T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ )

# AGRESİF PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE EK OLARAK Nd:YAG LAZERİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

AMEEN AL-TİTİ

DANIŞMAN
PROF.DR. ASLAN Y. GÖKBUGET

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2011

## TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Periodontoloji Programında Dt.Ameen Al-Titi tarafından hazırlanan "Agressif Periodontitisli Hastalarda Başlangıç Tedavisine Ek Olarak Nd:YAG Lazerin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

26 / 12 / 2011

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı) İmzası

1.Prof.Dr.Aslan Y. GÖKBUGET (Danışman-İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

2.Prof.Dr.Ahmet EFEOĞLU (İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

3.Prof.Dr.Güven KÜLEKÇİ (İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri A.D. Mikrobiyoloji Bilim Dalı)

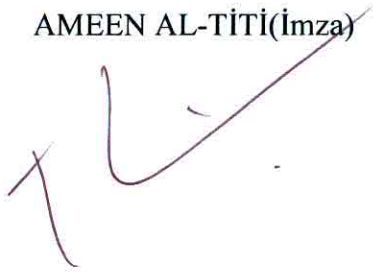
4.Prof.Dr.Serdar ÇİNTAN (İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

5.Prof.Dr.Leyla KURU (Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

# BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

AMEEN AL-TİTİ(İmza)



# İTHAF

İçinde yaşamayıp, hep içimde yaşattığım ülkeme ithaf ediyorum.

# TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanması sırasında ve tüm eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim danışmanım ve sayın hocam **Prof. Dr. Aslan GÖKBUGET'e;**

Doktora eğitimim boyunca ve tez aşamasındaki katkılarından dolayı **Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN'a;**

Tezime katkılarından dolayı tez izleme komitesindeki hocalarım **Prof. Dr. Ahmet EFEOĞLU ve Prof. Bahar KURU'ya;**

Doktora eğitimim boyunca katkılarından dolayı **Prof. Dr. Özen TUNCER, Prof. Dr. Utku ONAN, Prof. Dr. Hasan MERİÇ, Prof. Dr. Gülden IŞIK, Prof. Dr. Erhan FIRATLI, Prof. Dr. Korkud DEMİREL ve Prof. Dr. Funda YALÇIN'a;**

Doktora çalışmamda katkılarından dolayı **Prof.Dr. Güven KÜLEKÇİ'ye**

Doktora çalışmamda katkılarından dolayı **Prof.Dr. Evin ADEMOĞLU'na**

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımı ve desteğinden dolayı **Araş.Gör.Dr. Nursen TOPÇUOĞLU'na, Araş.Gör. Sevda TANRIKULU'na**

Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım **Dr. Aslı YETGİNYAZAR, Dr. Derya ERBİL, Dt. Orhan ABŞİV, Dt.Aslı KOÇAK ve Dt.Gmaze Zeynep ADEM SİYLİ' ye**

Benim bu kalabalık ve yoğun dünya ile başedebilmemi sağlayan, en gerçeklerle yanımda olan **AİLEME;**

Sonsuz desteği ve sevgisi ile hep yanımda olan **EŞİME;**

Bölümde hep bana yardımcı olan desteklerini esirgemeyen çalışma **ARKADAŞLARIMA; HEMŞİRE ve ÇALIŞANLARIMIZA**

teşekkür ederim…

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 11261

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR ..... V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... XİV
ABSTRACT ..... XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Periodontitis ..... 3
2.1.1. Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) ..... 8
2.1.2. Porphyromonas gingivalis (Pg) ..... 9
2.1.3. Tannerella forsythia (Tf) ..... 10
2.1.4. Treponema denticola (Td) ..... 11
2.2. Periodontitis Patogenezi ..... 11
2.3. Periodontal Dokuların Ekstraselüler Matriksinin Yıkımında Proteolitik Enzimlerin Rolü ..... 14
2.3.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP) ..... 15
2.3.1.1. MMP-1, TIMP-1 ..... 18
2.3.2. Sitokinler ..... 20
2.3.2.1. Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü ..... 21
2.3.2.2. İnterlökin-1 (IL-1) ..... 22
2.3.2.3. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) ..... 25
2.3.3. C-reaktif protein (CRP) ..... 26
2.4. Agresif Periodontitis ..... 28
2.4.1. Generalize Agresif Periodontitis: ..... 29
2.4.1.1. GAP Tedavisi ..... 30

2.4.1.2. Agresif Periodontitisli Bireylerin tedavisindeki Metronidazol+Amoksisilin Kombinasyonuyla İlgili Çalışmalar ....33
2.5. Lazer ....37
2.5.1. Lazer Işıklarının Özellikleri ....39
2.5.2. Lazer Uygulama Parametreleri ....40
2.5.3. Dişhekimliğinde ve Tıpta Kullanılan Lazerlerin Tipi (Tablo 2-1) ....42
2.5.4. Lazerin Çeşitleri ve Özellikleri ....44
2.5.4.1. $CO_2$ Lazer ( Carbon Dioxide) ....44
2.5.4.2. Er:YAG Lazer ( Erbium-doped: Yttrium, Aluminum and Garnet) ....44
2.5.4.3. Diode Lazer ....45
2.5.4.4. Argon lazer ....45
2.5.4.5. Alexandrite Lazer ....46
2.5.4.6. Excimer lazer ....46
2.5.4.7. Nd:YAG Lazer (Neodymium-doped:Yttrium, Aluminum and Garnet) ....46
2.5.5. Periodontolojide Nd:YAG lazer ....47
2.6. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi ....50
2.7. ParoCheck ....51
2.7.1. ParoCheck 10 DNA Çipinin Açıklaması ....51
2.7.2. 532 nm (Yeşil Florosan) Dalgaboyundaki Sinyaller ....52
2.7.2.1. Yazılma-Okunma Kontrolü ....52
2.7.2.2. Hibridizasyon Kontrolü ....52
2.7.2.3. Oryantasyon Kontrolü ....52
2.7.3. 635nm (Kırmızı Florasan) Dalga Boyundaki Sinyaller ....52
2.7.3.1. Içsel PCR Kontrolü ....52
2.7.3.2. Bakterinin Saptanması ....52
2.7.3.3. Bakteriler İçin Ölçüm Noktalarının Talimati ....52
2.7.3.4. Çip Kontrollerindeki Otomatize Analiz ....53
3. GEREÇ VE YÖNTEM ....54
3.1. Hasta Seçimi ....54
3.2. Klinik Ölçümler ....55
3.2.1. Plak indeksi ....56
3.2.2. Gingival indeks ....56
3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği ....56

3.2.4. Klinik Ataşman Seviyesi ..... 57
3.3. Tedavi Planı ..... 57
3.4. DOS Örneklerinin Toplanması ..... 58
3.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analiz İçin Hazırlanması ..... 59
3.4.2. Dişeti Oluğu Sıvısında CRP, TNF-α, IL-1β, MMP-8 ve TIMP-1 Düzeylerinin Ölçümü ..... 59
3.4.3. Mikrobiyolojik Örneklerin Değerlendirilmesi ..... 60
3.4.3.1. Örneklerin alınması ..... 60
3.4.3.2. Örneklerin hazırlanması ..... 60
3.4.3.3. PCR ..... 60
3.4.3.4. Hibridizasyon ..... 61
3.4.3.5. Değerlendirme ..... 62
3.5. İstatistiksel Analizler ..... 65
4. BULGULAR ..... 67
4.1. Demografik Veriler ..... 67
4.2. Gruplara Göre Klinik Parametrelerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması ..... 68
4.3. Gruplara Göre Biyokimya Test Sonuçlarının Karşılaştırılması ..... 75
4.4. Lazer Grubu Klinik Parametrelerinin Sonuçlarının Karşılaştırması ..... 81
4.5. Lazer Grubu Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırmaları ..... 86
4.6. Antibiyotik Grubu Klinik Parametrelerinin Sonuçlarınını Karşılaştırması ..... 89
4.7. Antibiyotik Grubu Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırmaları ..... 94
4.8. Mikrobiyolojik Sonuçlarının Genel İncelenmesi ..... 97
4.9. Gruplara göre Mikrobiyoloji Sonuçlarının İncelenmesi ..... 98
5. TARTIŞMA ..... 104
5.1. Tedavi Yönteminin Tartışması ..... 104
5.2. Klinik Bulguların Tartışması ..... 110
5.3. Biyokimyasal Bulguların Tartışması ..... 113
5.4. Mikrobiyolojik Bulguların Tartışması ..... 117
6. SONUÇLAR ..... 121
7. KAYNAKLAR ..... 122
ETİK KURUL KARARI ..... 138
ÖZGEÇMİŞ ..... 139

# TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Dişhekimlğinde ve tıpta kullanılan lazerlerin tipi ve dalga boyları: [31] ..... 43
Tablo 3-1 PCR prosedürü ..... 60
Tablo4-1: Demografik Veriler ..... 67
Tablo 4-2: Gruplara göre plak indeksi ve gingival indeks sonuçlarının karşılaştırılması ..... 68
Tablo 4-3: Gruplara göre KAS, SCD ve MOB sonuçlarının karşılaştırılması ..... 71
Tablo 4-4: Gruplara göre biyokimya test sonuçlarının karşılaştırılması ..... 75
Tablo 4-5: Lazer grubu plak indeksi aylar arası karşılaştırma ..... 81
Tablo 4-6: Lazer grubu gingival indeks aylar arası karşılaştırma ..... 82
Tablo 4-7: Lazer grubu KAS aylar arası karşılaştırma ..... 83
Tablo 4-8: Lazer grubu SCD aylar arası karşılaştırma ..... 84
Tablo 4-9: Lazer grubu MOB aylar arası karşılaştırma ..... 85
Tablo 4-10: Lazer grubu MMP-1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 86
Tablo 4-11: Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 86
Tablo 4-12: Lazer grubu TNF (pg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 87
Tablo 4-13: Lazer grubu IL-1 (pg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 88
Tablo 4-14: Lazer grubu CRP (mg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 88
Tablo 4-15: Antibiyotik grubu plak ındeksi aylar arası karşılaştırma ..... 89
Tablo 4-16: Antibiyotik grubu gingival indeks aylar arası karşılaştırma ..... 90
Tablo 4-17: Antibiyotik grubu KAS aylar arası karşılaştırma ..... 91
Tablo 4-18: Antibiyotik grubu SCD aylar arası karşılaştırma ..... 92
Tablo 4-19: Antibiyotik grubu MOB aylar arası karşılaştırma ..... 93
Tablo 4-20: Antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 94
Tablo 4-21: Antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 94
Tablo 4-22: Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 95
Tablo 4-23: Antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 96
Tablo 4-24: Antibiyotik grubu CRP (mg/mL) aylar arası karşılaştırma ..... 96
Tablo 4-25: Mikrobiyoloji sonuçlarının genel incelenmesi ..... 97
Tablo 4-26: Aa bakterisine ilişkin değerlendirmeler ..... 98
Tablo4-27: Tf bakterisine ilişkin değerlendirmeler ..... 99

Tablo4-28: Td bakterisine ilişkin değerlendirmeler ..... 101
Tablo4-29: Pg bakterisine ilişkin değerlendirmeler..... 102
Tablo 5-1 Gereç ve yöntem olarak çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmaların özeti ..... 109

# ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Mikrobiyal kompleksler içindeki ve farklı komplekslerin aralarındaki ilişki [169] ..... 7
Şekil 2-2: Periodontal Hastalık Patogenezi [120] ..... 14
Şekil 2-3: MMP' nin yıkım mekanizması [54] ..... 17
Şekil 2-4: Lazere ilişkin Bohr Atom Modeli ..... 38
Şekil 2-5: Lazerin Genel Çalışma Prensepi ..... 38
Şekil 2-6 ParoCheck sisteminin prosedürü ..... 53
Şekil 2-7 DNA çipinin hazırlanması ..... 53
Şekil 3-1 Hibridizasyon ve yıkama adımları ..... 61
Şekil 3-2 CheckScanner ..... 62
Şekil 3-3 Yazıcıya yerleştirilmiş ParoCheck 10 çipleri. ..... 62
Şekil 3-4: Parochek Sisteminin Sonuç Örneği ..... 64
Şekil 3-5: Araştırma Planı ..... 64
Şekil 4-1: Gruplara göre plak indeksi sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 69
Şekil 4-2: Gruplara göre gingival indeksi sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 70
Şekil 4-3: Gruplara göre KAS sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 72
Şekil 4-4: Gruplara göre SCD sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 73
Şekil 4-5: Gruplara göre MOB sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 74
Şekil 4-6: Gruplara göre MMP-1(ng/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 76
Şekil 4-7: Gruplara göre TIMP-1(ng/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 77
Şekil 4-8: Gruplara göre TNF(pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 78
Şekil 4-9: Gruplara göre IL-1B β (pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 79
Şekil 4-10: Gruplara göre CRP (pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği ..... 80
Şekil 4-11: Aa aylara arası karşılaştırma ..... 99
Şekil 4-12: Tf aylar arası karşılaştırma ..... 100
Şekil 4-13: Td aylar arası karşılaştırma ..... 102
Şekil 4-14: Pg aylar arası karşılaştırma ..... 103

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Aa: Aggregatibacter actinomycetemcomitans

ANUG: Akut Nekrotizan Ülseratif Gingivitis

CRP: C-reaktif Protein

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısında

ECM: Extracellular Matrix

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FMS: Tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi

Fn: Fusobacterium nucleatum

GAP: Generalize Agresif Periodontitis

Gİ: Gingival İndeks

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KAD: Klinik Ataşman Düzeyi

LAP: Lokalize Agresif Periodontitis

MOB: Mobilite

MCP: Monocyte Chemotactic Protein

MMP: Matriks Metalloproteinaz

Nd:YAG: Neodymium-doped:Yttrium, Aluminum and Garnet

Pg: Porphyromonas gingivalis

PGE2: Prostaglandin E2

Pİ: Plak İndeksi

Pi: Prevotella intermedia

PMN: Polimorfonükler Nötrofiller

SCD: Sondalanabilir Cep Derinliği

SRP: Scaling and Root Planing

Td : Treponema denticola

Tf: Tannerella forsythia

TIMP: Tissue İnhibitor of Matrix Metalloproteinase

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

# ÖZET

AL-TİTİ A, Agresif periodontitisli hastalarda başlangıç tedavisine ek olarak Nd:YAG laserin etkinliğinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul 2011.

Çalışmanın amacı agresif periodontitise sahip bireylerde geleneksel başlangıç tedavi yöntemlerine ek olarak antibiyotik ve Nd:YAG lazeri klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak karşılaştırarak incelemektir. Çalışmamızda İ.Ü Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran agresif periodontitisli 26 hastadan, birinci gruba periodontal başlangıç tedavisi ve antibiyoterapi (Amoksisilin+metronidazol) ikinci gruba başlangıç tedavisi ve Nd:Yag lazer (1064 nm dalga boyu, 2W, 20Hz, VSP mod, 300μm fiber ucu ile) uygulanmıştır. Tedavi öncesi (başlangıçta) ve sonrası 1. ve 3. aylarda grupların plak indeksi, gingival indeks, sondalanabilir cep derinliği , klinik ataşman düzeyi ve mobilite ölçülmüştür. Başlangıçta, klinik ölçümlerden 1 hafta sonra, 1. ve 3. aylarda ise hemen ölçümler sonrasında plak örnekleri ile birlikte dişeti oluğ sıvısı örnekleri de toplanmıştır. Plak örneklerinde Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola ve Tannerella forsythia Parocheck yöntemiyle incelenmiştir. Plak ve dişeti oluğu sıvısı örnekleri önceden belirlenmiş olan en derin dört bölgeden toplanmıştır. Dişeti oluğu sıvısında ise CRP, IL-1β, TNF-a, MMP-1 ve TIMP-1 seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Çalışmanın bulgularına göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde klinik iyileşme tespit edilmiştir. Plak indeksi ve gingival indeks her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3. aylarda anlamlı derecde azalmıştır, iki grup arasındaki değerlendirmede ise anlamlı derecede fark bulunmamıştır. Sondalanabilir cep derinliği her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3. aylarda anlamlı düzeyde sığlaşma görülmüştür, fakat 1. ve 3. aylardaki azalma antibiyotik grubunda daha anlamlı bulunmuştur. Her iki grupta klinik ataşman düzeyinde anlamlı düzeyde kazanç görülmüştür, gruplar arasında ise antibiyotik grubun 3. ay değerleri lazer grubuna göre daha anlamlı düzeyde kazanç sağlanmıştır. Dişeti oluk sıvısında her iki grupta da tedavi sonrası total MMP-1,CRP, IL-1β ve TNF-a seviyeleri anlamlı düzeyde azalma gözlenmemiştir . TIMP-1 konsantrasyon değerleri ise lazer grubunda 3. ayda anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,05$). Mikrobiyolojik bulgulara göre Porphyromonas gingivalis her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür. Treponema denticola antibiyotik grubunda başlangıca göre 3.ayda anlamlı derecede azalmıştır, lazer grubunda ise anlamlı değişim bulunmamıştır. Tannerella forsythia sayılarında antibiyotik grubunda orta düzeyde anlamlı artış görülmüştür. Aggregatibacter actinomycetemcomitans ise her iki grupta anlamlı değişim görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler : Agresif periodontitis, Nd:YAG lazer, Periodontal patojenler, Amoksisilin, Metronidazol.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:11261

## ABSTRACT

AL-TİTİ A, The Effects of The Nd: YAG Laser in Addition to Conventional Periodontal Therapy in The Treatment of Patients With Aggressive Periodontitis. Istanbul University, Institute of Health Science, Periodontology. Phd Thesis. Istanbul. 2011

The aim of this study is to investigate the clinical , microbiyological and biochemical outcomes of antibiotics and Nd:YAG laser in addition to conventional therapy during periodontal treatment. This clinical study involves 26 healthy patients suffering from generalized aggressive periodontitis assigned to two treatment groups: 1. group supra- and sub-gingival scaling with root planing (SRP) with antimicrobial drugs (combination of metronidazol and amoxicillin). 2. group SRP with application of 1064 wavelength Nd:YAG laser treatment ( 300 micron fiber and 2W, 20Hz, 25 seconds for each side). Clinical data were recorded at all teeth present in dentition, plaque index, gingival index, probing depth and clinical attachment level were measured before sampling at baseline and after sampling at first and 3rd months. Plaque samples were collected from four preselected teeth by pooling and gingival crevicular fluid samples from deepest sites at baseline, 1 month and 3 months after treatment. Plaque samples were analysed to dection Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia by Parocheck technique. At all time points gingival crevicular fluid samples were collected to evaluate the amounts of CRP, IL-1β, TNF-a, MMP-1 and TIMP-1.

According to the findings of the study in both groups were statistically significant clinical improvement was found. Plaque index and gingival index in both groups from baseline in 1st and 3rd months was significantly decreased. Probing depth in first and third months compared with baseline in both groups showed significant reduction, but the reduction were more significantly in the first and third months of antibiotic group. Clinical attachment level gain was significantly in both groups, assessment of the values between the groups clinical attachment level gain in the third month in the antibiotic group, in comparison with laser group was more significantly. There was not any significant difference in the total amount of MMP-1, CRP, IL-1β and TNF-a between groups. TIMP-1 concentration values increased significantly in the 3. month in the laser group. According to the microbiological findings there was significant reduction in amount of Porphyromonas gingivalis in both of the groups. The amount of Treponema denticola in antibiotic group decreased significantly in 3rd month, while no significant change in the laser group were found. Antibiotic group showed a significant moderate increase in numbers of Tannerella forsythia in comparison with laser group. There was no significant change was observed in both groups in amount of Aggregatibacter actinomycetemcomitans.

