to be effective in periodontitis. In recent years, the use of slow releasing devices for the local delivery of antibacterial agents to the active site of the disease, has aroused much interest because of the low dosages required and minimal associated side effects. Present review has outlined the general principles of the systems and examples of systems approved for clinical use and being developed for the treatment of periodontal disease has been given.

Keywords : Periodontal disease, local therapy, slow releasing devices.

Giriş

Kontrollü salım yapan terapötik sistemler, spesifik anatomik bölgelere uzun zaman süresinde, daha önceden belirlenmiş miktarlardaki etken maddelerin salımı amacıyla geliştirilen sistemlerdir¹. Teröpatik ajanların salımıyla ilgili yeni metod ve formüllerin gelişimi farmakolojik araştırmaların geniş bir alanını ilgilendirdiğinden konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır^{2,3}.

Bu yeni formülasyonlara ya da ilaç salımı sistemlerine kontrollü, gecikmiş, uzatılmış, yavaş, devamlı veya hedefli salım gibi çeşitli isimler verilmektedir¹. Kontrollü salım, difüzyon kontrolü tahmin edilen oranlarda biyolojik olarak çözünebilir matriksler, mekanik ve ozmotik olarak ayarlanmış pompalar kullanılarak yapılmaktadır¹.

Sınıflandırma:

1981 yılında Langer ve Peppas kontrollü ilaç salımı yapan polimerik sistemleri şu şekilde sınıflandırmışlardır⁴.

- 1 - Diffüzyonla kontrollü sistem
 - a) Rezervuarlar (Membranlı sistemler)
 - b) Matriksler (Monolitik sistemler)
- 2 - Kimyasal olarak kontrollü sistemler
 - a) Biyolojik olarak aşınabilir sistemler (Bioerodible)
 - b) Polimer yapıya etken maddelerin bağlı olduğu sistem
- 3 - Şişme kontrollü salım sistemleri (osmotik kontrollü sistemler)
- 4 - Manyetik kontrollü salım sistemleri

(*) Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 06510 Emek - Ankara.

Rezervuar sistemler, iç kısımda etken maddenin bulunduğu çevresi polimer bir film tabakasıyla kaplanmış yapı arzeder, örneğin; dializ tüpleri gibi. Matriks sistemlerdeki etken madde akrilik rezinlerde olduğu gibi katı polimer yapı içerisinde salım gösterir. Biyolojik olarak aşınabilir sistemlerde ise polimer içerisinde etken madde düzgün bir şekilde salınırken, zamanla yapısında aşınma meydana gelir. Polimer yapıya etken maddenin bağlı olduğu sistemlerde, polimerin son halkasına kimyasal olarak bağlanan etken maddenin hidroliz veya enzimin parçalamasıyla salındığı gözlenir. Şişerek kontrol edilen sistemlerde ise, polimer yapı çözünme ortamı içinde şişerek etken maddenin salımına neden olur. Manyetik olarak kontrollü sistemlerde ise, etken madde ve manyetik boncuklar polimer içerisinde homojen bir şekilde dağılım gösterirken, dışta manyetik bir alan oluşturularak istenen bölgede etken madde salımı artırılır⁴.

Brook ve Van Nort 1984 yılında devamlı etken madde salımında kullanılan polimer sistemleri iki kısımda sınıflandırmışlardır⁵.

- 1 - Polimer içerisinde etken maddenin difüzyonuyla oluşturulan sistemler.
- 2 - Polimer matriks içerisinde bulunan etken maddenin ozmotik, kimyasal ve mekanik faktörler vasıtasıyla açığa çıkmasını sağlayan sistemler.

Bu araştırmacılar aygıtları rezervuarlar, monolitik veya membran difüzyon sistemleri olarak gruplandırmışlardır.

Hidrojel tipi monolitik sistemler, antibiyotiklerin ve florürün salımında kullanıldığı gibi antikor, anti-koagulanlar, enzimler ve antikanserijen ilaçların salımında da kullanıldığı 1984 yılında Graham ve Mc Neill tarafından bildirilmiştir⁶.

Devamlı salım sistemi olarak kullanılan başlıca iki polimer yapıdan bahsedilmektedir. Bunlar; Polihidroksietilmetakrilat ve etil vinil asetatın kopolimeridir. Her iki materyalin iltihabi olay yaratmadığı, ancak poliakrilamid ve polivinilpyrolidon gibi polimer maddelerin iltihabi olaylara neden olduğu gözlenmiştir⁷.