Key Words: Generalized aggressive periodontitis, Nd:YAG Laser, periodontal pathogens, Amoxicillin, Metronidazole.
The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 11261

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Agresif periodontitis; heterojen hastalıklar grubuna giren, erken başlangıç zamanı ve periodontal yıkım paterninde farklı karakteristik özellikler gösteren bir periodontal hastalıktır [26]. Hastalığın ilerlemesinde patojenik bakteriler primer etyolojik ajanlar olarak bilinse de kişilerin genetik ve çevresel risk faktörleri de çok önemli bir unsurdur. Agresif periodontitis vakalarında aileden gelen bir veya birden fazla genin hastalıktan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [3]. Agresif periodontal hastalıklar, belirli patojenik faktörlerle birlikte ortaya çıkan, enflamatuvar özellikte, genç ya da yetişkinliğin erken dönemlerinde görülen, lokalize veya generalize alveoler kemik kaybıyla karakterizedir [3].

1999 yılında *Amerikan Periodontoloji Akademisi* tarafından yapılmış olan sınıflamaya göre periodontal hastalıklar yalnızca dişetini ilgilendiren durumlar ile daha derin destek dokuları etkileyen periodontitisler olmak üzere gruplandırılmıştır [8]. Periodontitisler ise kronik, agresif, nekrotizan ülseratif ve sistemik hastalıkların ağız içi belirtileri olarak gözlenen periodontitisler olarak dört ana başlık altında yer almıştır. Puberte öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilen agresif periodontitisler kendi içerisinde de lezyonların dağılımına göre ikiye ayrılmıştır:

1. Lokalize Agresif periodontitis, enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, 1. molar ve/veya kesici dişlerde lokalize, 1 tanesi birinci molar diş olmak üzere en az 2 daimi dişte ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır.

2. Generalize Agresif periodontitis, enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, 1. molar ve kesici dişler ile birlikte en az 3 daimi dişi etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır.

Generalize agresif periodontitiste tedavi amacı mikrobiyal etyolojik faktörlerle risk faktörlerinin elimine edilerek, hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve tekrarlamasının engellenmesidir. Sistemik faktörler, immun bozukluklar ve mikrobiyal flora nedeniyle agresif periodontitis, periodontal hastalıklar içinde tedavisi ve kontrol altına alınması daha güç olan hastalık grubunu oluşturur [8]. Periodontal hastalıkların tedavisinde periodontal başlangıç tedavisinin vazgeçilmez bir yeri vardır. Özellikle iyi plak kontrolü sağlandığı durumlarda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri ile başarılı sonuçlar elde edildiği ve elde edilen iyi halin uzun süreler

korunabildiği bilinmektedir [144]. Ancak başarıyla uygulanmış tedaviye rağmen özellikle derin ceplerin bulunduğu bölgelerde subgingival plağın kalabilmesi, mikroorganizmaların dentin tübülleri ve el aletleri ile yeteri kadar ulaşılamayan furkasyon bölgelerine yerleşmeleri, bazı patojenlerin yumuşak dokuya invaze olabilmeleri gibi nedenlerle her zaman istenilen yanıt alınamayabilir [1,27]. İşte bu durumlarda mekanik periodontal tedavinin çeşitli antimikrobiyal ajanlar ile desteklenmesi gerekebilir. Periodontal hastalıkların karışık mikrobiyal etyolojiye sahip olduğu düşünüldüğünde ise; birden fazla antibiyotik birlikte kullanılarak spektrum genişletilmeye çalışılmıştır. Bu antibiyotik kombinasyonlarından özellikle metronidazol-amoksisilin kombinasyonu kıymetli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Pek çok araştırma periodontal tedaviye destek olarak metronidazol+amoksisilin kullanımının oldukça iyi sonuçlar vaat ettiğine dair veri sunmaktadır [142,192,193,200].

1989 yılında Myers ve ark. [115] Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanılabileceğini belirtmiş ve bundan sonra lazer periodontolojide kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde Nd:YAG lazeri yumuşak doku ensizyonu ve eksizyonu ile başlangıç tedavisi uygulamalarında dezenfeksiyon, granülasyon ve cep içi epitelinin uzaklaştırılması amacı ile kullanılabilmektedir [115].

Çalışmamızın amacı geleneksel başlangıç tedavisinin yöntemlerine ek olarak Nd:YAG lazer tedavisinin faydasının klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir. Çalışmamız agresif periodontitisli iki hasta grubundan oluşmaktadır. Birinci gruba periodontal başlangıç tedavisi ve antibiyoterapi ikinci gruba başlangıç tedavisi ve Nd:YAG lazer uygulanması planlanmıştır. Amaç; tedavi etkinliği kanıtlanmış başlangıç tedavisi ve antibiyoterapi protokolü ile sistemik antibiyotik sistemik toksiste etkisini kaldırarak başlangıç tedavisine ek olarak Nd:YAG lazerin tedavi etkinliğini karşılaştırarak incelenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Periodontitis

Dişi çevreleyen ve destekleyen dokular (dişeti, periodontal ligament, alveoler kemik ve sement), periodonsiyum adlı üniteyi oluşturmaktadır Periodontal dokuların temel görevi, fonksiyonel gereksinimleri karşılayarak dişleri ağızda tutmaktır [26].
Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen alveol kemiği, periodontal ligament ve sement dokusunun yıkımıyla karakterize, patojen mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki kompleks ilişkilere bağlı olarak gelişen enflamatuvar hastalıklardır [4,48]. Periodontitis; Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan sınıflandırmada, kronik periodontitis , agresif periodontitis ve sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen periodontitis olarak sınıflara ayrılmıstır[8].

Periodontitisin primer klinik özellikleri; klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival enflamasyondur. Ayrıca dişetlerinde büyüme ya da çekilmeler, artmış mobilite, kanama, malpozisyonlar ve son aşamada diş kaybı olması diğer klinik belirtiler arasında sayılabilir.

Periodontitiste histopatolojik olarak birleşim epitelinin mine-sement birleşiminin apikaline göçü ile periodontal cep oluşumu, alveoler kemik kaybı, birleşim epiteli ve cep epitelinde polimorfonükleer lökositlerin sayısında artış ve plazma hücreleri, lenfosit ve makrofajlardan oluşan yoğun enflamatuvar infiltratın oluşumu gözlenir.

Periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde primer etiyolojik ajan olarak kabul edilen, mikrobiyal dental plakta 700'den fazla farklı türde mikroorganizma bulunduğu bildirilmiştir [123].

Miller tarafından ortaya atılan "non-spesifik plak hipotezi" ne göre dental plak içerisinde bulunan tüm mikroorganizmaların eşit şekilde periodontal hastalığa sebep olabildiği ve periodontitisin dental plak ve eklenti miktarının artısı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [60]. Bu hipoteze göre vücut az miktardaki plaktan salınan zararlı ürünlere karşı koyabilmekte, plak miktarı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan zararlı ürünler arttıkça vücut savunması yetersiz kalmakta ve periodontal hastalık gelişmektedir. Ancak, yapılan klinik gözlemler bu sonuçları doğrulamamıştır. Öncelikle ağzında diştaşı ve mikrobiyal dental plak yoğunluğu fazla olan bazı bireylerde gingivitisin periodontitise dönüşmediği gözlenmiştir. Ayrıca, periodontitis teşhisi konulmuş bireylerde periodontal hastalığın şiddeti ağzın her yerinde aynı değildir; bazı

bölgelerde şiddetli ataşman kaybı gözlenirken, bazı bölgeler hastalıktan etkilenmeyebilir. Bu bulgular, mikrobiyal dental plağın değişik patojenik potansiyelleri olabileceğini düşündürmüştür. Walter Loesche 1976 yılında "spesifik plak hipotezi"ni ortaya atmıştır [106]. Bu hipotezde plağın patojenitesinin içinde bulunan birtakım spesifik mikroorganizmaların varlığına ve bunların virülans faktörlerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür [71,169]. Löe ve ark. (1986) [105], ağız hijyeni alışkanlığı bulunmayan ve benzer miktarda plak ve diş tası bulunduran 14-46 yasları arası Sri Lankalı erkekleri 15 yıl boyunca takip etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda hastalığın sabit bir hızda ilerlemediği, %8'lik bir grupta yılda 0,1-1 mm ataşman kaybı olduğu gözlenmiş ve hastalığın hızlı ilerlediği grup olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, %81'inin yılda yaklaşık olarak 0,05-0,5 mm ataşman kaybı gösterdiği görülmüş ve bu grup da hastalığın orta hızda ilerlediği grup olarak tanımlanmıştır. Kalan %11'lik bir kısmın ise yılda sadece ortalama 0,05-0,09 mm ataşman kaybı gösterdiği saptanmış ve hastalığın ilerlemediği grup olarak belirlenmiştir. Bu farklılıklarda genetik yatkınlıkların önemli rol oynadığı düşünülmektedir [105].

Dental plağın gelişimi üç safhada incelenmektedir; dental pelikılın oluşması plak oluşumunun ilk safhasını oluşturmaktadır. Temizlendikten hemen sonra ağız içindeki tüm yapılar, tükürük kökenli glikoprotein içerikli pelikıl ile kaplanmaya başlar. Yumuşak dokular sürekli alttan gelen yeni dokularla yenilendikleri ve yüzey kısımları döküldüğü için, bakteriler yoğun bir kolonizasyon gösteremezler. Fakat diş yüzeylerinde böyle bir yenilenme söz konusu olmadığı için pelikıl bakterilerin tutunacağı ve mikrobiyal dental plağı oluşturmak üzere çoğalacakları bir yapı görevi görmektedir. İkinci aşama bakterilerin diş yüzeyinde kolonize olmaya başladıkları "başlangıç kolonizasyonu" sürecidir [26]. Birkaç saat içinde bakteriler dental pelikıl içinde belirir. Bunlar genellikle *Actinomyces viscosus, Streptococcus sangius* gibi gram-pozitif, fakültatif bakterilerdir. Zamanla bakterilerin sayı ve çeşitleri artar ve bir biyofilm haline gelirler. Biyofilm diş yüzeyinde polisakkarit bir matriks içerisinde, pek çok bakterinin birlikte bulunduğu ve yaşadığı yapı olarak tarif edilebilir. Bu biyofilmde başlangıçta gram-pozitif aerob bir flora baskınken zamanla gram-negatif anaerob bir flora üstünlük kazanır. Plak gelişiminin son safhasını ise "sekonder kolonizasyon" ve plak olgunlaşması oluşturur. İkincil yığılımı oluşturan türler pelikıl yüzeyine tutunamayan ancak pelikılda bulunan diğer bakterilere tutunabilen *Porphyromonas*

*gingivalis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia* gibi türlerdir. Bakterilerin bu şekilde birbirine tutunmasına "koagregasyon" ismi verilmiştir [26].

Bir bakterinin hastalığa neden olmasına imkân sağlayan özelliklerine "virulans faktörleri" denilmektedir. Bu özellikler bakterinin yığılmasını, konağa girişini, yayılmasını, konaktan kaçışını ve bakterinin konak dokularında direkt ve endirekt olarak hasar oluşturabilmesini sağlar. Bakterilerin periodontal hastalık oluşturabilmesi için, ilgili dokuda kolonize olabilmeli ve yeterli süre burada kalmaları gerekmektedir. Subgingival alanın bakteriyel kolonizasyonunda bakterilerin uygun yüzey veya yüzeylere yapışabilmesi, çoğalabilmesi, yaşamını sürdürebilmeleri için diğer bakteri türleri ile yarışabilmesinin önemli olduğu ve konak savunma sisteminden kendisini koruyabilmesi gerektiği belirtilmştir [167]. Bakterilerin subgingival alanda kolonize olabilmeleri için öncelikle diş yüzeyine, sulkuler ve/veya cep epiteline ya da epitele yapışan diğer bakterilerin yüzeylerine yapışma özelliğine sahip olması gerekmektedir [167]. Subgingival bakteri türlerinin yüzeylerindeki, fimbriya [29,30] veya hücreyle ilişkili protein gibi spesifik adhezyon moleküllerinin, diğer yüzeylerde bulunan bir veya daha fazla reseptöre yapışmayı sağladığı saptanmıştır. Ayrıca gram negatif bakterilerin yüzey yapılarındaki eksternal uzantılar, kapsüler materyal, endotoksik lipopolisakkarit ve membran vezikülleri de yapışmada yardımcı unsurlardır [29,30]. Bakterilerin kolonizasyonu sürdürebilmesi için yapışmaları sonrası çoğalması gerekmektedir ve periodontal cep ve/veya sulkus alanı uygun sıcaklıkta, nemde ve pH'da olduğundan, yeterli besin kaynağı bulunduğundan bakteriler için uygun ortamdır [163].

Subgingival alandaki bakteriler arasında birbirlerini olumlu ve olumsuz yönde etkileyen ilişkiler bulunmaktadır. Örneğin bir bakteri türünün diğer bazı türler için büyüme faktörü üreterek ve bakteriyel yapışmayı kolaylaştırarak sinerjistik etki gösterebileceği bildirilmiştir [56]. Bununla birlikte bazı bakteriyel türlerin gerekli besin maddelerini kullanmada ve ilgili bölgeye yapışmada rekabete girerek veya bazı ürünlerin aracılığıyla diğer türün büyümesini sınırlayarak ve engelleyerek antagonistik etkileşimlerde de bulunabileceği gösterilmiştir [167].

Konak savunma sistemlerinden kendilerini koruyabilme yetenekleri patojen bakteriler için diğer bir virulans faktördür. Subgingival alandaki patojen bakterilerin sınırlı sayıda kalmasında ve doku yıkımı oluşturmasını engellemede, konak savunma sistemi oldukça önemlidir [155]. Salya dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı, çiğneme ve konuşma gibi mekanik etkiler bakterilerin uzaklaştırılmasında rol oynayabilen

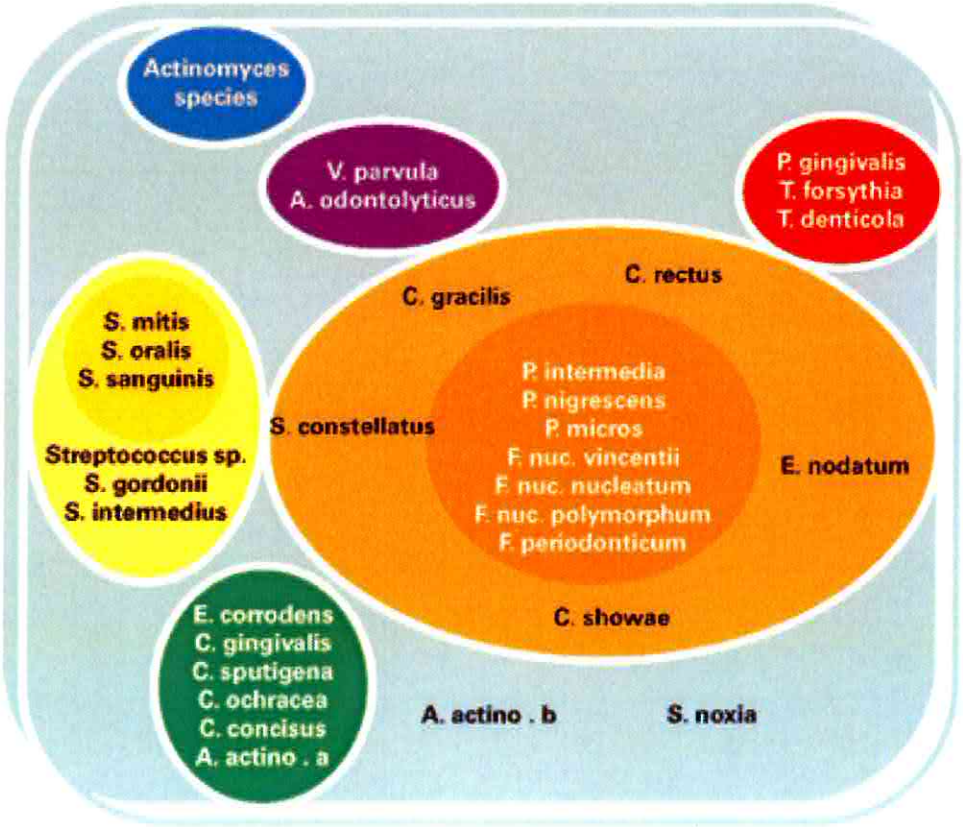
mekanizmalardır. Salya ve DOS spesifik antikorlar, glikoproteinler, müsinler ve prolinden zengin proteinlerin bakterilerin konak hücrelere yapışmasını engellediği bilinmektedir [55]. Epitelyal deskuamasyon, epitel hücrelerine yapışan patojen bakterilerin eliminasyonunda etkilidir. Subgingival alandaki polimorfonükler nötrofiller (PMN), lökositler, fagositoz kapasiteleri ve lizozomal enzimleriyle, spesifik antikorlar ise bakteri yapışmasını engelleyerek ve bakteriyi fagositoza hazır hale getirerek antibakteriyel etki gösterirler. Ancak periopatojen olarak kabul edilen bazı bakterilerin bu gibi savunma sistemlerine karşıt mekanizmalar geliştirdiği saptanmıştır [167].

Periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli determinant olarak kabul edilen bakteriyel invazyonun gerçekleşmesi için öncelikle bakterilerin uygun yüzeye yapışmaları gerekmektedir. Bu amaçla bazal membrana ve alttaki bazı makromoleküllere yapışan bakterilerin daha derin doku invazyonu için hareket edebilme (motilite) özelliğine sahip olmaları gerekir [167]. Periodontal hastalık patogenezinde invazyon birkaç değişik yolla gözlenebilir. Birincisi, epitelin ve bağ dokusunun intersellüler matriksinin yıkımı, aktif motilite ve dokuda bakterilerin fagositozu ve öldürülmesi gibi konak savunma sistemlerini engelleyebilecek bazı özelliklerin bulunmasını gerektiren, Akut nekrotizan ülseratif gingivitis'te (ANUG) görülen massif invazyondur. İkincisi, vücudun diğer bölgelerinde mukozal patojenler için sık rastlanan bir mekanizmadır ve epitel hücreleri içinde çoğalmayı gerektiren epitelyal hücre invazyonudur [167].

Subgingival alandaki bakterilerin lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki ürünleri, konak savunma hücrelerini etkileyerek ve proteaz gibi enzimlerle de intersellüler matriksin makromolekülleri yıkarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir [12]. Bazı kültür çalışmalarında ise endotoksin gibi bazı bakteriyel ürünlerin bazı savunma hücrelerinden interlökin- 1β (IL-1β), tumor nekrotizan faktör (TNF-α) ve prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$) gibi mediyatörlerin salınmasına neden olduğu belirtilmiştir. Bu gibi mediyatörlerin doku yıkımında ve direkt ve/veya endirekt kemik rezorbsiyonunda aktif rol aldıkları bilinmektedir [164,52,84].