Kullanım Alanları ve Tarihçesi:

Genel klinik kullanımda uygulanan ilk kontrollü salım terapötik sistemlerle ilgili çalışmalar 1980'li yıllarda glakom tedavisindeki oküler sistem (ocuser) ve doğum kontrolünde uygulanan intrauterin sistemlerdir. (Progestasert)⁸. Oküler sistemle, standart lokal uygulamaya oranla daha az dozdaki ajanlarla aynı etkiyi sağladığı gözlenmiştir⁸. Doğal hormon olan progesteronun, doğum kontrol hapları gibi klasik uygulaması, gastrointestinal sistemden absorpsiyonundan sonra hızla inaktif metabolit şeklinde metabolize olduğundan dolayı pratik değildir⁹. Bu amaçla çevresi etilen vinilasetat membranlardan oluşan, silikon içerisinde progesteron içeren T şeklinde rezervuar sistemler kullanılmıştır. Sistem etkisini günde 65 µg progesteronu 1 yıl süreli direkt uterus içerisine salarak göstermiştir^{8,10}. Doğum kontrolüyle ilgili uzun süreli yavaş salım terapötik sistemlerle ilgili pek çok çalışma devam etmektedir¹¹.

Kontrollü salım terapötik sistemlerin diğer bir kullanım şekli ise transdermal salım sistemidir. Bu amaçla ilk uygulama 1980 Shaw tarafından bulantı ve kusmanın önlenmesi için skapolaminin salımı şeklinde yapılmıştır⁸.

Benzer diğer bir membran rezervuar transdermal salım sistemi ise anjinapektorisin tedavisinde ve önlenmesinde 24 saat süreyle nitrogliserin salımıyla ilgili olan sistemdir¹². Transdermal sistemin diğer bir başka uygulaması ise hipertansiyon tedavisinde 7 gün süreyle klonidin salımıyla ilgilidir¹³.

Transdermal salım sistemlerinin kullanımıyla oluşan kontakt dermatitis gibi lokal reaksiyonlar 1984 yılında Weber ve arkadaşları, 1985 yılında Fischer ve arkadaşları tarafından rapor edilmişse de, yan etkilerinin bu sistemlerde pek önemli bir boyuta ulaşmadığı bildirilmiştir^{14,15}.

Yine aynı yöntemle insülin salımı gösteren sistemlerle ilgili çalışmaların da özellikle son yıllarda güncelliğini koruduğu gözlenmiştir^{16,17}.

Dental Kullanımları:

Bu konuyla ilgili ilk aygıtlar Waitz ve arkadaşları tarafından 1963 yılında yapılmıştır¹⁸. Yavaş

salımlı sistemlerde taşıyıcı olarak pek çok madde kullanılmakla birlikte polimerlerin içerisinde genelde akrilik rezinler dikkati çekmektedir¹⁹. Bu konuda bazen polimerlerin kendilerinin de antimikrobiyal özellikte oldukları belirtilmektedir. Brierly ve arkadaşları tarafından 1981 yılında yapılan çalışmada Polisemikarbazidasın, 1983 yılında ise Gaffar ve arkadaşlarının kullandığı fosforik asidin perforalken esterinin bunlara örnek olduğu gösterilmiştir^{20,21}. Bu alandaki çalışmalar içerisinde membran ve kapsüller yapılar ile ozmotik mini pump sistemler de bulunmaktadır^{22,23}. Klorhekzidin dihidroklorit formunda kompozit rezinler ve cam iyonomer maddeler içerisinde taşındığında, özelliklerinde minimal değişmelerin olduğu gözlenmiştir²⁴. Halpern ve Karo 1981 yılında çürüğün önlenmesi amacıyla metakrilat orijinli flor içeren polimeri kontrollü salım sistem olarak kullanmışlardır. Bu çalışmada etil selüloz ve silikon polimer içerisine konulan sodyum florür, toksik olmayan ve tükürkte çözünmeyen bir madde olarak bilinmektedir²⁵.

Friedman tarafından sakızlar ve ortodontik apareyler salım sistemleri olarak kullanılırken²⁶, 1980 ve 1982 yıllarında Mirth ve arkadaşları flor salan sistemi molar dişler üzerine adapte etmişler^{27,28}. Yine Cowsar ve arkadaşları 1976 yılında hidrojenli flor salımı amacıyla taşıyıcı olarak kullanmışlardır²⁹.

Aljinat ölçü maddesi içerisinde uygulanan flor ve klorhekzidin de çürük insidansında azalmaya sebep olduğu gözlenmiş, her iki maddenin birlikte kullanılmasıyla daha farklı bir etkinin meydana gelmediği 1984 yılında Hattab'ın yapmış olduğu çalışmada açıklanmıştır³⁰. Yine buna benzer sonuçlar 1984'de Ripa ve arkadaşlarının flor jel içeren ölçü kaşıklarıyla uyguladığı araştırmada elde edilmiştir³¹.

Polimer yapıda taşıyıcı olmaksızın klorhekzidin ile doyurulmuş proteinlerin, o alandaki yumuşak doku iltihabı reaksiyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir³². Buna benzer şekilde klorhekzidin plastik ölçü maddesi içine konularak alınan ölçü işlemleri sırasında plak ve enfeksiyonda azalma gözlemlendiği bildirilmiştir³³.

Kontrollü salım tedavi sistemleri, özellikle periodontal hastalıkların tedavisinde, periodontal pato-

jenlerin baskılanmasında tetrasiklin ve metronidazol gibi pekçok sistemik kullanımı olan antibiyotiklere karşı iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Son yıllarda periodontal cep içerisinde antibiyotik ve antimikrobiyal ajanların taşıyıcı maddeler vasıtasıyla yerleştirilerek yapılan topikal uygulamalarıyla ilgili pekçok çalışmalar oluşturulmuştur^{35,36}.

Bu yaklaşım sayesinde, klinik kullanımı kolay olan ve etken maddenin yavaş ve devamlı salım sağlayan taşıyıcı sistemler kullanılarak minimal dozdaki antibiyotiğin maksimum etki yaratması mümkün olmuştur.

Periodontal kullanımda yavaş salımlı sistemler; Monolitik fibriller, akrilik stripler ve dializ tüpler şeklinde sıralayabiliriz³⁷. Bunların en yaygın örneği dializ tüpleri veya akrilik rezin stripler içerisinde yer alan antiseptik ve antibiyotiklerin gingival sulkus veya periodontal cep içerisine yerleştirilerek kullanılan tüplerdir³⁸. Bu konudaki ilk çalışmalar, Goodson ve arkadaşları tarafından 1979 yılında içi boş selüloz asetat fibriller % 20'lik tetrasiklin solüsyonuyla doldurularak kullanılmış, bu fibrilleri yerleştirdikten sonra 24 saat sonrası spiroketlerin eliminasyonunun sağlandığını ve 2 hafta süreyle etki gösterdiğini bulmuşlardır³⁹. Benzer yararlar detertraj işlemi yapılan ve tetrasiklin fibrillerin 1 aydan fazla süreyle uygulandığı⁴⁰ ve derin periodontal ceplerde % 20'lik klorhekzidin kullanılan fibrillerde kanamada azalma olduğu gözlenmiştir⁴¹. Bu konudaki ilk başarılı çalışma Goodson tarafından tetrasiklin içeren fibrillerin klinik olarak değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Bu çalışmada monolitik fibriller, % 25'lik tetrasiklin HCL % 75 etilenvinil asetatın kopolimerini içermiştir⁴². Yine aynı araştırmacı tarafından 1984 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise dıştaşı temizliği ile birlikte uygulanan tetrasiklinli fibriller yapının sadece dıştaşı temizliği ile yapılan tedaviden daha üstün olduğu ve tetrasiklinin subgingival florayı düzelttiği gösterilmiştir^{43,44}.

Düşük dozlarda etken madde ile yüklenmiş olan monolitik salım sistemlerinin ilk etken madde açığa çıkarımından sonra, diş tabakasının incelenerek pseudomembran şeklinde hareket etmekte olduğu

gözlenmiştir. Membran sistemlere oranla monolitik sistemlerin salım kinetiğinin travma haricinde düzenli bir grafi seyrettiği bulgulanmıştır. Ağız içi tedavide monolitik sistemlerin kullanımının en büyük dezavantajı, sistemin boşaltımını artıran inert materyallerin yüzdelerinin yüksek olmasıdır¹.