Aktif periodontal doku yıkımının olduğu alanlarda *Aa, Pi, Pg, Td* ve diğer spiroketler gibi bakterilerin yüksek oranda izole edilmesi, bu bakterilerin periodontopatojenler olabileceğini desteklemektedir [139;154]. Socransky ve ark. tarafından 1998'de gerçekleştirilen çalışmada [169] 13 000'den fazla subgingival plak örneği içinde 40 subgingival mikroorganizma checkerboard DNA-DNA hibridizasyon

tekniği kullanılarak periodontal mikroorganizmaların oluşturdukları komplekslerin (şekil 2-1) belirlenmesi amacıyla incelenmiştir. Farklı komplekslerin mikroorganizma içeriğinin mikroorganizmaların birarada bulunma sıklığıyla ilişkili olduğu fikrinden yola çıkılmıştır. Subgingival plağın erken dönem yerleşenleri komplekslerden bağımsız ya da sarı veya mor kompleksler içinde bulunmuştur. Plak içinde ikincil olarak yerleşen mikroorganizmalar ise yeşil, turuncu veya kırmızı kompleksler içinde yer almıştır [169]. Bu kompleksler içinde turuncu kompleks *P. intermedia, P. nigrescense, P. micra, Fn, C. rectus, E. nodatum, C. showae*'yi içerir. Turuncu kompleks periodontal hastalığın erken dönemlerinde görülen patojenlerle kırmızı kompleks patojenleri arasında köprü vazifesi görür. Kırmızı kompleks ise periodontal hastalığın klinik değişkenleriyle olan yakın ilişkisi dolayısıyla mikrobiyolojik çalışmalarda özel bir alan bulmuştur.




**Şekil 2-1: Mikrobiyal kompleksler içindeki ve farklı komplekslerin aralarındaki ilişki [169]**

### 2.1.1. Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)

*Aa* gram(-), hareketsiz, sporsuz, sakkarolitik (şekeri parçalayan), kapnofilik ($CO_2$'ye ihtiyaç duyması), 0,5-1,0 µm. çapında, kenarları hafif düzensiz, dışbükey, parlak şekilde görülen kanlı agar besiyerinde yüzeye sıkı şekilde tutunmuş merkezde yıldız seklinde kolonize olan mikroorganizmadır [206].

İnce yüzey uzantıları ve amorf yüzey materyalleri aracılığıyla komşu hücrelere bağlanabilmekte ve bukkal epitel hücrelerine kolonize olabilmektedir. *Aa*'ın virülans faktörleri endotoksin (lipopolisakkarit), lökotoksin, fimbria (pili), kollejenaz, fibroblast inhibe eden faktör, tripsin bezeriproteolitik enzimlerdir. Dış membranda çevre ortama salınan lipopolisakkarit yapısında ve proteineköz lökotoksik kabarcıklar içermekte ve karbonhidrat yapısındaki yüzey kapsülleri ise bakterinin hangi serotipte olduğunu belirlemektedir. *Aa*'ın dış membrandaki lipopolisakkaritin "O" yan zincirindeki yüzey polisakkaritlerinin lokalizasyonuna göre 6 farklı serotipi (serotip a-f) bulunmaktadır [110]. *Aa*'ın tüm serotiplerinde hücre yüzeylerinden salınan 64 kDa ağırlığında antijenik GroEL proteini (heat shock protein) üretilir. GroEL proteininin osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir[95]. Düşük seviyedeki GroEL proteini (0,4-1,0 Jg/mL) epitel hücre proliferasyonunu indüklerken, yüksek seviyelerde sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [64] . *Aa*'ın diğer bakteri türleriyle etkileşimleri hakkında sınırlı veriler bulunmasına rağmen, *Streptococcus sanguis* ve *Stretococcus mitis* gibi mikroorganizmaların bu bakteriye karşı inhibitör etkisi olduğu saptanmıştır [80;81]. *Aa*'ın yüksek oranda olduğu alanlarda inhibitör mikroorganizmaların bulunmadığı, sınırlı sayıda bulunduğ alanlarda ise bir çok inhibitör mikroorganizmaların olduğu bildirilmiştir [80]. Bu gibi inhibitör mikroorganizmalar diğer patojen bakterilerin oluşturacağı enfeksiyonun engellemesinde etkilidir [161]. Zambon ve ark. periodontitisli hastalardan izole edilen Aa'ın yaklaşık %50'sinden fazlasının lökotoksin üretebildiğini göstermiştir. Lökotoksinin PMN lökositleri ve monositleri etkilemesine rağmen lenfositleri, eritrositleri ve diğer bazı konak hücrelerini etkilemediği öne sürülmüştür [59,206]. Ancak Simpson ve ark. [157] olgun T ve B lenfositleri öldürdüğünü, Rabie ve ark. [134] ise immün hücreleri öldürmeden baskıladığını rapor etmiştir. Ayrıca in vitro olarak ürettikleri bazı non-toksik ürünlerinin de PMN lökosit kemotaksisini engelleyebileceği bildirilmiştir. *Aa*'ın serum bakterisidal aktivitesine dirençli olduğu ve makrofajları öldürerek ortamda uzun

süre canlı kalmasını sağlayabilen oldukça potent endotoksini olduğu da gösterilmiştir [94].

### 2.1.2. Porphyromonas gingivalis (Pg)

Önceden *Bacteroides gingivalis* olarak adlandırılan *Pg* gram (-), sporsuz, hareketsiz, asakkarolitik, zorunlu anaerob, kanlı agar besiyerinde kahverengiden siyaha kadar giden renkte koloni oluşturan, kokobasil şeklinde mikroorganizmadır. *Pg*'in virülans faktörleri; kapsül, endotoksin (lipopolisakkarit), fimbria (pili), tripsin benzeri enzim, sistein-benzeri proteinaz (gingipain) ve diger enzimlerdir (kollajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A ve fosfataz) [93,204]. *Pg*'in fimbriası kronik ve agresif periodontitisli hastalarda gözlenen yüksek serum IgA ve IgG (baskın olarak IgG3) antikor cevabı ile yüksek antijeniteye sahiptir. Antijenik özelliklerine göre 5 *Pg* fimbrial tipi (tip I-V) tanımlanmıştır [205]. *Pg* gibi bütün siyah pigmente Bacteroides türleri morfolojik, fonksiyonel ve kimyasal olarak farklı yapılarda pili veya fimriyalara sahiptirler. Bu yapıların siyah pigmente bacteroides türlerin bukkal ve sulkuler epitel hücrelerine ve mevcut plaktaki gram pozitif bakterilere yapışmada rol oynadığı göstermiştir [37]. Ayrıca yüzey yapılarında pililerden farklı olarak yapışmadaki rolleri tam bilinmeyen uzun fibriller, kapsüller, lipopolisakkarit ve dış membranla ilişkili veziküllerin de bulunduğu saptanmıştır. Bununla birlikte konak savunma sistemlerinden salya, serum ve deskuamasyon bakterinin epitele yapışmasını inhibe ederken diğer gram pozitif bakterilere yapışmalarında etkisizdirler [162]. Siyah pigmente bacteroides enfeksiyonlarında bakteriyel sinerjizmin önemi bilinmektedir. Örneğin siyah pigmente bacteroides türlerin saf kültürlerinin deney hayvanlarına subkütanöz uygulanması sonrası enfeksiyöz bir lezyonun gelişmediği, bazı streptokoklar ve gram pozitif fakültatif çomaklar gibi bakteri türleri ile birlikte uygulandığında enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir [176]. Ayrıca siyah pigmente bacteroides türlerinin ürettikleri lökotoksin PMN lokositlerin kemotaksis cevabını inhibe etmektedir [176]. *Pg*'in gingipain adı verilen tripsin-benzeri proteaz sahip oldugu rapor edilmiştir. Bu proteaz konak proteinlerini denatüre ederek immün cevabı değiştirebildigi bildirilmiştir [128]. Tripsin-benzeri proteazlar olarak da bilinen gingipainler aslında bir grup serin proteazları içerirler. Bu proteazlar bakterinin gösterdiği proteolitik etkinin %85'ini oluştururlar [128]. Interlökin-6 (IL-6) kemik-rezorbe edici ajanların varlığında osteoblastlar

tarafından salgılanan bir sitokindir. Aynı sitokin hüce kültür sistemlerinde osteoklast oluşumunu da indükler. Oral epitel hücrelerinin *Pg* ile karşılaşmaları IL-6 salgılanmasını uyarır. Bakteri ayrıca periferik kan mononüklear hücrelerden monosit kemotaksis protein-1 (MCP-1) ve interlökin-8 (IL-8) salgılanmasını etkiler [128]. Bakteri ayrıca endotel hücrelerinden salgılanan MCP-1 ve IL-8' in yıkımına yolaçar [128]. *Pg* proteinazlarının periodontal bağ dokusunun majör komponentlerinden tip I ve tip IV kollajeni, ayrıca ekstraselüler matriks proteinlerini yıktığı gösterilmiştir. *Pg* konak hücrelerinden fibroblastlar lökositler ve makrofajlar tarafından salgılanan ve ekstraselüler matriks makromoleküllerinden kollajen, fibronektin ve laminini yıkma yeteneğine sahip olan pek çok matriks metalloproteinaz (MMP)'ın ortaya çıkışını sağlar. Bu enzimlerin doku inhibitörleri (*tissue inhibitors of metalloproteinase*) (TIMP) ise ileride daha ayrıntılı şekilde bahsedileceği gibi MMP'lerin aktif bölgelerine kovalent olmayan bağlarla bağlanırlar ve bağ dokusunun hücresiz matriksinin yıkımı ve yeniden yapımı arasında denge unsuru olurlar [143]. MMP'ler gelişen periodontal cep içine bakteri girişine yanıt olarak üretilirler. Artan bakteri sayısı ve bunların metabolik son ürünlerine karşı kontrol dışı bir doku yanıtı gelişir ve inflamasyon artar. *Pg* in periodontitis gelişim aşamasında TIMP-1'i etkisiz hale getirdiği ve tip I kollajenin yıkımında rol aldığı gösterilmiştir [176]. Bakteri ayrıca MMP-2 ve MMP-9 üretimini de indükler [143].

### 2.1.3. Tannerella forsythia (Tf)

Önceleri *Bacteroides forsythus* günümüzde ise *Tf* olarak adlandırılan ve gram (-), anaerobik, fusiform sekilli mikroorganizmalardır [179]. *Tf*'nın virülans faktörleri; kapsül, endotoksin (lipopolisakkarit),vtripsin-benzeri proteinaz, apoptotizisi indükleyen faktör, BspA proteini ve betalaktam enzimidir.

Socransky ve ark. tarafından tanımlanan kırmızı kompleksin [169] üçüncü üyesi olan *Tf* ilk kez Tanner tarafından tanımlanmıştır [181]. Tanner ve ark. bakteriyi gram negatif anaerobik fusiform özellikleriyle *Bacteroides forsythus* olarak tanımlamışlardır. Bakteri aktif periodontitisli bölgelerden *Pg* ile birlikte izole edilmiştir. Erişkinlerde ve çocuklarda subgingival plak örneklerinden, tükrük örneklerinden izole edilmiştir. *Tf* periodontal doku yıkımıyla ilişkili olan enzimatik peptidaz aktivitesine sahiptir. Asakkarolitik bir mikroorganizma olmakla birlikte in vitro ortamda çeşitli glikozidazlar ürettiği gösterilmiştir. *Tf* dişeti fibroblastlarından IL-6 ve TNF-α üretimini artıran

lipoproteinler üretir. Bakteri ile ilgili çalışmalarda kardiovasküler hastalıklar gibi çeşitli sistemik hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir [149]. *Tf Pg* ile birlikte periodontal cep içine invaze olur. Bu iki tür konak beyaz kan hücreleri tarafından saldırıya uğrar. Apoptotik aktivite konak savunma hücrelerini baskılar, cep içinde bu savunma hücrelerinin eliminasyonu bakteri kolonizasyonunu artırarak hastalığın hızla ilerlemesine yol açar [149].

### 2.1.4. Treponema denticola (Td)

İlk kez van Leeuwenhoek tarafından 350 yıl önce gözlenen zorunlu anaerob bakteridir [178]. Td'nin dış membran zarı fonksiyonel olarak lipopolisakkaridlere, kimyasal olarak ise diğer gram pozitif lipoteikoikasidlerine benzer. Diğer oral bakterilerden özellikle *Fn* ve *Pg* ile etkileşir. Bu koagregasyon periodontal yıkımın ilerlemesinde önemlidir. Oral spiroketler pek çok kollajenbinding proteini eksprese eder. Li ve ark. *Td*'nın sahip olduğu bu proteinlerle tip I, IV ve V kollajene bağlandığını, bu şekilde de mikroorganizmanın bağlanması ve kolonizasyonunda rol aldığını göstermiştir . Gram negatif bakterilerin sahip olduğu en büyük sitotoksik molekül LPS'dir. LPS iltihapsal sitokinlerin salgılanması yoluyla periodontal hastalığın ilerlemesine yol açar. *Td*'nın sahip olduğu majör membran proteini ve kimotripsin-benzeri proteaz kompleksi konak hücrelerinin metabolik inhibisyonuna neden olur. *Td* konak savunma sistemlerinden kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Bakteri immunosupresif protein üretir ve lenfosit proliferasyonunu azaltır. Bu etki geri dönüşümsüz bir yolla gerçekleşir ve bu hücrelerde apoptotik yolu aktive eder [178].

## 2.2. Periodontitis Patogenezi

Periodontopatojenlerin virülans özellikleri nedeniyle, 70'li ve 80'li yıllarda periodontitisin enfeksiyöz yapısı üzerinde özellikle durulmuştur [120]. Diş yüzeyinde biriken mikrobiyal kitlede bulunan mikroorganizmalar hücre duvarlarının içerikleri ve enzimleri ile dişetinin Ekstracellular matriksini (ECM) yıkar ve alveol kemiği rezorbsiyonunu aktive eder [120]. Periodontitiste mikroorganizmaların birincil etken olduğu anlaşılmasına karşın, kök yüzeyinde ve subgingival bölgede mikroorganizmaların bulunmasının periodontal hastalığın varlığını ve şiddetini açıklamaya tek başına yeterli olmadığı da araştırmalarla gösterilmiştir [97,118,120]. Bu noktada konağın mikroorganizmalara karşı verdiği yanıt, hastalığın oluşumu ve

ilerlemesinde çok önemli rol oynamaktadır [53,84]. Mikroorganizmalar, immün mekanizmayı tetikleyici özellik gösterirler. Ancak ortama eklenen konak kaynaklı enzimlerin, sitokinlerin ve diğer medyatörlerin etkisi ile daha fazla miktarda ECM yıkımı ve alveol kemiği rezorbsiyonu oluşarak periodontitis ortaya çıkar ve ilerler [120]. Konak kaynaklı faktörlerin öneminin tanımlanması ile, akademik ilgi bireye bağlı risk faktörlerinin belirlenmesine çevrilmiştir. Çalışmalarda hastalığın ortaya çıkış ve ilerleme riskini belirlemek için klinik, demografik, çevresel, davranışsal, sistemik, immünolojik, mikrobiyolojik ve genetik parametreleri içeren çok faktörlü modeller kullanılmaktadır [120].

Diş yüzeyinde biriken mikrobiyal dental plak içeriğindeki mikroorganizmalar çeşitli metabolitleri üretir. Sağlıklı periodontal dokular mikrobiyal dental plak ve onun ürünlerine karşı reaksiyon gösterir. Dokular için toksik olan mikroorganizmaların metabolitleri; bütirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, lökositler için güçlü kemoatraktan olan N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanin tip peptidler ve lipopolisakkarit gibi ürünlerdir [97]. Bu metabolitler bağlantı epitelindeki hücreleri uyararak; IL-8, TNF-α, IL-1β, PGE2 ve MMP'ler gibi enflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesine neden olur [97].

Mikrobiyal uyarı ile serbest sonlanan sinir uçları nöropeptid ve histamin üretir, bunlar lokal vasküler reaksiyonu düzenler. Mast hücrelerinin ürünü olan histamin damar endotelinden IL-8 salımına neden olur. Salınan IL-8 nötrofilleri harekete geçirir. Gelişen vasküler reaksiyon serum proteinlerinin, örneğin komplemanın, bağ dokusu içerisine dağılmasına neden olur. Böylece lokal enflamatuvar reaksiyon aktive olur. Daha sonra monositler bölgeye ulaşıp nötrofillerin yerini alır. Aktive olan makrofajlar; IL-1β, IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-10, IL-12, TNF-α, PGE2, MMP'ler ve interferon (IFN)-γ gibi enflamatuvar medyatörleri üretir. Enflamatuvar infiltratın ileri evresinde lenfositler baskın hale gelir. Aktive olan T lenfositler konak cevabını sitokinler [IL-2, IL-6, IL- 10, IL-13, TNF α], transforme edici büyüme faktörü (TGF)-β, IFN-γ ile koordine eder [84].

Enflamasyonun ileri safhalarında var olan plazma hücreleri immünglobulinleri ve sitokinleri üretir. Aktive olan nötrofiller antienflamatuvar sitokinleri, lökotrienleri ve MMP'leri sentezler. Aktive olan fibroblastlar ise kollajen yerine MMP ve MMP'lerin doku inhibitörlerini üretir. Enflamatuvar infiltrat bağ dokusu içine doğru genişler. Böylece bağ dokusundaki makrofajların aktivasyonu artar. İmmün sistem hücreleri

sitokinler (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α), PGE2, MMP'ler ve MMP'lerin doku inhibitörlerini üretir [84]. Bu safhada plazma hücreleri baskındır.

Bağ dokusu kan damarlarının permeabilite artışını; eksüdasyon, bağlantı epiteli hücreleri arasındaki mesafenin artması, bağlantı epitelinin diş yüzeyinden ayrılması ve periodontal cep oluşumu izler. Doku hemostazının bozulması kollajen, bağ dokusu matrisi ve alveol kemiği yıkımına neden olur. Böylece ataşman kaybı ve sonuçta periodontitis gelişir [97].

Periodontal cep bir defa oluştuktan sonra bölgeye yerleşen mikroorganizma türlerinde değişim gözlenir. Periodontal cep derinleştikçe anaerob gram negatif mikroorganizmalar ortamda artmaya başlar. Proenflamatuvar sitokinlerin başında gelen IL-1β; MMP-1, -3 ve -8 gen ekspresyonu ve yıkıcı moleküllerin üretimine neden olur. Plazminojen aktivatör üretimini stimule eder. Aktive olan MMP'ler da IL-1β aktivitesini düzenler. Diğer bir proenflamatuvar sitokin olan IL-6, konak savunması ve proenflamatuvar süreçte çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. Kemik formasyonunu inhibe ederek kemik rezorbsiyonunda görev alır. IL-6'nın görevleri tam olarak anlaşılamamıştır. Prostaglandinler, hücre membran fosfolipidlerinin araşidonik asit ürünleridir.