Monolitik tetrasiklin içeren fibriller lokalize juvenil periodontitisli hastalarda Hemofilus actinomyces-temcomitansı elimine etmede ya da baskılamada etkisiz bulunmuştur⁴⁵. Bu tip periodontitislerde, cerrahi işlem ve sistematik antibiyotik uygulama hala geçerli tedavi şekli olarak bilinmektedir^{45,46}. 1983 yılında Khoo ve Newman, 4 hafta süreyle haftada bir uygulanan oral hijyen eğitiminin yanısıra % 0.05'lik metronidazol içeren akrilik rezin striplerin subgingival flora üzerine etkilerini araştırmışlardır. Metronidazolün % 0.2'lik klorheksidine oranla daha fazla sayıdaki spiroketleri azalttığı ancak klorheksidinin hareketli mikroorganizmalara karşı daha fazla etkili olduğunu göstermişlerdir⁴⁷.

Yüksek dozdaki % 40'lık metronidazolün düşük dozdaki % 0.5'lik metronidazole oranla SBI (Sulcus Bleeding Index - Dişeti Oluğu Kanama İndeksi) değerinde daha fazla azalmaya neden olduğu 1984 yılında Newman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir⁴⁸. Yine benzer faydaların aynı yıl Addy ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada akrilik stripler içerisinde uygulanan % 40'lık tetrasiklinle de elde edildiği belirtilmiştir⁴⁹. Hassan ve Addy 1984 yılında metronidazol striplerin tetrasiklin striplerden daha fazla oranlarda subgingival flora patojenlerini, dişeti cebi sıvı akışını ve kanama indeks skorlarını azalttığını rapor etmişlerdir⁵⁰.

Polimer yapı olarak etilselüloz ve polietilen glikolün eriyik olarak da klorheksidin ve etanolün kullanıldığı döküm film apareylerinin, yavaş salım özellikleri olduğu Friedman ve Golomb tarafından 1982 yılında gösterilmiştir²⁶.

Son yıllarda bu konuyla ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada ise 1988 yılında Addy ve Newcombe tarafından periodontal hastalığın tedavisinde akrilik rezin sistemler içerisine konulan klorheksidin, metronidazol ve tetrasiklinin periodontal cep içerisindeki salımı değerlendirmesiyle oluşturul-

muştur. Çalışmada kök yüzeyi düzleştirilenle hiçbir tedavi uygulanmayan bölgeler 3 aylık bir süre içerisinde karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak uygulanan 4 tedavi şeklinin klinik parametrelerde önemli düzelmelere neden olduğu gösterilmekle birlikte, en önemli ve uzun süreli etkinliğin metronidazol ve kök düzeltilmesi uygulanan gruplarda elde edildiği saptanmıştır⁵¹.

Devamlı salım sistemlerinin birkaç gün lokal, yüksek konsantrasyonlarda salımı amacıyla sistemin cepten uzaklaştırılmaması için biyolojik olarak çözünebilir, devamlı salım sistemleri kullanılmaktadır¹. Bunlar koakzil fibrillerde olduğu gibi⁵² biodegradable mikrokapsüller şeklinde de uygulanmaktadır⁵³. Fibrillere oranla mikrokapsüller tiplerin tercih edilme sebebi ise 10 günlük sürede mikrokapsüller yapıdaki tetrasiklinin daha çoğunun açığa çıkarılmasına bağlanmıştır (Fibrillerde % 50)⁵³. Bu tür kontrollü salım sisteminin birden açığa çıkma olasılığı sonucu iyileşme prosesinde gecikme görülmektedir¹.

Ayrıca günümüzde pek çok araştırmacı domuz dermisinden saflaştırılarak pepsinle çözülmüş Atelokollegenini incelemişler, sonuçta immobil farmakolojik olarak aktif olan bu maddelerin enzim ve ilaçların istenilen yöreye taşınmasında uygun birer yapı arzettiğini bulgulamışlardır⁵⁴.