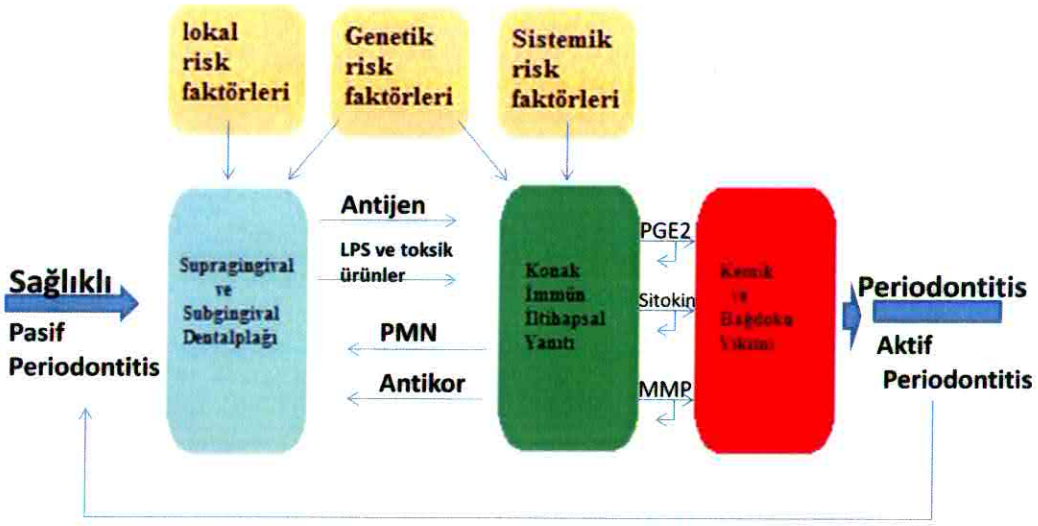
Prostaglandinler ve özellikle PGE2 geniş oranda proenflamatuvar etkinliğe sahiptir [76]. Kemik rezorbsiyonu uyaranıdır. Vazodilatasyon ve permeabilite artışında etkilidir [51].

Sağlıklı bir periodontal dokunun varlığını sürdürebilmesi için mikrobiyal dental plaktan etkilenen bölgede var olan hücrelerin savunmasının yeterli olması gereklidir. Enflamatuvar bölgeye göç eden hücrelerden kaynaklı sitokin, PGE2 ve enzim gibi medyatörler ve dokunun kalıcı hücreleri durumu koordine etmeye ve doku kaybı olmadan doku hemostazını mümkün olduğunca uzun süre korumaya çalışırlar. Eğer patojenik mikroorganizmalar etkilerine uzun süre devam ederse, ya da immün cevap yeterli savunmayı sağlayamaz ise dokunun dengesi yıkım yönünde bozulur. İmmün yanıt mekanizmasında etkili olan moleküller ve hücresel reaksiyonlar bireysel olarak kişiden kişiye değişmektedir [84,97].

Mikroorganizmaların doku yıkımına etkisi, büyük oranda konak savunma sisteminin çeşitli bileşenlerini harekete geçirmek suretiyle dolaylı yol ile oluşmaktadır. Periodonsiyumda koruma ve savunma görevini üstlenen konak immün sistemi doku yıkımından büyük ölçüde sorumludur [84,97]. Sağlıklı periodontal dokuda, mikrobiyal

dental plak içindeki mikroorganizmalar ile konak savunma sistemi arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Mikroorganizmalar hayatta kalabilmek için çevreye adapte olurken, konak bunların gelişimini sınırlamaktadır.

Bu dengenin mikroorganizmalar lehine bozulması ile periodontal hastalık ortaya çıkmaktadır [37].




**Şekil 2-2: Periodontal Hastalık Patogenezi [120]**

## 2.3. Periodontal Dokuların Ekstraselüler Matriksinin Yıkımında Proteolitik Enzimlerin Rolü

Periodontal dokuların yapısal olarak ana elemanlarından biri protein olduğu için, periodontal doku yıkımında proteinazlar anahtar enzimlerdir. Proteinazlar ve onların endojen inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, çeşitli doku yıkıcı patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur. Fizyolojik koşullarda proteolitik enzimler; gen ekspresyonu, belirli hücrelerde proteinazların meydana gelmesi, zimojen (aktive olmamış proenzim) aktivasyonu ve proteinazların endojen koruyucu inhibitörlerinin ekspresyonu ile kontrol edilir [171].

Periodontitiste bakteriyel ve konak kaynaklı olan farklı proteinazlar etkili olmaktadır. *Pg ve Aa* gibi periodontopatojen mikroorganizmalar bakteriyel proteinazları

üretir [171]. Ancak bakteriyel enzimlerin periodontal doku yıkımında rol alan enzimler içinde temel kaynağı oluşturmadıklarına bugün için inanılmaktadır [171].

Konak ve bakteriyel kaynaklı proteinazların etki mekanizmaları farklıdır. Bakteriyel kaynaklı kollajenaz kollajeni 200'den fazla peptid bölümüne ayırırken, konak kollajenazı kollajeni belirli bölgesinden sadece ikiye ayırmaktadır. Doku matris makromoleküllerinin yıkımında etkili proteinazlar dört temel sınıfta toplanabilir: metallo, serin, sistein, aspartik proteinazlar.

Serin ve metallo ailelerine ait proteinazlar yıkımın erken fazlarında etkili olmaktadır [141].

Makrofaj ve fibroblastlar tarafından sentezlenen [92] sistein proteinazlar grubundaki Katepsin B ve L gingival enflamasyon, sondalanan cep derinliği ve alveol kemiği kaybındaki artış ile ilişkili bulunmuştur [43].

Aspartik proteinaz olan katepsin D asidik pH'ta aktiftir. Bu enzim nötrofil, makrofaj ve dişeti fibroblastları tarafından sentezlenir [186]. Odontoklastlarda bulunan katepsin D mineralize diş matrisinin yıkımında etkilidir. Periodontal hastalıklarda MMP'ler ve bir grup serin proteinaz en fazla etkinliğe sahip proteolitik enzimler olarak bilinmektedir [141].

### 2.3.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

MMP'ler, hücrelerin mikroorganizmalara ve diğer çevresel faktörlere verdiği cevabı etkileyerek yıkımda anahtar rol oynarlar. MMP'ler, hücrelerin ve ECM proteinlerinin proteolitik yıkımını veya aktivasyonunu sağlayarak hücre-hücre ve hücre-ECM ilişkilerini düzenler. Bu enzimler hücrelerin farklılaşmasını, migrasyonunu ve proliferasyonunu etkiler [11]. MMP'ler hücre yüzey reseptörleri gibi biyoaktif molekülleri etkileyerek hücreler arası iletişimde ve immün fonksiyonlarda önemli rol oynar [188]. Çinko'ya bağlı endopeptidaz olan MMP'ler periodontal dokularda ECM şekillenmesi ve yıkımından sorumlu tutulan enzimlerin başında gelmektedir [36,140,189]. MMP'lerin etkisi sonucu ortaya çıkan bağ dokusunun yıkımı ve yeniden şekillenmesi, çeşitli hastalıkların yanı sıra normal büyüme ve gelişim süreci ile yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumlarda da gözlenmektedir.

Periodontal hastalıkta etkili bulunan MMP'ler, mikrobiyal dental plak bileşenlerinin doğrudan veya dolaylı yoldan konak hücrelerini uyarması sonrası sentezlenir. Fibroblastlar, epitel hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller ve

makrofajlar gibi birçok hücre tarafından latent formda (proenzim) sentezlenmektedir. Latent formdaki MMP'lerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir [143]. Çeşitli yollarla aktive olan bu enzimler dişeti bağ dokusu ve alveol kemiği yıkımına neden olur[62]. Organizmada MMP'lerin yıkıcı etkileri üç farklı yolla düzenlenmektedir.

1.MMP ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi

2. Proenzim aktivasyonu

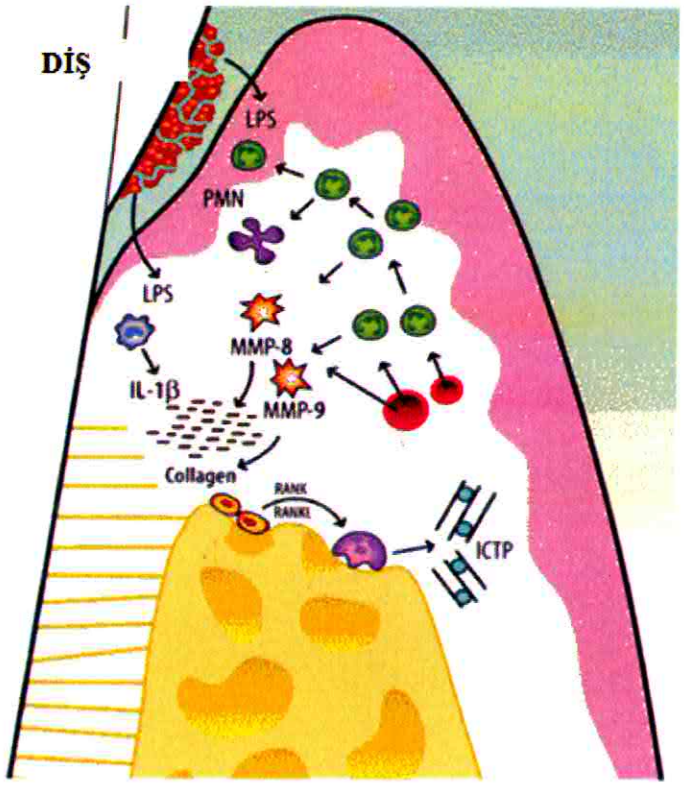
3. MMP'lerin spesifik doku inhibitörleri ile inhibisyonu

MMP'lerin aktivitesi, endojen ve sentetik inhibitörler ile inhibe edilmeye çalışılır. Ortamda var olan MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge MMP'ler lehine bozulduğunda patolojik olarak ECM yıkımı oluşur. Bu patolojik durum kanser invazyonu, artirit, periodontitis gibi hastalıklarda ortaya çıkar [143]. MMP'lerin serumda bulunan endojen inhibitörü α2-makroglobulin ve dokuda bulunan inhibitörü ise matriks metalloproteinaz doku inhibitörü TIMP adını taşır. MMP aktivitesini TIMP periselüler olarak, α2-makroglobulin ise vücut sıvılarında kontrol eder [143].

Enflamasyon sırasında yüksek moleküler ağırlıklı protein olan α2-makroglobulin vasküler duvarı geçerek ECM'ye ulaşır. Proteinaz ile kovalent bağlar yapan α2-makroglobulin, MMP aktivitesini inhibe eder. Bu proteinaz-inhibitör kompleksi sirkülasyondan karaciğer yolu ile temizlenir [17,19].

MMP'lerin doku inhibitörlerinin 4 üyesi bulunmaktadır (TIMP -1, -2, -3, -4). TIMP primer yapısı 12 sistein kalıtı içerir. 6 disülfit bağı TIMP'in yüksek dayanıklılığını sağlar ve 2 etki alanına ayırır. N-terminal TIMP alanı inhibitör etkinliğindedir. C-terminal TIMP alanı ise proMMP-2'ye bağlanır[19]. TIMP tersine çevrilemez olarak kovalent bağ yapmadan, MMP'nin Zn bağlı kısmı ona bağlanır. Ayrıca TIMP-1 ve TIMP-2'nin büyüme faktörü benzeri özellikleri bulunduğu belirlenmiştir. TIMP-1 28 kDa glikoproteindir. Tüm MMP'leri ve özellikle MMP-1'i inhibe eder. Düşük konsantrasyondaki TIMP-2, MMP-14 ile kompleks oluşturur, proMMP-2 aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynar, hatta aktivasyonunu artırır. Yüksek konsantrasyonda TIMP-2 ise MMP-2'nin aktivasyonunun inhibisyonunda etkilidir. Diğerlerinden farklı olarak TIMP-3 ECM'ye bağlanabilir, çeşitli kanserli ve normal dokulardan ekspresyonu saptanmıştır. TIMP-3 gibi TIMP-4'ün akciğer kanser hücrelerinin invazyonunu, hayvan çalışmalarında tümörlerin büyümesini ve metaztazını inhibe ettiği gösterilmiştir. TIMP-4 glikolize olamayan proteinler tarafından sentezlenir.

TIMP-2 ile aminoasit yapısındaki homoloji ve MMP-2'ye bağlanma yeteneği gibi benzerlikler taşır. TIMP'lerin, artan seviyedeki MMP ekspresyonu ve aktivasyonunu inhibe etmekte yeterli olamayacağı düşünülmektedir [143].




**Şekil 2-3: MMP' nin yıkım mekanizması [54]**

MMP enzim ailesi yapılarına ve fonksiyonlarına göre aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır:

**a) Kollajenazlar;** MMP-1 (fibroblast tip), MMP-8 (nötrofil tip), MMP-13 (kollajenaz-3), MMP-18 (kollajenaz-4),

**b) Jelatinazlar (tip IV kollajenazlar);** jelatinaz-A (MMP-2) ve jelatinaz-B (MMP-9)

**c) Stromelizinler;** MMP-3 (Stromelizin-1), MMP-10 (Stromelizin-2), MMP-11 (Stromelizin3)

**d) Matrilizinler;** MMP-7 (matrilizin-1), MMP-26 (matrilizin-2)

**e) Membran tip MMP'ler (MT-MMP'ler);** MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25

**f) Diğerleri;** MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23

### 2.3.1.1. MMP-1, TIMP-1

Patogenezde rol alan önemli enzimlerden olan ve matriks metalloproteinazlar sistemik dolaşımdan gelen ve yerleşik hücreler tarafından üretilirler. MMP-1 (fibroblast tip kollajenaz, 55 kDa), periodontal dokuların ECM'nin ana protein bileşeni olan tip I ve III kollajeni yıkıma uğratan başlıca proteolitik enzimdir [2,39,187]. MMP-1 dokularda; fibroblast, keratinosit, endotelyal hücre, osteoblastlar, kondrosit ve monosit/makrofaj gibi hücreler tarafından üretilen ve salımı yapılan kollajenazdır [3,187]. Bağ dokusu şekillenmesinde önemli bir düzenleyici olduğu için, bağ dokusunu ilgilendiren artrit ve ateroskleroz gibi hastalıklarda etkili enzimdir. Araştırma sonuçlarına göre, periodontitisten etkilenen dişeti ve DOS örneklerinin MMP-1 seviyesi sağlıklı dişetine göre anlamlı olarak artar [2].

Kronik periodontitisli (KP) dişeti örneklerinde immünohistokimyasal değerlendirmeler yapan Ingman ve ark .[85] MMP-1'in fibroblast ve makrofajlarda bulunduğunu saptamışlardır. Sağlıklı dişeti bağ dokusu ve epitelinde MMP-1 immünreaktivitesini gözlememişlerdir.

Aiba ve ark. [2] ise gingivitisli bölgelerden elde ettikleri dişeti örneklerinde ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (*reverse transcriptionpolymerase chain reaction*) (RT-PCR) yöntemi ile MMP-8 mRNA seviyesine göre MMP-1 mRNA seviyesinin sağlıklı dişetinden önemli ölçüde fazla olduğunu saptamışlardır. Araştırıcılar bu sonuçları ile enflame dişetinin kollajen yıkımında MMP-1'in MMP-8'den daha önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Seguier ve ark. [151] da kronik periodontitis'li dişeti dokusunda MMP-1 protein seviyesinin artmış olduğunu sitotoksik hücrelerin sayısının MMP-1 miktarı ile pozitif ilişkide olduğunu belirlemişlerdir.

TIMP'ler MMP'lerin dokudaki doğal inhibitörleridir ve aktivitelerini kısıtlamaktadırlar. Bağ dokusu metabolizmasını regüle edecek şekilde salgılanan çok yönlü proteinlerdir. Bazal membran ve ekstraselüler matriks yıkımını inhibe etmektedirler TIMP-1 makrofajlardan olduğu kadar pek çok bağ dokusu hücresi

tarafından da sentezlenen ve salgılanan 30kDa moleküler ağırlığa sahip bir glikoproteindir. TIMP-1 pek çok vücut sıvısında belirlenebilir.

Tuter ve ark. [187], başlangıç periodontal tedavisi öncesi ve sonrasında 10 kronik periodontitis'li ve 10 sağlıklı bireyden elde ettikleri DOS örneklerinde MMP-1 seviyesini Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile incelemişlerdir. DOS MMP-1 seviyesinin başlangıçta sağlıklı gruptan yüksek olduğunu, tedavi sonrasında ise başlangıca göre anlamlı azalma gözlediklerini belirtmişlerdir.

Pinchback ve ark. [125] ilerlemiş yıkıcı periodontitise sahip bireylerden elde ettikleri doku örneklerini immünohistokimyasal olarak incelemişler ve MMP-1 ve TIMP-1'in özellikle epitele yakın yüzeylerde bulunan damarlarla ilişkili oldukları sonucuna varmışlardır. MMP-1'e incelenen doku kesitlerinde rastlanırken TIMP- 1 ve TIMP-2'ye rastlanmamıştır.

Haerian ve ark. [70] tarafından yapılan diğer bir çalışmada ileri periodontal yıkımın görüldüğü bölgelerden tedavi öncesi ve sonrasında oluk sıvısı örnekleri alınmış, MMP-1, MMP-3 ve TIMP-1 seviyelerine bakılmıştır. Sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bölgelerden elde edilen örnekler havuza alınıp değerlendirildiğinde dişeti oluk sıvısı MMP-3 ve TIMP-1 seviyeleri ile klinik parametreler arasında korelasyon kurulmuştur. Ancak farklı bölgelerden elde edilen örnekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde klinik ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyon kurulamamıştır. Araştırıcılar tedavi öncesi MMP-1, MMP-3 ve TIMP-1 seviyelerinin tedavi sonuçlarının tahmin edilebilirliği üzerine etkilerinin kısıtlı olduğu sonucuna varmıştır.

Kubota ve ark. [100] tarafından yapılan diğer bir ***in situ*** çalışmada TIMP-1 ve TIMP-2 eksprese eden hücreler hafif düzeyde gingivitisle karşılaştırılınca periodontitisli grupta daha yüksek bulunmuştur. Hücre infiltrasyonunun yoğun olduğu dişeti bağ dokusunda her iki doku inhibitörüne ait mRNA eksprese eden hücrelere rastlanırken, TIMP-2 mRNA' sına yalnızca cep epiteline komşu bağ dokusunda rastlanmıştır.

Ingman ve ark.' nın [85] yaptıkları çalışmada erişkin periodontitis, lokalize juvenil periodontitis ve kontrol bireylerinden dişeti oluk sıvısı ve uyarılmış tükrük örnekleri alınmıştır. Erişkin periodontitis ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında dişeti oluk sıvısı MMP-1 seviyeleri lokalize juvenil periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine lokalize juvenil periodontitis grubunda erişkin periodontitis

ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksek TIMP-1 seviyelerine rastlanmıştır. Lokalize juvenil periodontitis ve kontrolle karşılaştırıldığında tükrük MMP-8 seviyeleri erişkin periodontitisli grupta daha yüksek bulunmuştur. Aynı grupta dişeti oluk sıvısı MMP-9 seviyeleri de lokalize juvenil periodontitis ve kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. MMP-3'e tüm gruplarda çok düşük oranlarda rastlanmıştır. MMP- 8'in erişkin periodontitisli bireylerde tükrük, dişeti oluk sıvısı ve dişeti dokularındaki asıl kollajenaz, MMP-1'in ise lokalize juvenil periodontitisli bireylerin dişeti oluk sıvılarında bulunan asıl kollajenaz olduğu sonucuna varılmıştır [85].