1989 yılında Minaba ve arkadaşları tarafından kolagen film yapıyla tesbit edilmiş (atekollogen) olan tetrasiklinin klinik etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 4. ve 7. haftalarda klinik parametrelerde azalma ve periodontal cep içerisindeki total bakteri sayısında özellikle hareketli ve spiroketlerin sayısında zamanla azalmaya meyil olduğu tesbit edilmiştir⁵⁵. Yavaş salım sistemleri konusundaki en son çalışmalardan birisi ise Higashi ve arkadaşlarının 1990 yılında PT-OI isimli metakrilat asit kopolimer ve hidroksipropil selülozdan oluşan film apareyi içerisindeki ofloksazin (OFLX) salımıyla ilgili in vitro uygulamadır. Toksik olmayan ilgili preparatın tek uygulamadan sonra 1 hafta kadar cep içerisinde etkili konsantrasyona ulaştığını saptamışlardır. Operatörler 1 haftalık uygulamayla OFLX konsantrasyonunun uzun süreli etkili düzeyde kalacağını öne sürmüşlerdir⁵⁶. 1992 yılında PT-OI sistem içerisinde yine ofloksazin

salımıyla yapılan klinik çalışmada klinik parametrelerde, kontrol grubuna oranla önemli miktarlarda azalma olduğu ve ayrıca hiçbir yan etkinin gözlenmediği bildirilmiştir⁵⁷.

Periodontolojide Kullanılan Yavaş Salımlı Aygıtların Avantaj ve Dezavantajları:

Periodontal hastalığın tedavisinde mekanik tedaviye yardımcı olarak endike olduğu durumlarda başvuru kemoterapötik ajanlar genellikle sistemik olarak uygulanmaktadır^{58,59}. Araştırmacılar, özellikle lokal periodontal problemlerin çözülmesinde bu kemoteropatik ajanların bilinen yan etkilerinin eliminasyonu amacıyla yavaş salım yapan yapılar içerisinde kullanımlarının, ilgili preparatlar için avantaj sağlayacağı görüşündedirler^{36,49,51}. Hastalıklı alandaki patojenlerin baskılanması belirtilen sistemle daha kısa sürede ve ilaç kullanımında hastanın bağımlılığı minimuma indirilerek sağlatılabildiği rapor edilmiştir¹.

Özellikle oral hijyeni tam olarak sağlayamama mental ve fiziksel özürü kişilerle ortodontik apaney kullanan hastalarda kullanımı rahat ve uygundur. Ayrıca tetrasiklin salım sistemi, klasik periodontal tedavilere ek olarak uygulandığında yararlı bulunmuştur¹.

Yukarıda sayılan avantajların yanısıra taşıyıcı maddenin manipasyonu ve ilaç salımının kontrolü ile etkili ilaç konsantrasyonunun devamlılığı gibi çözülmesi gereken bazı sorunlar da mevcuttur⁶⁰.

Ayrıca etilen vinil asetat, polimetil metakrilat ve etil selüloz gibi çözülmeyen polimerlerin, bölgeden uzaklaştırılması ve bu sırada lokal mekanik bir iritasyonun olasılıkları da birer dezavantaj oluşturmaktadır¹.

Lokal olarak yerleştirilen yavaş salımlı sistemler, hastanın becerisine bağlı olmaksızın cep içerisine uzun sürede, aktif dozlarda ilaç alımında bir avantaj sağlamaktadır. Bu şekilde devamlı salım yapan sistemlerin, hastalıktan etkilenmiş ceplerin lokalize tedavisinde iyi bir çözüm oluşturabileceği görüşüne varılmıştır³⁷.

Kaynaklar

1. Mirth, D. B., "Controlled-release Therapeutic Systems: Technology Applicable to the Treatment of Oral Disease", *Adv. Dent. Res.*, 1 (1), 119-130, 1987.
2. Langer, R., Lund, D., Leong, K., Folkman, G., "Controlled-release of Macromolecules: Biological Studies", *G. Cont. Rel.*, 2, 331-341, 1985.
3. Thombre, A. G., Himmelstein, K. J., "Modelling of Drug Release Kinetics from a Laminated Device Having an Erodible Drug Reservoir", *Biomaterials.*, 5, 250-254, 1984.
4. Langer, R. S., Pappas, N. A., "Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems", *Biomaterials.*, 2, 201-204, 1981.
5. Brook, I. M., Van Noort, R., "Controlled Delivery of Drugs", *Brit. Dent. J.*, 157, 11-15, 1984.
6. Graham, N. B., Mc Neill, M. E., "Hydrogels for Controlled Drug Delivery", *Biomaterials*, 5, 27-36, 1984.
7. Langer, R., Brem, H., Tapper, D., "Biocompatibility of Polymeric Delivery Systems for Macromolecules", *J. Biomedical Materials Res.*, 15, 267-277, 1981.
8. Shaw, J. E., "Drug Delivery Systems", *Ann. Repts. Med. Chem.*, 302-315, 1980.
9. Murad, F., Haynes, R. C. Jr., "Estrogens and Progestins", In; *Goodman's and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6 thed., Gilman, A. G., Goodman, L. S., Gilman, A., (eds), Mac Millan Publishing co. New York, 1420-1447, 1980.
10. Chandrasekaran, S. K., Benson, H., Urguhart, J., "Methods to Achieve Controlled Drug Delivery. The Biomedical Engineering Approach", In: *Sustained and Controlled Release Systems*, Robinson, J. R., (ed), Marcel Dekker Inc, New York, 557-593, 1978.
11. Nash, H. A., "Controlled Release Systems for Contraception", In: *Medical Applications of Controlled Release, vol 2, Applications and Evaluations*, Langer, R. S. and Wise D. L., (eds), Boca Raton, FL: CRC Press, 35-64, 1984.
12. Cleary, G. W., "Transdermal Controlled Release Systems", In: *Medical Applications of Controlled Release, Vol 1, Classes of Systems*, Langer, R. S., Wise, D. L., (eds), Boca Raton, FL: CRC, 203-251, 1984.
13. Shaw, J. E., "Transdermal Dosage Forms", *Methods, Enzymol.*, 112, 448-461, 1985.
14. Weber, M. A., Drayer, J. I. M., Mc Mahon, F. G., Hamburger, R., Shah, A. R., Kirk, L. N., "Transdermal