### 2.3.2. Sitokinler

Sitokinler hormonlara benzeyen, inflamatuar ve immün yanıtın gelişimi ve düzenlenmesinde hematopoietik hücrelere aracılık eden, peptid veya glikoprotein yapıda kimyasal ileti molekülleridir. Mikroroganizmalarca uyarılan makrofajlar ve diğer hücreler sitokinler olarak tanımlanan ve immünite kapsamında gerçekleşen hücresel reaksiyonları yönlendiren proteinleri salgılarlar. Geleneksel olarak lökositler tarafından sentezlenmeleri ve lökositlere etki etmeleri göz önüne alınarak, sitokinlerin büyük bölümüne interlökinler denilmiştir. Ancak, günümüzdeki bilgilerin ışığında bu isimlendirmenin doğru olmadığı kabul edilmektedir, çünkü sitokinlerin çoğunun lökositler dışındaki bazı başka hücreler tarafından da sentezlenebildikleri ve etkilerini başka hücreler üzerinde de gösterebildikleri saptanmıştır. Doğal direnç kapsamında ele alınan sitokinlerin büyük bölümü mikroorganizmalarca uyarılan makrofajlarca sentezlenir. Sitokinler hücresel yanıt sırasında da sentezlenebilirler, kazanılmış bağışıklık kapsamında değerlendirilen bu üretim biçiminde, sitokinlerin kaynağı genellikle T lenfositleridir [52].

Sitokinler etki gösterdikleri bölgeye göre sınıflandırılabilirler. Sentezlendikleri hücreler üzerine gösterdikleri etki otokrin etki, çevrelendikleri hücrelere etki etmeleri parakrin etki veya hormonlar gibi dolaşıma karışarak diğer doku ve organlara etki etmeleri endokrin etki olarak isimlendirilmektedir. Özellikle 1980' lerde hücresel ve moleküler düzeydeki araştırma tekniklerinin gelişimi ve yaygınlaşması ile beraber yapılan çalışmalarda birçok yeni sitokin bulunmuş ve bilinmeyen özellikleri açıklanmıştır. Günümüze kadar 29 interlökin grubu tanımlanmıştır. Sitokinlerin biyokimyasal etkileri göz önüne alınarak da sınıflandırılma yapılabilir. Bu

sınıflandırmaya göre; enfeksiyöz uyaranlara cevap olarak büyük oranda mononükleer fagositlerce sentezlenen proenflamatuvar sitokinler; lenfosit ve monositlerin aktivasyonunda, büyüme ve farklılaşmasında görev alan immünoregülatör sitokinler; olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin büyüme ve gelişimini düzenleyen lökosit gelişimsel sitokinler olarak gruplandırılmaktadır.

Sitokinlerin genel özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

• Hem spesifik hem de spesifik olmayan immün mekanizmalarda salgılanırlar ve immün ve enflamatuvar cevabı düzenlerler.

• Sentezlenmeleri kısa, sınırlı ve geçici bir olaydır, genellikle depolanmazlar sentezlendiklerinde hızlı bir şekilde salgılanırlar.

• Farklı hücre tipleri tarafından sentezlenebilirler ve birçok farklı hücre üzerine etkilidirler.

• Farklı tipteki sitokinler benzer etkileri gösterebilirler.

• Sitokinler, diğer sitokinlerin sentezini ve aktivitelerini etkileyebilirler.

• Diğer polipeptid hormonlar gibi, hedef hücrenin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

• Sitokinlere verilen hücresel cevap genellikle yavaştır ve birkaç saat içinde oluşur. Hücre cevabı lokal konsantrasyona, hücre tipine ve diğer hücre düzenleyicilere bağlıdır.

• Birçok hedef hücre için, büyüme faktörleri gibi hücre bölünmesinde düzenleyici etki gösterirler.

### 2.3.2.1. Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü

Periodontal hastalıklar, diş üzerinde ve gingival sulkusta biriken bakterilerce başlatılsa da, bağ doku ve kemik yıkımında ve hastalığın ilerleyişinde ana rol konak cevabına aittir. Periodontal doku kaybının seviyesi, doku yıkımını stimüle eden ve inhibe eden sitokinlerin arasındaki dengeye bağlıdır. Kemik rezorbsiyonunu başlatan enflamatuvar medyatörlerin kritik seviyeye ulaşması IL-1,-6,-11,-17, TNF-α gibi

proenflamatuvar sitokinlerin salınmasına bağlıdır [52]. Buna karşılık, IL-4,-10, -12, -13, -18, interferon-beta ve – gamma gibi antienflamatuvar sitokinler kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler [52].

Kısaca, bakteriyel enfeksiyona cevap olarak oluşan doku yıkımı, proenflamtuar sitokinler tarafından yürütülürken, antienflamatuvar sitokinler yıkım sürecini kontrol etmeye çalışırlar. Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun bir sitokin cevabın, koruyucu bir immün denge ve stabil bir periodontal hastalık durumuyla ilişkili olduğu kabul edilir. Uygun olmayan bir cevabın ise, doku yıkımını arttıracak şekilde immün dengeyi değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir [52].

### 2.3.2.2. İnterlökin-1 (IL-1)

Periodontal hastalık patogenezinde en önemli proenflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1'in birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır ve enflamasyonda sentezlenenen birçok geni regüle eder. IL-1, aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit , makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar tarafından sentezlenir [54]. Bununla beraber, keratinositler, endotelyal hücreler de dahil olmak üzere uygun şekilde uyarıldıklarında birçok farklı hücreden de sentezlenebileceği rapor edilmiştir. Son yıllarda IL-1 salınımını tetikleyen çok sayıda ajan bulunmuştur, bunlar antijenler, lenfokinler, çeşitli enflamatuvar ajanlar, mikroorganizmalar ve onların ürünleri olarak sıralanabilir [182].

Birbirleriyle agonist etkili IL-1α ve IL-1β olmak üzere iki ana izoformu bulunur. IL-1α predominant olarak membrana bağlı iken IL-1β salınımı yapılan primer izoformdur.IL-1α ve IL-1β aminoasit düzeyinde sadece %27 oranında benzerlik göstermelerine rağmen ortak biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. IL-1β, IL-1α'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve pro-inflamatuar özellikleri daha güçlüdür [182].

Ayrıca konak hücre uyarımı gerekmeksizin IL-1 reseptörüne bağlanarak etki gösteren IL-1 reseptör antogonisti (IL-1Ra) bulunmaktadır [54]. IL-1Ra; IL-1 ailesinin diğer üyeleri gibi monosit, makrofaj, nötrofil ve diğer hücrelerden salgılanan bir glikoproteindir. Bilinen fonksiyonu, IL-1 reseptörlerine bağlanarak, IL-1'i ve IL-1'e bağlı olarak gerçekleşen hücre içine sinyal iletimini engellemektir. IL-1Ra ve IL-1

seviyeleri arasındaki denge bölgesel olarak dokuda IL-1'e ait fizyolojik ve patofizyolojik dengeyi etkiler. IL-1Ra'nın, çesitli iltihap, enfeksiyon ve cerrahi sonrası durumda karaciğerden sentezlenmesi ile dolaşımdaki düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu duruma bağlı olarak dolaşımdan dokulara geçiş yapan IL-1Ra dokuda IL-1Ra'nın IL-1'e oranını dengeler. IL-1Ra'nın reseptör üzerindeki etkisinden dolayı ancak 100 katı ve daha fazla oranda IL-1Ra, IL- 1'in hedef hücreler üzerindeki etkilerini baskılamaya yetmektedir. IL-1Ra'nın reseptörler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, IL-1'in hedef hücreler üzerindeki etkilerini baskılamak için gerekli IL-1Ra düzeyinin, 100 kat veya daha fazla oranda olması gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle, IL-1Ra'nın dokuda IL-1 etkilerini baskılayabilmesi için aşırı oranda sentezlenmesi ve salınması gerekmektedir.

Hedef hücreleri üzerinde IL-1 reseptör-1 (IL-1R1) ve IL-1 reseptör-2 (IL-1R2) olmak üzere iki IL-1 reseptörü bulunmaktadır. IL-1R1, IL-1'e bağlanılarak verilen cevapların çoğunluğuna aracılık ederken, IL-1R2 genellikle aldatıcı reseptör olarak işlem görmektedir [83]. Fakat bazı çalışmalarda, IL-1R2'nin hücresel aktiviteyi yönlendirdiği ve enflamasyon bölgesinde IL-1 in endojenöz inhibitörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir [35,83]. Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-1'in biyolojik etkilerinden bazıları; enflamatuvar hücrelerin enfeksiyon alanına girişini sağlamak, kemik rezorbsiyonunu düzenlemek, monosit ve fibroblastlardan salgılanan eikosanoidleri stimüle etmek, ektrasellüler matriks proteinlerini yıkan matriks metalloproteinazlarının salınımını stimule etmek ve immün cevabın birçok aşamasına katılmak olarak sayılabilir [35].

Periodontal hastalık ve IL-1 seviyelerinin ilişkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır [52,54,109,35]. IL-1 düzeyinin hem hastalıklı dokuda hem de periodontal yıkım gözlenen dişlerin DOS'ında, sağlıklı bölgelere nazaran yüksek seviyelerde bulunmuştur ve dokuda ve DOS da yüksek seviyede bulunmasının aktif hastalıkla ilişkili olduğu hayvan modelinde gösterilmiştir [153].

IL-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, IL-1β'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı gözlenmiştir [83]. Bu çalışma da ayrıca periodontal yıkımın izlendiği dişlerin gingival indeks, plak indeksi, daha az oranda olmakla birlikte

periodontal cep derinliği ile doku IL-1β konsantrasyonu ve bu bölgelerdeki enflamatuvar hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmistir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1β düzeyinin periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur.

IL-1, nötrofil ve monositik hücreler üzerindeki kompleman, Fc reseptörleri, fibroblast ve lökositlerdeki adezyon moleküllerini arttırmaktadır. Böylece iltihabi bölgeye hücrelerin göçünü ve tutunmasını etkileyerek iltihabi infiltratın oluşmasını sağlar. IL-1'in ayrıca konak immün sisteminin modülasyonunda da önemli rolü vardır.T hücre proliferasyonunu stimüle eder, T lenfositlerinden lenfokin sentezini arttırır, B hücrelerinden antikor üretimini arttırır ve interferon sentezini indükler [35].

IL-1, kendi etkisini güçlendirmek için birçok başka hücreden IL-1 salınımını tetikler. IL-1 aktivitesi, IL-1Ra tarafından kontrol edilirken ve IL-1Ra düzeyi, steroidler, IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler tarafından baskılanır [153]. Ayrıca IL-1 diğer sitokinlerin sentezini de arttırmaktadır [153].

IL-1α ve IL-1β, monosit ve fibroblastlardan büyük miktarlarda PGE2 ve MMP salınmasını indükleyerek bağ dokusu katabolizması ve kemik rezorpsiyonunun güçlü aktivatörleri olarak görev yaparlar [35]. IL-1'in fibroblastlarda kollajenaz sentezini artırdığı hücre kültüründe gösterilmiştir. IL-1 ve TNF-α, kronik iltihabi hastalıklardaki anahtar aracı moleküller olup, periodontal hastalıkta görülen kemik kaybı ve doku yıkımını başlatma potansiyeline sahiptirler. Kemik demineralizasyonuna neden olduğu bilinen en güçlü molekül IL-1'dir. TNF-α ile sinerjistik etki göstererek kemik yıkımını stimule eder ve bağ dokusu değişikliklerine yol açarlar.

DOS'daki kemik yıkım aktivitesini ölçmek için planlanmış bir çalışmada; periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde IL-1α, IL-1β ve PGE2 konsantrasyonları belirlenmiştir. Elde edilen DOS örnekleri, sulandırılarak kültürde bulunan fare kalvarium hücrelerine aktarıldığında bu sitokinlerin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artıracak aktiviteye sahip olduğu ve bu aktivitenin özellikle IL-1α ile ilişkili olduğu öne sürülmüş, bununla beraber kültür ortamına eklenen IL-1Ra'nın DOS kaynaklı osteoklastik aktiviteyi tamamen baskıladığı da gösterilmiştir [137].

Kemik rezorpsiyon aktivitesi ölçülen bir başka çalışmada, periodontal olarak açısal veya horizontal kemik kaybı gösteren bölgeler ile periodontal olarak sağlıklı bölgeler tedavi öncesi ve sonrasında DOS içeriğindeki IL-1α, IL-1β, IL-1Ra konsantrasyonları bakımından karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, periodontitisli bölgelerin tedavi öncesindeki sitokin düzeylerinde, aynı zamanda kemik rezorpsiyon aktivitelerinde tedavi sonrasına göre anlamlı bir yükseklik olduğu tespit edilmiştir. DOS içeriğinde bulunan kemik yıkım aktivitesine eşlik edebileceği belirtilmekle beraber kemik yıkım aktivitesinde IL-1α, IL-1β'nın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür [82].

### 2.3.2.3. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

İlk olarak LPS ile tedavi edilen hayvanların serumunda bir tümör nekroz mediatörü olarak tanımlanmıştır. Tümör inhibisyonu yapan ve endotoksinlerin uygulanması sonrası nekroza yol açan bir materyali tanımlamak için bu isim verilmiştir. TNF-α ve lenfotoksin-α olarak da bilinen TNF-β olmak üzere iki alt grubu vardır [65]. TNF'nin yapısal olarak benzer iki ayrı hücre yüzey reseptörü vardır; TNF reseptör-1 (TNFR1) ve TNF reseptör-2( TNFR2). Bu iki reseptörün farklı sitoplazmik etki alanları vardır bu yüzden farklı sinyal yollarını aktive ederler. Enflamatuvar etkilerin çoğunluğu TNFR1 e bağlıdır, TNFR2 ise TNF stimülasyonuna hassasiyeti arttırır ve TNFR1 tarafından verilen cevabı geliştirir [65].

TNF, IL-1 gibi periodontal dokulardaki bir çok hücreden salınmaktadır.Bu hücreler arasında; monositler, PMN, dişeti ve periodontal ligament fibroblastları, epitel hücreleri,endotel hücreleri ve osteoblastlar sayılabilir. TNF durağan makrofajlar tarafından üretilmez veya depolanmaz, LPS ile stimülasyon sonrası üretilir veya salınır. Çok sayıda hücreden salındığı gibi yine çok sayıda hücreyi etkileyebilmektedir. Genel olarak biyolojik etkileri şunlardır: fibroblastları uyararak kollejenaz salınması için uyarır,vasküler permeabiliteyi arttırır, IL-1α ve β, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve MMP lerin salınımını indükler, adezyon moleküllerinin üretimini arttırır, osteoprotegrin (OPG) ve NF- kB nın reseptör aktivatör faktörü gibi osteoklast farklılaşmasında görevli faktörlerin üretimini etkiler, ayrıca IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorbsiyonunu artırır [45].

Yapılan çalışmalarda, matriks üreten hücrelerin apoptozisini indükleyerek periodontal yara iyileşmesini kötü etkilediği gösterilmiştir [45,177]. Ayrıca, periodontal ligament hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada TNF'nin, fokal adezyon ve stres formasyonunu arttırarak hücresel adezyon yeteneğini arttırdığı böylelikle hücre migrasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Çalışmada bu etkilerinin doza bağımlı olduğu ve önemli etkilerini 10ng/ml konsantrasyonda gösterdiği belirtilmiştir [177].

Hayvanlarda yapılan bir deneysel periodontitis çalışmasında, proenflamatuvar sitokinlerin, kemiğe yakın bölgelerde enflamatuvar cevabı tamamlayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu hayvan deneyinde deneysel periodontitis Pg emdirilmiş ipek ligatürlerle oluşturulmuştur. Deney grubu hayvanlarına 6 hafta süresince TNF- α ve IL-1 antagonisti enjekte edilmiştir. Kemiğe yakın bölgelerden alınan bağ doku örneklerinde, deney grubunda kontrol grubuna oranla kemik kaybının %60 azaldığı, osteoklast formasyonunun %67, enflamatuvar hücre birikiminin ise %80 azaldığı gösterilmiştir [10].

Sigara içen ve içmeyen bireylerde yapılan bir çalışmada, periodontitis hastalarında DOS da TNF-α düzeyleri yüksek bulunmuştur [22]. Bir diğer çalışmada ise, sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS IL-6 ve TNF-α değerleri incelenmiş ve gruplar arasında ve tedavi sonrası 6 aylık süreçte fark bulunamamıştır [45]. Bu sonuç, enflamatuvar medyatörlerin salınımının bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye değiştiğini ve periodontitis hastalarında enflamatuvar medyatör salınımının lokal bakteri kompozisyonu gibi birçok faktörden etkilendiği fikrini desteklemektedir [109].

### 2.3.3. C-reaktif protein (CRP)

Enflamasyon, doku hasarı veya enfeksiyon ile başlayan ve karmaşık sistemlerin aktivasyonuna neden olan olaylara vücudun verdiği bir reaksiyon olarak tanımlanmıştır [126,127]. Travma, yanık, bakteriyel, viral veya paraziter enfeksiyon gibi enflamasyon uyaranları, neoplastik büyüme veya immün hipersensitivitenin neden olduğu doku hasarı, hem lokal hem de sistemik düzeyde -Akut Faz Cevabı - denilen reaksiyonun başlamasını tetikler. Lokal olarak ısı artışı, ödem, kızarıklık ve ağrı, iltihabi sürecin başlama anından itibaren görülen klinik belirtilerdir. Ateş, granülositoz, plazma metal

iyon konsantrasyonlarında değişiklikler, adenokortikotropik hormon (ACTH) ve glükokortikoid düzeylerinde artış ve plazma proteinlerinin artışı olayın sistemik olduğu göstergesidir. Bu proteinlerden en yüksek düzeylerde artan CRP'dir. Akut faz proteinlerinin serumda yüksek düzeylerde saptanması enflamasyonun ve immün cevabın derecesinin saptanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Akut faz proteinlerinin yüksek düzeyde olması, lokal yıkımlarda azalma, patojen ajanların ve doku artıkların atılımına, yara iyileşmesinin kolaylaştırılmasına ve immün cevabın kuvvetlendirilmesine yol açar[42,126,127].

CRP fonksiyonları bakımından immünglobulinlere benzetilebilir. CRP'in aktive olduktan sonra fagositoz reaksiyonları hızlanır, inflamatuar mediatörler salgılanır ve hücre lizisi meydana gelir. Bağışıklık sisteminde CRP'in anahtar işlevleri:

1- Zarar görmüş doku hücreleri, bakteri, mantar ve parazitin yapısında bulunan fosfokolini tanıma ve bağlanma özelliği,

2- Fagositoz işlemi için, opsonin karakterinde hareket edebilmesi, bakterileri işaretleme yeteneği, zarar görmüş hücrelerin belirlenmesi ve bu hücrelerin çekirdek artıklarının tespiti,

3- Fagositoz aktiviteyi tetikleyen kompleman sisteminin ilk komponenti olan C1'e bağlanabilmesi,

4- İnflamatuar sitokinlerin oluşumunu stimüle eden polimorfinüklear lökositlere ve monositlere bağlanabilmesi olarak belirlenmiştir [42,126,127].

CRP'in akut faz proteini olarak kabul edilmesi, enfeksiyon ve inflamasyon esnasında plazmadaki düzeyinin belirgin bir yükselme göstermesindendir. Akut cevap, enfeksiyon, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazm gelişimi sonucu IL-1, IL-6, TNF, PGE ve interferonları, mediatörleri ile stimüle edilen nonspesifik bir reaksiyondur. CRP, akut inflamasyonun başlangıcından itibaren 24-28 saat içerisinde 100 kat artış gösterirken, doku yapısının ve fonksiyonlarının tamiri sonrası normal düzeylerine döner. Bu yüzden serum CRP düzeyleri inflamasyonun gelişimini ve yapılan tedavinin etkinliğini belirlemek açısından anlamlı ve önemlidir [42].