- Administration of Clonidine for Treatment of High BP", *Arch. Intern. Med.*, 144, 1211-1213, 1984.
15. Fischer, R. G., Tyler, M., "Severe Contact Dermatitis Due to Nitroglycerin Patches", *South. Med. J.*, 78, 1523-1524, 1985.
 16. Brown, L., Siemer, L., Munoz, C., Langer, R., "Controlled Release of Insulin From Polymer Matrixes. In Vitro Kinetics", *Diabetes*, 35, 684-691, 1986.
 17. Brown, L., Munoz, C., Siemer, L., Edelman, E., Langer, R., "Controlled Release of Insulin From Polymer Matrices. Control of Diabetes in Rats", *Diabetes*, 35, 692-697, 1986.
 18. Waitz, J. A., Olszewski, B. J., Thompson, P. E., "Dialysis Studies in Rats on Long-acting Antimalarial", In: Newman, H. N. (ed.) *J. Clin. Periodontol.*, 13, 965-974, 1986.
 19. Thaw, M., Addy, M., Handley, R., "The Effects of Drug and Water Incorporation Upon Some Physical Properties of Cold Cured Acrylic", *J. Biomed. Mater. Res.*, 15, 29-36, 1981.
 20. Brierly, J. A., Donaruma, G., Lockwood, S., Mercogliang, R., Kitoh, S., Warner, R. S., De Pinto, J. V., Edzwald, J. K., "Polythiosemicarbazides as Antimicrobial Polymers", In: Newman, H. N. (ed.), *J. Clin. Periodontol.*, 13, 965-974, 1986.
 21. Gaffar, A., Coleman, E., Niles, H., Gibbons, R., "A Non-antibacterial Approach to Reduce Colonisation of Plaque Microflora Teeth", *J. Dent. Res.*, 62, 692-(abst), 1983.
 22. Eckenhoff, B., Yum, S. I., "The Osmotic Pump: Novel Research Tool for Optimising Drug Regimens", *Biomaterials*, 2, 89-97, 1981.
 23. Zaffaroni, A., "Applications of Polymers in Rate-controlled Drug Delivery". In: *Modes of Applications of antiplaque Chemicals*, Newman, N. N., *J. Clin. Periodontol.* 13, 965-974, 1986.
 24. Jedrychowski, J. R., Caputo, A. A., Kerper, S., "Antibacterial and Mechanical Properties of Restorative Materials Combined With Chlorhexidines", *J. Oral Rehabilitation*, 10, 373-381, 1983.
 25. Halpern, B. D., Karo, W., "Polymer Developments in Organic Dental Materials", In: Newman, H. N., (ed.), *J. Clin. Periodontol.*, 13, 965-974, 1986.
 26. Friedman, M., Golomb, G., "New Sustained Release Dosage Form of Chlorhexidine for Dental Use. 1. Development and Kinetics of Release", *J. Periodontal Res.*, 17, 323-328, 1982.
 27. Mirth, D. B., "The use of Controlled and Sustained Release Agents in Dentistry: A Review of Applications for the Control of Dental Caries", *Pharmacology and Therapeutics in Dentistry.*, 5, 59-67, 1980.
 28. Mirth, D. B., Sheen, R. J., Emilson, C. G., "Clinical Evaluation of an Intraoral Device for the Controlled Release of Flouride", *J. Am. Dent. Ass.*, 105, 791-797, 1982.
 29. Cowsar, D. R., Tarwater, O. R., Tanquary, A. C., "Controlled Release of Flouride from Hydrogels for Dental Applications", In: Newman, H. N., (ed.), *J. Clin. Periodontol.* 13, 965-974, 1986.
 30. Hattap, F., "Effect of Topical Application of Alginate Containing Flouride and Chlorhexidine on Dental Caries in Rats", *Caries Research*, 18, 367-374, 1984.
 31. Ripa, L. W., Leske, G. S., Sparato, A., Varma, A., "Effect of Prior Tooth Cleaning on Bi-annual Professional Acidulated Phosphate Flouride Gel-tray Treatments", *Caries Research*, 18, 457-464, 1984.
 32. Heyden, G., Widmalon, S. E., Arwill, T., Hedegard, B., "The Effects of Chlorhexidine on the Oral Mucosa in Patients With Partial or Complete Dentures", *Swedish Dental Journal.*, 64, 239-246, 1971.
 33. Bergström, J., Holmberg, B., "The Effects of Chlorhexidine Emulsion on Plaque. An Intraindividual Study of Local Applications", *Swedish Dental J.*, 66, 461-465, 1973.
 34. Addy, M., Rawls, L., Newman, H. N., Conventry, I. F., "The Development of an in Vitro Evaluation of Acrylic Strips and Dialysis Tubin for Local Drug Delivery", *J. Periodontol.*, 53, 693-699, 1982.
 35. Soskolne, A., Golomb, G., Freidman, M., Sela, M. N., "New Sustained Release Dosage Form of Chlorhexidine for Dental use. II. Use in Periodontal Therapy"-*J. Periodontol Res.*, 18, 330-336, 1983.
 26. Goodson, J. M., Offenbacher, S., Farr, D. H., Hogan, P. E., "Periodontal Treatment by Local Drug Delivery", *J. Periodontol.*, 56, 265-272, 1985.
 37. Van Der Quderaa, F. J., Cummins, D., "Delivery Systems for Agents in Supra and Sub-gingival Plaque Control", *J. Dent. Res.*, 68 (special issue), 1617-1623, 1989.
 38. Newman, H. N., "Modes of Application of Anti-plaque Chemicals", *J. Clin. Periodontol.*, 13, 965-974, 1986.
 39. Goodson, J. M., Haffaje, A., Socransky, S. S., "Periodontal Therapy by Local Drug Delivery of Tetracycline", *J. Clin. Periodontol.*, 6, 83-92, 1979.

40. Lindhe, J., Hejil, L., Goodson, J. M., Socransky, S. S., "Local Tetracycline Delivery Using Hollow Fibre Devices in Periodontal Therapy", *J. Clin. Periodontol.*, 6, 141-149, 1979.
41. Convery, J., Newman, H. N., "Experimental Use of Slow Release Device Employing Chlorhexidine Gluconate in Areas of Acute Periodontal Inflammation", *J. Clin. Periodontol.*, 9, 129-133, 1982.
42. Goodson, J. M., Holborow, R. L., Dunham, S., "Monolithic Tetracycline Containing Fibers for Controlled Delivery to Periodontal Pockets", *J. Periodontol.*, 54 (10), 575-579, 1983.
43. Goodson, G. M., Dunham, S., Hogan, P., "Darkfield Microbiological Responses in a Four-quadrant Study of Periodontal Therapy", *J. Dent. Res.*, 63, 268 (abstract), 1984.
44. Goodson, J. M., Hogan, P., Dunham, S., "Clinical Responses in A Four-quadrant Study of Periodontal Therapy", *J. Dent. Res.*, 63, 268 (abstract), 1984.
45. Mandell, R. L., Tripodi, L. S., Sevitt, E., Goodson, J. M., Socransky, S. S., "The Effect of Treatment on Actinobacillus Actinomycetemcomitans in Localized Juvenile Periodontitis", *J. Periodontol.*, 57, 94-99, 1986.
46. Zambon, J. J., Christersson, L. A., Genco, R. J. "Diagnosis and Treatment of Localized Juvenile Periodontitis", *J. Am. Dent. Assoc.*, 113, 295-299, 1986.
47. Khoo, G. G. L., Newman, H. N., "Subgingival Plaque Control by Simplified Oral Hygiene Regime Plus Local Chlorhexidine or Metronidazole", *J. Periodontal Res.*, 18, 607-619, 1983.
48. Newman, H. N., Yeung, F. I. S., Wan Yusof, W. Z. A. B., Addy, M., "Slow release Metronidazole and Simplified Mechanical Oral Hygiene Regime in the Control of Chronic Periodontitis", *J. Clin. Periodontol.*, 11, 576-582, 1984.
49. Addy, M., Langeroudi, M., "Comparison of the Immediate Effects on the Subgingival Microflora of Acrylic Strips Containing 40 % Chlorhexidine, Metronidazole or Tetracycline", *J. Clin. Periodontol.*, 2, 379-386, 1984.
50. Hassan, H. Addy, M., "Metronidazole and Tetracycline Acrylic Strips Placed into Periodontal Pockets", *J. Dent. Res.*, 63, 267 (abstract), 1984.
51. Addy, M., Hassan, M., Moran, J., Newcombe, R., "Use of Antimicrobial Containing Acrylic Strips in the Treatment of Chronic Periodontal Disease", *J. Periodontol.*, 59 (9), 557-564, 1988.
52. Dunn, R. L., Gibson, W., Perkins, B. H., Goodson, J. M., Laufe, L. E., "Fibrous Delivery System for Antimicrobial Agents", In: *Polymeric Materials in Medication*, Gebelein, C. G., Carraher, C. E., (eds), Plenum Publishing, New York, 47-48, 1985.
53. Tice, T. R., Rowe, C. E., Gilley, R. M., Setterstrom, J. A., Mirth, D. B., "Development of Microcapsulated Antibiotic for Topical Administration", In: Mirth, D. B. (ed.), *Adv. Dent. Res.*, 1 (1), 109-118, 1987.
54. Shimizu, Y., Teramatsu, T., "Composites of Biopolymer and Synthetic Polymer", In: Minabe, M., Uematsu, A., Nishijima, K., et al (eds), *J. Periodontol.*, 60 (2), 113-118, 1989.
55. Minabe, M., Uematsu, A., Nishijima, K., Tomomatsu, E., et al., "Application of a Local Drug Delivery System to Periodontal Therapy: 1 - Development of Collagen Preparations With Immobilized Tetracycline", *J. Periodontol.*, 60 (2), 113-118, 1989.
56. Higashi, K., Morisaki, K., Hayashi, S., et al., "Local Ofloxacin Delivery Using a Controlled Release Insert (PT-01) in Human Periodontal Pocket", *J. Periodontal Res.*, 25, 1-5, 1990.
57. Yamagami, H., Takamori, A., Sakamoto, T., Okada, H., "Intrapocket Chemotherapy in Adult Periodontitis Using a New Controlled Release Insert Containing Ofloxacin (PT-01)", *J. Periodontol.*, 63, 2-6, 1992.
58. Listgarten, M. A., Lindhe, J., Hellden, L. B., "The Effect of Tetracycline and/or Scaling on Human Periodontal Disease: Clinical, Microbiological and Histological Observations", *J. Clin. Periodontol.*, 5, 246-271, 1978.
59. Ciancio, S. G., Genco, R. J., "The Use of Antibiotics in Periodontal Disease", *Int. J. Periodontics. Restorative Dent.*, 3 (6), 54-71, 1983.
60. Slots, J., Rams, T. E., "Antibiotics in Periodontal Therapy: Advantages and Disadvantages", *J. Clin. Periodontol.*, 17, 479-493, 1990.

Hepimiz bataklıktayız, fakat bazılarımız yıldızlara bakıyor.

Oscar Wilde