## 2.4. Agresif Periodontitis

Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilen periodontal hastalıklar içinde, gençlerde ve genç erişkinlerde görülen, hızla ilerleyerek erken yaşta fonksiyon ve estetik kaybına neden olan hastalık grubu, 1989 American Academy of Periodontology ve 1993 Avrupa Periodontoloji Birliği grup çalışmasında 'Erken Başlayan Periodontitis' olarak tanımlanmıştır [101]. Ancak bu sınıflamalarda hastalığın başlama yaşı ve hastalığın ilerleme hızı göz önünde tutulduğu için, araştırmacılar hastalığı tanımlarken çeşitli zorluklarla karşılaşmışlardır. Eski sınıflamalarda 'Erken Başlayan Periodontitis' olarak tanımlanan bu grup son yıllarda 'Agresif Periodontitis' olarak isimlendirilmiştir [8]. Agresif periodontitis, daha önce erken başlayan periodontitisler olarak tanımlanan grupta yer alan üç hastalığı içerir. Lokalize agresif periodontitis, daha önceleri lokalize jüvenil periodontitis olarak tanımlanmaktaydı. Generalize agresif periodontitis ise daha önce generalize juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitis olarak tanımlanan hastalıkları içine alır.

Agresif periodontitis, lezyonların dağılımına göre kendi içinde iki gruba ayrılır:

1. Lokalize Agresif Periodontitis (LAP): Puberte döneminde başlayan, enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, birinci molar ve/veya kesici dişlerde lokalize, bir tanesi birinci molar diş olmak kaydı ile en az iki daimi dişte ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır [8,185].

2. Generalize Agresif Periodontitis (GAP): Genellikle genç erişkinlerde görülen, enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtlarının meydana geldiği, birinci molar ve kesici dişler ile birlikte en az üç daimi dişi etkileyen yaygın ataşman ve kemik kaybı ile karakterize bir hastalıktır [8,185]. GAP lokalize olarak başlayabilir ve zaman içinde daha fazla dişin etkilenmesi ile generalize bir hal alabilir. Radyografide tüm dentisyonu etkileyen ileri derecede yatay ve dikey kemik kayıpları görülür. Hastalık aktif ve pasif dönemler olarak seyreder. Ataşman ve kemik kaybının hızı bu dönemlerde aynı değildir. Koyu kırmızı renk ve ülsere alanlar ile karakterize şiddetli akut iltihap tablosu hastalığın aktif döneminde tespit edilir. Tabloya çoğunlukla cerahat çıkışı ve hafif uyaran ile meydana gelen kanama da eşlik eder. Hastalığın bu döneminde şiddetli ataşman ve kemik kaybı meydana gelir. Pasif dönemde ise, klinik görüntü özellikle renk, şekil, kıvam bakımından sağlıklı bireylerdekine benzer. Ancak sondalamada derin periodontal ceplere rastlanır. Mikrobiyal dental plakta çoğunlukla gr (-) mikroorganizmaların rol oynadığı ifade edilmiştir. Özellikle hastalıkla ilişkilendirilen

patojen mikroorganizmalar *Pg* ve *Tf'tir*. Hastalarda ayrıca *Aa, Pi* ve *Campylobacter rectus*'a karşı artmış antikor yanıtı tespit edilmiştir [150,185].

LAP ve GAP'a ait ortak özellikler:

- Hastaların sistemik açıdan sağlıklı olması,
- Hızlı ataşman ve kemik kaybının bulunması,
- Ailesel geçişin olmasıdır.

Her hastada rastlanmayan ancak hastaların büyük çoğunluğunda rastlanabilen özellikler ise:

- Mikrobiyal dental plak birikiminin periodontal doku yıkımının şiddeti ile uyumsuz olması,
- *Aa* ve *Pg'in* artmış oranlarda tespit edilmesi,
- Nötrofil ve monositlerde anomalilerin bulunmasıdır [120,150,185].

Agresif periodontitis yıkımın şiddeti, ilerleme hızı, tedaviye yanıt ile etiyolojik ve genetik yatkınlık kriterleri açısından diğer periodontal hastalıklardan önemli farklılıklar gösteren bir hastalıktır. Sistemik faktörler, immün defektler ve mikrobiyal flora gibi kompleks faktörler hastalığın oluşumunda birlikte rol oynarak hastalığın şiddetini ve tedaviye verilen cevabı etkiler [26,104,185]. Günümüzde, bu kompleks ilişkilerin dışında, çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de hastalığın türünde, şiddetinde, oluşum ve gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir [120].

### 2.4.1. Generalize Agresif Periodontitis:

Agresif periodontitis genellikle 30 yaşın altında ve sistemik olarak sağlıklı bireyleri etkileyen, hızlı ilerleyen alveolar kemik yıkımı ile karakterize, erken yaşlarda dişlerin kaybına neden olabilen ve birçok araştırmacıya göre kalıtsal bir periodontal hastalıktır [111,147]. Agresif periodontitis, kronik periodontitisten; hastalığın başlama yaşı, hastalığın ilerleme hızı, ilişkili subgingival mikrofloranın yapısı ve kompozisyonu, konak cevabındaki değişiklikler ve ailesel yatkınlık gibi farklılıklarıyla ayrılır. Bu hastalığa siyah ırkta daha fazla rastlanır.

Yaş, cinsiyet, kalıtım, sosyo-ekonomik düzey ve bazı sistemik hastalıkların agresif periodontitiste rol oynadığı düşünülürse, farklı coğrafik bölgelerde, farklı

ırklarda ve farklı yaş gruplarında, çok farklı prevelans değerleriyle karşılaşılacağı açıktır.

Periodontal yıkım, epizodik bir özellik gösterir, Şiddetli yıkım dönemlerini haftalar veya aylar sürebilen sessiz dönemler izler. Bu arada radyolojik olarak bir önceki dönemle kıyaslandığında, alveoler kemik yıkımının arttığı görülür. GAPhastalarında, LAPhastalarında olduğu gibi etkilenen dişlerde plak birikimi fazla değildir. Kantitatif olarak, plak birikimi ile periodontal doku yıkımı arasında bir ilişki yoktur. Kalitatif olarak ise, mevcut plak içinde *Pg, Aa* ve *B. Forsythus* bulunur [150,185].

Generalize agresif periodontitis, aktif ve pasif dönemleri içerir. Aktif dönemlerin sıklığı ve uzunluğu, periodontal yıkımın miktarı ile doğru orantılıdır. Kemik ve ataşman kaybının görüldüğü aktif dönemlerde, dişeti kırmızı, prolifere ve ülserlidir; süpürasyon görülebilir. Pasif dönemde ise, sağlıklı pembe iltihabi olmayan bir dişeti görüntüsü ile karşılaşılır. Bazı GAPhastalarında kilo kaybı ve mental depresyon gibi sistemik bulgulara rastlanmıştır [150,185].

#### 2.4.1.1. GAP Tedavisi

Periodontal tedavinin temel amacı, dişeti enflamasyonunu elimine ederek doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının engellemesidir [47,172]. Periodontal tedavide başlıca dört temel mekanizma ile etkinlik sağlanabilir. Bunlar; patojenik türlerin eliminasyonu veya baskılanması, mikroflorada faydalı türlerin oranlarında artışın sağlanması, hastalığın ilerlemesine engel olacak şekilde çevresel şartların değiştirilmesi ve konak cevabının enfeksiyona daha dirençli hale getirilmesidir [168]. Periodontal tedavinin temelini oluşturan mekanik debridmanla supragingival ve supgingival alandan plak eliminasyonu sağlanır [58,106,114,190].

Generalize Agresif Periodontitis'nin tedavisi hastalığın genetik faktörlere bağlı olması, immün defektlere ve spesifik mikrofloraya sahip olması, şiddetli periodontal yıkım gibi özelliklerinden dolayı, güç ve karmaşıktır [53]. Bugüne kadar kabul edilmiş tedavi yaklaşımlarında, GAPiçin tedavi protokolu 2 farklılık dışında kronik periodontitise benzemektedir. *European Federation of Periodontology* ve *American Academy of Periodontology'nin* raporlarında agresif Periodontitis'li hastaların tedavisinde sistemik antibiyotiklerle desteklenmesinin hastalığın tedavisine olumlu

yönde etkisi olduğunu vurgulanmıştır [73,79]. Ayrıca hastalığın erken yaşlarda hızlı ilerlemesi *recall* periyotlarının kısa tutulmasını da beraberinde getirmektedir [26].

GAP'nin tedavi protokolu cerrahi olmayan periodontal tedavi ile başlar. Başlangıç periodontal tedavi: Ağız hijyen eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi periodontal tedavinin temelini oluşturur [3]. Bazı durumlarda başlangıç periodontal tedavi patojen mikroorganizmaların yok edilmesinde yetersiz kalabilir. Bu durumlardan birisi de agresif Periodontitis'tir. Bu hastalardaki patojen mikroorganizmaların farklılığı, derin cepler, furkasyon bölgelerinin hastalıktan etkilenmesi ve özellikle *Aa* gibi bazı patojen mikroorganizmaların periodontal dokular içine invaze olması başlangıç periodontal tedaviyi yetersiz kılarak tedavinin antimikrobiyallerle desteklenmesini gündeme getirmiştir [24,49,68,73,129,150,156,173]. Bu hastalarda ilk olarak tetrasiklin grubu antibiyotikler başlangıç tedavisine ek olarak kullanılmıştır. Araştırmacılar hastalığın % 25 oranında tekrarladığını tespit ederek farklı bir antmikrobiyal ajana yönelmişlerdir. 80'li yılların başından itibaren 31etronidazol tek başına bu hastaların tedavisinde başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılmıştır. Periodontal tedavi protokollerinde metranidazolun periodontal patojenler üzerine baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir.

Xajigeorgiou [202] ve ark. başlangıç tedavisine ek olarak metranidazolu tek başına kullandıkları gruplarında *Pg*, *Tf* ve *Td* seviyelerinde, hem başlangıç tedavisine ek olarak doksisiklin uyguladıkları gruplarına hem de sadece diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi uyguladıkları gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı cep derinliği azalması tespit etmişlerdir. Ancak sadece metranidazol kullanımının *Aa*üzerine etkisi tartışmalıdır. Agresif Periodontitis'li hastalardaki floranın patojenitesi yüksek mikroorganizmalardan oluşması ve biofilm içerisindeki farklı patojen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle bu hastalarda kombinasyon antibiyotik kullanımının daha avantajlı olduğu ifade edilmiştir. Guerrero ve ark. [68] Başlangıç periodontal tedaviye destek olarak 7 gün süreyle kullanılan sistemik metranidazol+amoksisilin kombinasyonunun SCD $\geq$ 7 mm olan agresif Periodontitis'li hastalarda sistemik antibiyotik kullanmayan hastalara göre SCD azalması üzerine olumlu etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Patojen mikroorganizmaların özelliklerinin farklı olması nedeniyle tek bir antibiyotik kullanımı yeterli bulunmamıştır. Kombine antibiyotik kullanımının, etkilediği mikroorganizma

spektrumunu artırması, hastanın daha düşük doz antibiyotik alması, bakteriyel direnç riskini engellemesi gibi avantajları bulunmaktadır.

Başlangıç periodontal tedavi sonrasında hastalar yeniden değerlendirilirler. Bu değerlendirme sonucunda periodontal cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Periodontal cerrahi tedavi, rejeneratif veya klasik yaklaşımları içerir. Klasik periodontal cerrahi ile kök yüzeylerinin düzleştirilmesi ve temizlenmesi, periodontal ceplerin elimine edilmesi, böylece dişi destekleyen dokuların tedavisi hedeflenmiştir. Bu tedavi aynı zamanda bakteri ile invaze olmuş marjinal yumuşak dokuların eliminasyonunu ve hastanın kendi plak kontrolünü sağlayabilecek dişeti morfolojisinin oluşturulmasını da amaçlar [166]. Ancak klasik periodontal tedavinin özellikle anterior bölgelerde zayıf estetik sonuçlar verdiği ifade edilmiştir. Bu nedenle, klasik periodontal 10 cerrahiden daha çok kaybedilmiş doku ve fonksiyonu tekrar oluşturmayı amaçlayan rejeneratif periodontal cerrahi yaklaşımlar bu hastaların tedavisinde ön plana çıkmıştır.

Günümüzde periodontal hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak antibiyotiklerin kullanımı desteklemekle beraber kullanılacak antibiyotiğin hangisi olacağı hakkında fikir birliği yoktur.

Gibson'a [57] göre periodontal tedavide kullanılacak ideal antibiyotik;

1- Floradaki periodontopatojen mikroorganizmalar üzerinde etkili olmalı,

2- Alerjik ve toksik olmamalı,

3- Uzun süreli dönemlerde oral dokularda aktivitesini sürdürebilmeli,

4- Bakteriostatik olmaktan çok bakterisid olmalıdır,

5- Vücut sıvılarında yüksek oranda dilüe edildiği zaman dahi aktivitesini koruyabilmelidir,

6- Diğer ilaçlarla minimum düzeylerde etkileşime girmeli, yan etki göstermemelidir

7- Ucuz olmalı.

Bu amaçla günümüzde topikal ve sistemik olarak tetrasiklin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve sipramisin gibi antibiyotikler ve kombinasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır

### 2.4.1.2. Agresif Periodontitisli Bireylerin tedavisindeki Metronidazol+Amoksisilin Kombinasyonuyla İlgili Çalışmalar

Pek çok araştırma periodontal tedaviye destek olarak metronidazol + amoksisilin kullanımının oldukça iyi sonuçlar vadettiğine dair veri sunmaktadır. Bu kombinasyonun özellikle LAP ve mikrofloralarında *Aa*'nın dominant olduğu bireylerde oldukça başarılı olduğu pek çok araştırıcı tarafından bildirilmiştir [49,124,184,193,200,201].

Van Winkelhoff ve ark. 11 lokalize juvenil periodontitis ve 11 hızlı ilerleyen periodontitisli bireyi dahil ettikleri çalışmalarında standart kültür yöntemi ile *Aa* ile birlikte *Bacteroides gingivalis* ve *Bacteroides intermedius* sayılarını kombine antibiyotik tedavisi ile desteklenen periodontal başlangıç tedavisi öncesinde ve sonrası 2-4. aylar ile 9-11. Aylarda değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre tedavi öncesi toplanan subgingival örneklerin tamamında mevcut olan *Aa*'ya, 2-4. aylarda ve 9-11. Aylarda rastlanmamıştır. *Bacteroides gingivalis* yine tedavi sonrası izole edilememiştir. *Bacteroides intermedius* ise altı bireyde tedavi sonrası düşük seviyelerde izole edilebilmiştir. Araştırıcılar *Aa* ile enfekte periodontitisli bireylerin tedavisinde metronidazol + amoksisilin kombinasyonunun etkin olduğunu bildirmişlerdir [192].

Van Winkelhoff ve ark. tarafından yapılan çalışmada farklı periodontitis tiplerinde periodontal başlangıç tedavisiyle birlikte metronidazol + amoksisilin kombinasyonunun Aaüzerine etkinliği araştırılmış. Çalışmaya lokalize juvenil periodontitis, erişkin periodontitis ve inatçı periodontitisli toplam 118 birey dahil edilmiş. Yapılan mikrobiyolojik incelemede *Aa*'nın yanı sıra siyah pigmentli gram negatif anaerobların sayıları tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3. ve 9. aylarda değerlendirilmiş. Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra bireylere metronidazol (250 mg, 3x1) + amoksisilin (375 mg, 3x1) 7 gün süreyle kullandırılmış. Araştırıcılar şiddetli periodontitisli bireylerde subgingival *Aa*'ın baskılanmasında kombinasyonun mekanik tedavi ile birlikte uygulamasının başarılı sonuçlarına dikkat çekmişlerdir [193].

Pavicic ve ark. in vitro çalışmalarında metronidazol, metronidazol hidroksimetaboliti ve amoksisilin'in birbirleri ile etkileşimlerini ve bu üç bileşiğin *Aa* üzerine aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada her iki bileşiğin de (metronidazol ve karaciğerde üretilen metaboliti) amoksisilin ile sinerjizma gösterdiği gözlenmiştir. Araştırıcılar metronidazol ve amoksisilinin birlikte kullanımında, ayrı ayrı gösterdikleri etkinin yanı sıra, hidroksimetabolitin de kombinasyonla sinerjistik özelliğinin özellikle

karışık anaerobik enfeksiyonlarda katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yine araştırıcılara göre *Aa*'nın belirli suşlarının metronidazole duyarlı olmamaları, buna karşın bazı kişilerde metronidazolün periodontal ceplerden *Aa*'yı etkin şekilde elimine edebilmesi metronidazol ve hidroksimetabolitinin sinerjistik etkileşimleri ile açıklanabilir [124].

Flemmig ve ark. daha önce tedavi olmamış 48 erişkin peridontitisli bireyi yalnızca mekanik tedavi ve mekanik tedavi sonrası kombine antibiyotik uygulanacak iki gruba ayırdıkları çalışmalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 10. gün, tedavi sonrası 3, 6, 9, 12. aylarda subgingival bölgelerle birlikte dil dorsumu, tonsiller, yanak mukozalarının dahil olduğu müköz membranlardan plak örnekleri toplamışlardır. Örnekler polimerase chain reaction (PCR) yöntemiyle incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre sistemik metronidazol + amoksisilin uygulaması *Aa*'yı oral kaviteden uzun dönem uzaklaştırabilirken, aynı başarılı sonuçlara *Pg* ile ilgili olarak rastlanmamıştır [49].

Aynı çalışmanın klinik tedavi sonuçlarının yine aynı takip dönemlerinde değerlendirildiği bölümünde ise başlangıç subgingival mikrobiyal analizlerinde *Pg*'den bağımsız olarak *Aa*' ya sahip olan bireylerde antibiyotik uygulanmayan bireylerle karşılaştırıldığında 2 mm ve üstü klinik ataşman kazancı olduğu ayrıca ataşman kaybı olasılığının da ataşman kaybı meydana gelen bölgelerde 0.8 mm oranında azaldığı bildirilmiştir. Başlangıç subgingival analizlerinde yalnızca *Pg* saptanan bireylerde ise ataşman kaybı riskinin arttığı görülmüştür [50].

Pavicic ve ark. Çalışmalarında daha önceki periodontal tedavilere yeterli yanıt vermeyen *Aa* ile ilişkili periodontitisli bireylere periodontal başlangıç tedavisini takiben metronidazol (250 mg, 3x1, 7 gün ) + amoksisilin (375 mg, 3x1, 7 gün) kullandırmışlar ve *Aa*'ın uzun dönem rekolonizasyonunu araştırmışlardır. Araştırmaya göre bu kombinasyon *Aa*'ı yalnızca periodontal bölgelerde değil dil, tonsiller bölge, yanak mukozası ve tükrükte de kültüre edilebilir düzeylerin altına indirebilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre uzun dönem takip sonrası *Aa*'ya bağlı rekolonizasyona oldukça nadir rastlanmıştır. *Aa*'nın eliminasyonu ile klinik parametrelerdeki iyileşme arasında da pozitif korelasyon görülmüştür [124].

Rooney ve ark. İlerlemiş kronik periodontitisli bireylerde sistemik metronidazol + amoksisilin kullanımının klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerine etkilerini inceledikleri çalışmaya 66 bireyi dahil etmişlerdir. Çalışmada biri metronidazol +

amoksisilin (amoksisilin 250 mg kapsül, 3x1, 7 gün, metronidazol 200 mg tablet, 3x1, 7 gün), biri metronidazol + plasebo (metronidazol 200 mg tablet) uygulanan iki grup ile amoksisilin + plasebo( 250 mg amoksisilin kapsül, 3x1, 7 gün) ve plasebo + plasebo kullandırılan toplam dört grubun klinik ve mikrobiyolojik parametreleri 0. 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiş. *Aa*, *Pg, Pi* oranlarına kültür yöntemiyle bakılmış, ayrıca total bakteri sayıları da kaydedilmiş. Çalışmada başlangıç *Pg* düzeyleri %27, *Aa* düzeyleri ise %11 olup istatistiksel analize izin vermeyecek kadar az bulunmuş. *Pi*tür ayrımının yapılmadığı çalışmada *Pi*grubu bakteri sayıları 3. Ay analizlerde metronidazol + amoksilin ve metronidazol gruplarında anlamlı daha az bulunmuş. Tüm tedavi grupları arasında metronidazol + amoksisilin grubunda bütün iyileşme parametreleri daha anlamlı olarak gözlenmiş. Araştırıcılar metronidazol + amoksisilin kombinasyonunu literatürle orantılı olarak klinik ve mikrobiyolojik anlamlı yararını bildirmişlerdir [142].

Haffajee ve ark. inatçı periodontitisli 14 bireyi dahil ettikleri çalışmada lokal (tetrasiklin fibril, 1 hafta) ve sistemik (amoksisilin 500 mg 3x1, 14 gün + metronidazol 250 mg 3x1, 14 gün) antibiyotik uygulamalarının bu bireylerde zaten azalmış olan subgingival kolonizasynunu daha da geriye çekilip çekilemeyeceğinin, aynı zamanda oluşacak mikrobiyal değişimin periodontal destek dokuların stabilizasyonuna olan katkılarını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada toplam 40 subgingival bakteri türünün varlığını checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniğiyle araştırmışlar. Araştırıcılar kombinasyon tedavisinden klinik olarak en fazla yarar gören grubun *Pg* prevalansında azalma sağlanabilen grup olduğunu, bu grubu diğer siyah pigmentli bakteriler ve *Tf* 'in azalma sağlanabildiği bireylerin takip ettiğini gözlemiştir. Araştırma sonunda inatçı periodontitisli bireylerin doğru antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilmeleri sonucunda periodontal açıdan stabililite sağlanabileceği bildirilmiştir [74].

Berglundh ve ark. tarafından metronidazol (250 mg,3x1) + amoksisilin (250mg 3x1,) ile desteklenmiş periodontal başlangıç tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik olarak, ayrıca iltihapsal lezyonlarda meydana getirdiği değişikliklerin saptanması amacıyla yaptıkları çalışmada plasebo ve ilaç kullanılan iki grup karşılaştırılmış. Total bakteri sayılarının yanı sıra *Aa, Pg* ve *Pi* sayılarına bakılmış. Ayrıca rastgele seçilen bir interproksimal papil bölgesinden dişeti örnekleri alınmış. Araştırıcılar başlangıç tedavisine destek olarak metronidazol + amoksisilin kullanımının mevcut periodontal durumun iyileştirilmesinde, *Aa*, *Pg, Pi* gibi putatif periodontal patojenlerin eliminasyonu veya baskılanmasında, aynı zamanda iltihapsal lezyonun boyutlarının

azalmasında kontrol grubuna göre anlamlı daha iyi sonuçlar sunduğunu bildirmişlerdir [16].

Winkel ve ark. tarafından yapılan çalışmada başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 6 hafta sonra gerekli bölgelerde tekrar başlangıç tedavisi uygulanmış olan ve beraberinde sistemik antibiyotik (metronidazol 375 mg, 3x1 + amoksisilin 250 mg, 3x1) veya plasebo kullanılan iki grup başlangıç ve ilaç kullanımını takiben 3. ay verilerine göre klinik ve mikrobiyolojik açıdan karşılaştırılmış. Total bakteri sayılarının yanı sıra *Bacteroides forsythus*, *Fn* ve *Peptostreptococcus micros ile Aa* oranları değerlendirilmiş. Araştırma sonuçlarına göre antibiyotik uygulanan grup tedavinin klinik sonuçları açısından daha başarılı bulunmuş. Ayrıca çalışmada amoksisilin ve metronidazol kombine kullanımının *Aa*'yı kültüre edilebilir seviyelerin altına indirebildiği, varlığı araştırılan diğer patojenlerin ise oranlarını azalttığı saptanmıştır. Başlangıçta *Pg* ile enfekte bireylerde plasebo ile karşılaştırıldığında cep derinliğinde anlamlı daha fazla sığlaşmaya rastlanmış. *Pg* negatif bireylerde ise test ve plasebo arasında aynı parametre açısından fark görülmemiş. Araştırıcılar başlangıç tedavisine destek olarak kullanılan kombine metronidazol ve amoksisilin uygulamasının yalnızca başlangıç tedavisine göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar sunduğunu bildirmişlerdir [200].

Serino ve ark. (2001) çalışmalarında klinik takiple inatçı periodontitis tanısı koyulmuş 17 birey üzerinde periodontal başlangıç tedavisini destekleme amaçlı sistemik antibiyotik tedavisinin etkinliğini klinik, radyografik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirmişler. Total bakteri miktarlarının yanı sıra *Aa, Pg* ve *Pi* oranlarına kültür yöntemiyle bakmışlar. Denekler 2 hafta süren başlangıç tedavisi esnasında metronidazol (400 mg, 3x1) + amoksisilin (750 mg, 2x1) kullanmış. 3. yıl verilerine göre total bakteri miktarlarının başlangıç değerlerine döndüğü, *Aa* ve *Pg* miktarlarının arttığı, Pi miktarlarının ise değişmediği gözlenmiş. 3. ve 5. yıl takipler arasında meydana gelen ataşman kaybının 1. ve 3. yıldaki ile benzer özellik gösterdiği saptanmış. Araştırıcılar özellikle başlangıç tedavisi ile mekanik olarak yeteri kadar iyi temizlenemeyen kök yüzeyleri nedeniyle meydana gelen reenfeksiyonun önlenmesinde cerrahi müdahalenin gerekliliğini bildirmişlerdir [152].

## 2.5. Lazer

Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) "Uyarılmış Radyasyon Yayılımı Yoluyla Işık Yükseltilmesi" kelimelerinin baş harfleri alınarak meydana getirilmiş bir kelimedir.

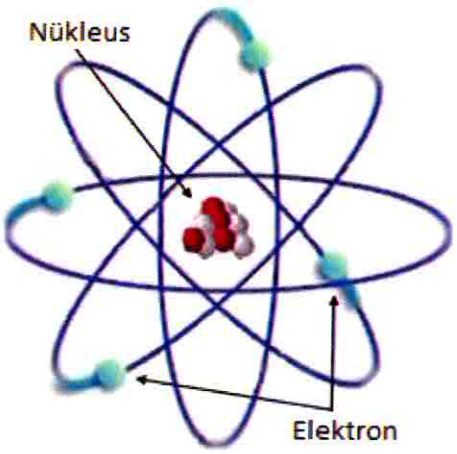
Lazerin fiziksel prensipleri 1917 yılında Albert Einstein tarafından ortaya atılan Quantum mekaniği teorisine dayanarak geliştirilmiştir. İlk lazer 1960 yılında Theodor Maiman tarafından, bir sert madde lazeri olan rubin kristali ile gerçekleştirilmiştir [108]. Sonraları gaz lazeri, yarı iletken lazer gibi değişik tipleri geliştirilmiştir.

Bütün lazer sistemlerinde lazer ışını, atomların ışık yaymaya başlayıncaya kadar enerjiyle pompalanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ışık daha sonra aynalar aracılığıyla güçlendirilmektedir. Her atom bir enerji deposudur, atom çevresinde bulunan elektronların hareketlerine bağlı olarak da enerji miktarı değişir. Sabit birer yörüngeleri olan bu elektronlar, elektriksel olarak veya foton bombardımanı ile uyarılırsa yörüngelerinden çıkarlar ve daha yüksek enerji seviyelerine geçerler. Ancak atom eski stabil haline dönmek eğiliminde olduğu için uyarılmış elektronlar yeni yörüngelerinde uzun süre kalmazlar, eski düşük enerji seviyeli yörüngelerine dönerler. Bu geçiş esnasında bir foton salarlar. Foton en küçük ve yoğun ışık enerjisidir. Einstein'a göre şayet uyarılmış durumdaki bu elektron ikinci bir foton ile bir daha uyarılırsa stabil hale geçiş hızlanarak bir foton yerine aynı özelliğe sahip iki foton salınır. Bu olay lazerin temel zincirleme reaksiyonunun başlangıcıdır.

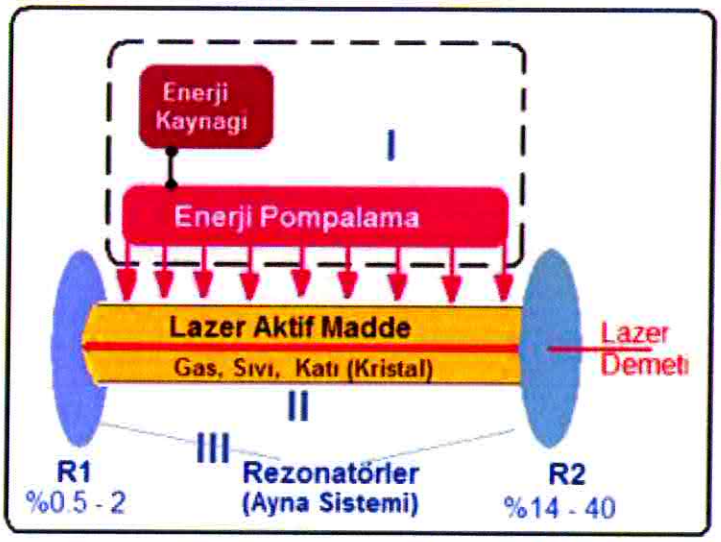
Lazer cihazında bir optik boşluk vardır. Bu boşluğun içerisinde katı, sıvı veya gaz ($CO_2$, Argon v.b.) halinde lazer ortamı bulunur. Lazer cihazları, içinde bulunan bu maddeye göre isimlendirilir. Gaz ve buharlardaki serbest atomlar, iyonlar, moleküller ve molekül iyonları, sıvı içinde çözünmüş boya maddeleri, katı cisimlerdeki atom ve iyonlar yarı iletkenler ve serbest elektronları olan pek çok maddeden lazer ışığı elde edilebilmektedir. Enerjinin atoma hangi şekilde pompalanacağı, lazerde kullanılan bu malzemeye bağlıdır. Lazer malzemesi ayrıca lazer ışınının dalga boyunu da belirler.

Lazer cihazları tasarım olarak benzer özellikler göstermektedir. Cihazda kavite adı verilen ve içerisinde aktif bir madde bulunan bir oda mevcuttur. Kavitenin çevresinde aktif maddeyi uyararak foton akımı oluşmasını sağlayan bir düzenek bulunmaktadır. Lazer cihazlarında elektronların uyarılması amacıyla ışık ya da elektrik enerjisi kullanılabilmektedir. Bu amaçla en çok Xenon Ark Lambalarından yararlanılmaktadır. Aktif maddenin uyarılmasıyla oluşan fotonlar (ışık akımı), bir tanesi

tam yansıtıcı diğeri yarı geçirgen yansıtıcı özelliğe sahip iki ayna arasında gidip gelerek yoğunlaşan ışığın bir bölümü, yarı geçirgen özellikteki ayna aracılığıyla dışarıya çıkar. Bu ışık lazer ışığıdır.




**Şekil 2-4: Lazere ilişkin Bohr Atom Modeli**




**Şekil 2-5: Lazerin Genel Çalışma Prensepi**

### 2.5.1. Lazer Işıklarının Özellikleri

- Eş fazlı (Koherent): Lazer ışığında fotonlar eş hareketleri yaparlar, yani pik seviyeye çıkış ve inişleri (amplitüd) aynı zamanda olur. Bu özellik sadece lazer ışığına özgüdür. Belirli bir dalga boyundaki ışık dalgaları bu sayede uzayda aynı hız ve tempoda yürüyen bir asker grubu benzetmesiyle de ifade edilmektedir. Bu eş değerli hareketler sonucu hedef nokta üzerindeki etkiler daha kesin ve güçlü olmaktadır.

- Paralel (Collimated): Aktif maddenin bulunduğu kavitenin iki tarafında bulunan aynalar arasında gidip gelen fotonların sadece aynı yönde hareket edenleri kontrollü olarak sistemden çıkarak enerji huzmesini oluşturmaktadır. Lazer ışığı ancak bu şekilde dağılmadan yol alarak oldukça küçük noktalara odaklanabilmekte ve gerektiğinde odak çapı ayarlanabilmektedir.

- Tek Renkli (Monochromatic): Lazer ışığı tek bir dalga boyundaki ışık dalgalarından oluşmaktadır. Aynı aktif maddeye ait elektronlar aynı enerji düzeyinde uyarılar alarak üst seviyeye atlama yapmakta ve bunun sonucunda aynı enerji düzeyine sahip yani eş fotonlar oluşmaktadır. Böylece homojen ve etkileri bilinen sabit kalitede ışık huzmeleri elde edilebilmektedir.

Lazer ışınları istenilen dalga boyunda üretilebilir. Bunun için doğru lazer malzemesin seçmek gereklidir. Lazer, enerjisini sürekli (continuous wave ) veya atımlı (pulsasyon) Şekilde açığa çıkarabilir. Diğer bir deyişle lazer ışınları kısa atımlara da dönüştürülebilir. Bu şekilde oluşturulan kısa atımlarla, çok büyük bir enerji açığa çıkar.

Lazer ışınları daima ışınsal dağılım gösterir ve kullanılan lazer cinsine bağlı olarak dalga boylarındaki farklılık nedeniyle biyolojik etkileri de farklı olur. Genel olarak biyolojik dokulara lazer uygulandığında dört temel olay meydana gelmektedir:

Yansıma

Emilim (Absorbsiyon)

Saçılma (Scattering)

Geçme (Transmisyon)

Dokunun pigmentasyon derecesine göre lazer ışığın yansıması farklıdır. Yansıyan ışın kayıp olarak kabul edildiği için istenilen etkiyi sağlamak maksadıyla lazer tiplerinin hangi dokuda ne derecede yansıdıklarını bilmek gereklidir. Diğer yandan lazer ışını doku içinde bir miktar dağılım gösterir ve bütün ile absorbe edilmez. Absorbsiyon oranı dalga boyu, dokunun birleşimi (serbest su moleküleri, protein, pigment ve diğer

makro molekülerin varlığı), dokunun yoğunluğu ve dokunun kalınlığına bağlıdır. Lazer ışının hızlı absorbsiyony , lokal olarak yüksek ısı meydana getirerek dokuda hasar oluşturmaktadır. (44 C° de doku nekrozu başlar, 70 C° ve üzerinde koagulasyon başlar, kollajen denatüre olur ve pıhtılaşma mekanizması aktive olur, 90 C° dokunun "desiccation" (kuruma)'sı dokunun susuz kalmasıyla olur, 100 C° ve üzerinde vaporizasyon (buharlaşma) oluşur, 200 C° de karbonizasyon başlar .

### 2.5.2. Lazer Uygulama Parametreleri

**Dalga boyu:** Dalga boyu ışığın dokuya olan etkisinin belirlenmesinde en önemli parametredir. Elektromanyetik veya ışık dalgasının birbirine komşu pik noktaları arasındaki mesafedir. Kısacası dalga boyu, lazer ile doku arasındaki ilişkinin kalitesini veya reaksiyon tipini belirlerken, enerji miktarı ve doku özellikleri ise bu reaksiyonun miktarını veya derinliğini belirler. Dalga boyunun ne kadar olacağı kullanılan aktif maddeye bağlı olarak değişir. Dalga boyu, absorbsiyonun oluşup oluşmayacağını belirler. Örneğin; CO2 lazerden çıkan 0,6 μm dalga boylu ışık birçok materyal tarafından iyi bir şekilde absorbe edilirken, Nd: YAG lazer ise suda, yumuşak ve pigmentli dokularda etkilidir. Lazer seçimi yapılırken en önemli nokta lazer uygulanacak dokunun hangi dalga boyunu en iyi absorbe ettiğidir. Bunu cihazın çıkış gücü ve darbe özellikleri takip eder. 400-700 nm.' lik görülen ışık dalga boylarında suyun bilindiği gibi şeffaf olduğu, buna karşılık 300 nm.' nin altındaki mor ötesi bölgede ve kızılötesi bölgede enerjiyi iyi absorbe ettiği görülmektedir. Bu durumda etkili bir ablasyon yapılmak istendiğinde suyun absorbsiyonunun yüksek olduğu bir dalga boyu seçilmelidir. Diş sert dokuları açısından değerlendirildiğinde 2940 nm dalga boyundaki Er:YAG ve 2740 nm dalga boyundaki Er,Cr:YSGG (Erbium,Kromium:Yittrium-Selenium-Galium-Garnet) lazerler geliştirilmiştir [31].

**Pulsasyon süresi:** Diş sert dokusunda termo mekanik etkilerden dolayı pulsasyon lazeri kullanılmaktadır. Plazma oluşumunun engellenmesi için nanosaniye düzeyinde çok kısa süreli pulsasyonlar diş sert dokuları için uygun değildir. Ayrıca bu süre kısaldıkça mikro patlamalara bağlı dalgalar halinde oluşan itme gücü (ultrason gibi) de şiddetlenir. Diş sert dokularını yüzeyden uzaklaştırmada ise bu mikroskobik mekanik parçalanma

istenmeyen etkidir. Milisaniyeler düzeyindeki uzun pulsasyon sürelerinde ise mikro patlama etkisi kaybolduğundan termomekanik etki zayıflamaktadır. Bu süre içinde aynı anda ısı iletimi de kendini belli etmeye başlamaktadır. Isı yükselmesine bağlı su kaybı ve çatlakların oluşumu önemli problem olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak 100-350 ms. arasındaki bir pulsasyon süresi ve ayrıca sprey seklinde soğutma kabul edilecek bir çözümdür. Böylece çok az termik yüklenme, hasar oluşmadan yeterli derecede mekanik etki elde edilebilir. Aralıklı darbelerle elde edilen ablasyon, etraftaki dokuyu daha az ısıttığından, karbonizasyonu engeller ve iyileşmeyi hızlandırır.

**Pulsasyon sıklığı:** Sert dokudan mümkün olduğunca fazla madde uzaklaştırabilmek için lazer puls enerjisi ya da sıklığı artırılmalıdır. İlk ışıkta olanaklar plazma oluşumu ile sınırlıdır, ikinci ışıkta ise çevre bölgede soğuma süresi kısalacağı için ısı artışı söz konusudur. Pulsasyon mikrosaniyelerde olduğu sürelerde frekans 2-10 Hz. arasında ise en uygun çalışma şartlarının olduğu görülmektedir. Prensip olarak, pulsasyon sıklığını yükseltmektense lazerin enerjisini yükseltmek daha iyi sonuçlar vermektedir.

**Güç:** Lazer uygulamasında Güç (Watt) aşağıdaki formül ile hesaplanabilmektedir. P (Güç-Watt) = Lazer enerjisi X Puls sayısı (puls frekansı)
Enerji, belli bir süre boyunca uygulanan güç olarak ifade edilebilir ve matematiksel olarak: Enerji (J) = Güç (watt) X Süre (s) seklinde hesaplanabilir. (1 Joule = 1 W X 1 Sn.)
Güç yoğunluğu (power density): Birim alandaki (cm2) foton konsantrasyonu (W) ya da birim alandaki lazer ışık kaynağının yüzey alanı güç olarak ifade edilmektedir.
Güç yoğunluğu (Power Density) : Güç (W)/Alan (cm2).
Enerji yoğunluğu: (Enerji/alan) Birim alandaki enerji olarak hesaplanır.

**Dalga formu:** Dalga formu ise zamana bağlı olarak çıkan lazer gücünü ifade eder. Sürekli, parçalı ve pulsasyonlu olarak üç şekildedir. Sürekli dalga boyunda, lazer kesintisiz bir şekilde uygulanabilir. Parçalı formda ise lazer ışıklarının süresi ayarlanabilir. Pulsasyonlu formda ise lazerin çıktığı ve çıkmadığı anlar vardır. Örnek olarak fotoğraf makinelerinin flaşı verilebilir.

### 2.5.3. Dişhekimlğinde ve Tıpta Kullanılan Lazerlerin Tipi (Tablo 2-1)

**A-Kaynağındaki aktif maddelerine göre;**

1- Katı maddeler içeren lazerler

2- Gazlar içeren lazerler

3- Uyarılmış gaz halojenitler içeren lazerler

4- Boya tanecikleri içeren lazerler

5- Yarı iletken çubuklar içeren lazerler

**B-Lazer ışığı hareketlerine göre;**

1- Devamlı ışık verenler

2- Nabızsal şekilde ışık verenler

3- Dalgalı akım olarak ışık verenler

**C- Dalga boylarına göre;**

1- Morötesi

2- Kızılötesi

3- Görünen ışık olarak sınıflandırılır [31].

**Tablo 2-1: Dişhekimliğinde ve tıpta kullanılan lazerlerin tipi ve dalga boyları: [31]**

| Lazer tipi | | Dalga boyu | Renk |
|---|---|---|---|
| Excimer lazerler | Argon Fluoride (ArF) | 193 nm | Morötesi |
| | Xenon Chloride (XeCl) | 308 nm | Morötesi |
| Gaz lazerler | Argon | 488 nm | Mavi |
| | | 514 nm | Mavi-Yeşil |
| | Helium Neon (HeNe) | 637 nm | Kırmızı |
| | Carbon Dioxide ($CO_2$) | 10,600 | Kızılötesi |
| Diode lazerler | İndium Gallium Arsenide Phosphorus(InGaAsP) | 655 nm<br>670-830 nm | Kırmızı<br>Kırmızı-Kızılötesi |
| | Gallium Aluminum Arsenide (GaAlAs) | | |
| | Gallium Arsenide (GaAs) | 840 nm | Kızılötesi |
| | İndium Gallium Arsenide (InGaAs) | 980 nm | Kızılötesi |
| Sert lazerler | Alexandrite | 337 nm | Morötesi |
| | Potassium Titanyl Phosphate (KTP) | 532 nm | Yeşil |
| | Neodymium:YAG (Nd:YAG) | 1,064 nm | Kızılötesi |
| | Holmium:YAG (Ho:YAG) | 2,100 nm | Kızılötesi |
| | Erbium, chromium:YSGG (Er,Cr:YSGG) | 2,780 nm | Kızılötesi |
| | Erbium:YSGG (Er:YSGG) | 2,790 nm | Kızılötesi |
| | Erbium:YAG (Er:YAG) | 2,940 nm | Kızılötesi |

### 2.5.4. Lazerin Çeşitleri ve Özellikleri

#### 2.5.4.1. $CO_2$ Lazer ( Carbon Dioxide)

Dalga boyu 10600 nm'dir. Dalga tipi olarak atımlı ve devamlı dalganın her ikisi de kuulanılır. Su tarafından absorbe edilir bu yüzden daha çok yumuşak doku cerrahisinde kullanılır. Geleneksel cerrahiye göre avantajı; güçlü hemostatik ve bakterisidal etkisidir, ayrıca minimal skar dokusu oluşumudur. Yumuşak doku cerrahisinde 1970 yılından beri kullanıldığı gibi US Food and Drug Administration (FDA) 1976 yılında yumuşak doku cerrahisinde kullanımını onaylamıştır. $CO_2$ lazer sert dokuda mineral kompanentleri özellikle fosfat iyonları tarafından absorbe edilir. İnorganik kompanentlerde ısı akümülasyonu yapar ve bunun sonucunda organik kompanentlerde karbonizasyon oluşturduğ için kullanımı yumuşak dokuda sınırlanmıştır. $CO_2$ lazer doku yüzeyinde çok az saçılma ya da penetrasyonla absorbe edilir. Ablasyon özelliği ise uygulama sırasında ortaya çıkan ısıdan oluşur, fakat ısı dokuda saçılmamaktadır zira kesilmiş bölgenin etrafında kalın bir koagülasyon tabakası oluşur; kalınlığı 100-300 mikrondur. Doku penetrasyonu gücün yoğunluğuna bağlı olarak 0.5 mm derinliktedir. $CO_2$ lazerin dokulardaki absorbasyon oranı; minede %98, dentinde %95, çürükte %95 yumuşak doku/kanda %98, yansıma oranı; minede, dentinde, çürükte %2, yumuşak doku/kanda %1, transmisyon oranı ise; minede%2, dentinde ve çürükte %3, yumuşak doku/kanda %1'dir [31].

#### 2.5.4.2. Er:YAG Lazer ( Erbium-doped: Yttrium, Aluminum and Garnet)

Dalga boyu 2940 nm'dir. İlk olarak 1974 yılında Zharikov tarafından bulunmuştur. Suda en iyi absorbe olan lazerdir. Suya absorbasyon katsayısı $CO_2$ ve Nd:YAG lazerden 10.000-15.000, 2000 kez fazladır. FDA, 1997 yılında sert doku tedavilerinde, 1990 yılında sulkuler debridman ve yumuşak doku cerrahisinde ve 2004 yılında kemik cerrahisinde kullanımını kabul etmiştir. Sert doku işlemlerinde bir miktar ısı oluşabilir, ancak su ile soğutma kullanılınca bu problem ortadan kalkmıştır. Er:YAG lazer ışınlamalarında su irrigasyonu kullanarak sement ve dentin yüzeyinde 5-15 mikron kalınlığında bozulmuş bir tabaka oluşturduğunu rapor edilmiş.

Er:YAG lazerin doku ablasyon mekanizması: lazer enerjisi dokunun su molekületi ve hidröz organik kompanentleri tarafından seçici olarak absorbe edilir dolayısıyla oluşan ısının etkisnden su ve organik kompanentlerde buharlaşma meydana

gelir. Buna fototermal buharlaşma denir. Ancak sert doku prosedürlerinde su buharı oluşumu dokunu içi basıncını artırarak mikropatlama denilen patlayıcı genişleme ile sonuçlanır. Bu dinamik etkiler mekanik doku kollapsına neden olur ve termomekanik ya da fotomekanik ablasyon ile sonuçlanır. Bu fenomene su araçlı patlayıcı ablasyon da denir. Er:YAG lazerin dokulardaki absorbasyon oranı; minede %95, dentinde %96, çürükte %98, yumuşak doku/kanda %95, yansıma oranı; minede %4, dentinde %3, çürükte %1, yumuşak doku/kanda %3, transmisyon oranı ise; minede %1, dentinde ve çürükte %2, yumuşak doku/kanda %3'tür [31].

### 2.5.4.3. Diode Lazer

Dalga boyu 800-980 nm arasındadır. Sert, yarı iletken lazerdir. Elektrik enerjisini ışık enerjisine dönüştürmek için Galyum, Arsenid, Alüminyum, İndiyum gibi elementlerin kombinasyonu kullanılır. Fleksible fiberoptik sistem ile kontak moda kullanılır. Yüksek oranda hemoglobin ve diğer pigmentler tarafından absorbe edilir. Yumuşak doku cerrahisinde kullanımı tercih edilir. Sert dokuda etkili olmaması, oral mukoza ve dişeti kesmesi, pıhtılaştırılması ve yumuşak doku küretajında kullanımı Diode lazerin mükemmel bir yumuşak doku cerrahisi lazeridir. FDA 1995 yılında yumuşak doku cerrahisinde, 1998 yılında sulkuler debridmanda kullanımı onaylanmıştır. Uygulama sırasında fiberin ucundaki ısı akümülasyonuna bağlı olarak kalın bir pıhtı tabakası oluşur. Kullanımı oldukça elektrokoterizasyona benzerdir. Diode lazerin doku penetrasyonu Nd:YAG lazere oranla daha az iken, ısı oluşum oranı daha fazladır. İnsizyon sırasında oluşan pıhtı tabakasının kalınlığı yapılan in vitro çalışmalarında 1.0 mm olarak rapor edilmşitir. Diode lazerin dokulardaki absorbasyon oranı; minede %5, dentinde %30, çürükte %35, yumuşak doku/kanda %60, yansıma oranı; minede %15, dentinde %20, çürükte %3, yumuşak doku/kanda %20, transmisyon oranı ise; minede %85, dentinde %50, çürükte %2, yumuşak doku/kanda %20'dir [31].

### 2.5.4.4. Argon lazer

İki dalga boyu vardır: 488 nm (mavi) ve 514 nm (mavi-yeşil). Melanin ve hemoglobülin içeren pigmente dokular tarafından pigmente bakteriler tarafında iyi absorbe edilir. Periodontal tedavide kullanımı yaygın değildir. 488 nm dalga boyundaki Argon lazer yaygın olarak kompozit rezin uygulamalarında, diş beyazlatma ve çürük koruma işlemlerinde kullanımaktadır. FDA 1991 yılında oral yumuşak doku ve

kompozit uygulamalarında, 1995 yılında diş beyazlatmada kullanımını kabul etmiştir [31].

### 2.5.4.5. Alexandrite Lazer

Dalga boyu 337 nm'dir. Sert lazerdir. Kromiyum-doped:Berilyum-Alüminyum-Oksit Krisoberil ($Cr_{+}3$;BeAl2O4) Alexandrite olarak isimlendirilir. İlk olarak 1995 yılında Rechmann ve Henning, çift frekanslı alexandrite lazerin diştaşını uzaklaştırabildiğini rapor etmişlerdir. Bu lazer morötesi spektrumda yer alır mine ve kök sementi yüzeyinde herhangi bir morfolojik yıkıma sebep olmaz [31].

### 2.5.4.6. Excimer lazer

Kimyasal içeriğine göre iki alt gruba ayrılır. Argon florid (ArF) dalga boyu 193 nm, Xenon klorid (XeCl) dalga boyu 308 nm'dir. Morötesi spektrumda yer alır. Dokularda hasar oluşrutmadan etkili bir şekilde diştaşı temizliği yapabilir. Doku kesmesi fotoablasyonla ısı olmadan gerçekleşir. Ancak bu lazerin aparatlarının fiyatı ve boyutu klinik kullanımını engeller [31].

### 2.5.4.7. Nd:YAG Lazer (Neodymium-doped:Yttrium, Aluminum and Garnet)

Nd:YAG lazeri bir katı hal lazeridir, elektromagnetik spektrumun kızılötesi bölgesine yakın yer alan 1.064 nm dalga boylu görülmeyen ışık iletir. Bu dalga boyu dokuda minimal dağılım ve absorbsiyon özelliği gösterir. Bu nedenle dokuda daha derine iner ve güçlü termal etki gösterir. Dokuda koagülasyon ve nekroz alanı oluşturarak, yüzeyin 4-6 mm aşağısına kadar etki eder. Pigmente özellikle hemopigmente dokularda daha iyi absorbe olduğu için koagülasyon etkisi daha belirgindir. Kan hücrelerince selektif olarak absorbe edilir.absorbe edilen enerji ısıya dönüşünce, damarlardaki kollajen lifler büzüşür ve bu durum da damarın oklüzyonuna yol açar. Bu izah edilen mekanizma Nd:YAG laserin koagülasyon ve hemostaz etkisini açıklara. Yumuşak doku cerrahisinde kullanımı sırasında bistüriye oranla minimal kanama olmaktadır. FDA, Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanımı 1990 yılında kabul etmiştir. FDA, Nd:YAG lazerin sulkuler debridmanda kullanılabileceğini ise, 1997 yılında belirtilmiştir. Nd:YAG lazer sert doku cerrahisi için uygun değildir,

ancak FDA 1999 yılında mine çürüklerinde kullanılabileceğine karar vermiştir. Nd:YAG lazerle ışının taşınması fiber-optik sistemle olduğu için cerrah tarafından manipule edilmesi daha kolaydır. Buharlaştırma etkisi $CO_2$ lazere göre daha azdır. Nd:YAG lazerin dokulardaki absorbasyon oranı; minede %5, dentinde %30, çürükte %35, yumuşak doku/kanda %60, yansıma oranı; minede %15, dentinde %10, çürükte %3, yumuşak doku/kanda %20, transmisyon oranı ise; minede %85, dentinde %50, çürükte %2, yumuşak doku/kanda %20'dir [31].

### 2.5.5. Periodontolojide Nd:YAG lazer

Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanılabileceğini ilk olarak Myers ve ark. [115] 1989 yılında belirtmiş, ve bundan sonra lazer periodontolojide kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde Nd:YAG lazeri yumuşak doku ensizyonu ve eksizyonu ile başlangıç tedavisi uygulamalarında dezenfeksiyon, granülasyon ve cep içi epitelinin uzaklaştırılması amacı ile kullanılabilmektedir [5,31,91,122,158] ve bu konuda 1997'de FDA onayını almıştır [175].

Cobb ve ark. [32] yaptıkları in vivo çalışmada Nd:YAG lazerin periodontal cep içerisindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 8 hasta; toplam 18 diş dahil edilmiş olup kök yüzeyi düzleştirme işlemi için Nd:YAG lazer 85.7-150 mJ/atım, 20 Hz. ayarında manuel instrumentasyon ile birlikte ve tek başına kullanılmıştır.Nd:YAG lazer kullanımı ile kök yüzeyinden diş taşlarının tam olarak uzaklaştırılamadığı ve Nd:YAG lazarin yetersiz olduğu görülmüştür. Kök yüzeyinde kalan diş taşları karbonizasyon, erime ve resolidifikasyona bağlı olarak poröz bir yapı göstermesine rağmen, yüzeyi mikrobiyal plak içermemektedir. Araştırıcılar lazer ile uygulanan tedavinin mekanik tedavi ile desteklenmesini önermektedirler. Araştırıcılar Nd:YAG lazerin, diş çekiminin gerekli olduğu dişler dahil olmak üzere,n hem periodontal cep içerisinde yer alan mikrobiyal kolonizasyon hem de kök yüzeyi üzerine etkisini bildirmişlerdir. DNA probe analizleri sonucunda; lazer ile uygulanan tedaviyi takiben periodontal cep içerisinde yer alan bakterilerde sayıca azalma gözlenmiştir. Buna ek olarak in vitro çalışmalara benzer yapıda kök yüzeyi değişiklikleri gözlenmiştir.

Horton ve Lin. [31] konvensiyonel diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile subgingival olarak Nd:YAG lazer uygulamasını karşılaştırmışlardır. 15 hasta üzerinde yapılan çalışmada her üç segmente 2W: 100mJ/atım ve 20 Hz gücünde Nd:YAG lazer ile 2 dakika uygulanması, klasik diştaşı temizliği ve kök yüzeyi

düzleştirilmesi uygulanması ve hiç tedavi uygulanmaması planlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında ise Nd:YAG lazerin subgingival olarak uygulanmasında spesifik bakteri türlerinin azaltılması ya da oluşumunun önlenmesinde klasik diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işleminden daha etkin olduğu, sondalama derinlikleri ve ataşman kayıplarına ilişkin ölçümlerde ise klasik kök yüzeyi düzleştirme ve diştaşı temizliği işlemi jadar etkin olduğu ancak diş taşının uzaklaştırılmasında ise etkin olmadığı gösterilmiştir.

Gold ve Vilardi [61] 6 hasta üzerinde in vivo olarak 1.25 ve 1.7W gücündeki Nd:YAG lazer (62.5 ve 87.5 mJ/atım, 20Hz.) ile küretaj işlemi uygulamış ve elde ettikleri 24 dişeti dokusu örmeği mikroskopik olarak incelemişlerdir. Atımlı olarak kullanılan Nd:YAG lazerin orta derece derinlikteki periodontal ceplerin iç duvarını örten epitelyum dokunun altında yer alan bağ dokusu üzerinde herhangi bir karbonizasyon veya nekroz görülmeksizin uzaklaştırıldığını tespit etmişlerdir. Radvar ve ark. [135] 11 hastada; çekim endikasyonu bulunan periodontal hastalık tarafından etkilenmiş 80 dişte düşük doz Nd:YAG lazer ( 0.5 – 0.8 W 50 – 80mJ/atım 10 Hz) veya diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemini uygulamışlarıdır. Yapılan scan mikroskop incelemesinde (SAM), düşük doz Nd:YAG lazer uygulamasının kök yüzeyi üzerinde herhangi bir ısısal hasara neden olmadığı ancak, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile kıyaslandığında periodontal hastalığın gerilemesinde klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmelerde açısından yetersiz olduğu görülmüştür.

Ben Hatit ve ark. [14] 14 hastanın bulunduğu 150 bölgenin incelendiği in vivo çalışmasında 0.8-1.5 W gücündeki Nd:YAG lazer (100mJ/atım 8-15Hz) ile birlikte klasik diş taşı temizliği ve sadece diş taşı temizliğini sementi üzerindeki etkilerini ve periodontopatojen bakterilerin seviyesini değerlendirmiştir. Çalışmada; klasik diş taşı temizliği ile klasik diş taşı temizliğini takiben Nd:YAG lazer kullanılmış tedavi gruplarının tedavi sonrası periodontopatojenlerin seviyesi karşılaştırıldığında klasik diş taşı temizliğini takiben Nd:YAG lazer kullanılmış tedavi grubunun anlamlı derecede başarılı olduğu görülmştür. Öte yandan scaning elektron mikroskopi (SAM) sonuçlarına bakıldığında Nd:YAG lazerin tedavi amaçlı olarak kullanıldığı grupta yer alan dişlerin kök yüzeylerinde farklılıklar izlenmiştir.

Neill ve Meiloing [116] 10 hastanın dahil olduğu ve 186 dişin yer aldığı çift-kör, randomize, kontrollü klinik bir çalışma planlamışlardır. Çalışma split-mouth (karsıt çene / yarım çene) olmak üzere orta dereceden ileri dereceye kadar yetişkin

periodontitis rahatsızlığı gösteren bireylerde cerrahi olmayan diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi ile bu işleme ek olarak 2 W gücünde Nd:YAG (80 mJ/ atım, 25 Hz) lazerin tedavide kullanılmasını karşılaştırmıştır. Tedavi sonrası 6 aylık değerlendirme sonucunda sadece diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan dişler ile bu işleme ek olarak Nd:YAG lazer kullanılan dişlerin sondalama derinliklerindeki azalma benzerlik göstermektedir. Ancak belirlenmiş zamanlarda yapılan dişeti indeksi ve dişeti kanama indeksi değerlerlerinde diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemini takiben kullanılan Nd:YAG lazer tedavisi sadece diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi tedavisine kıyasla anlamalı olarak etkindir. 6 aylık ortalama ataşman seviyesi ölçümlerinde; diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini takiben Nd:YAG lazer kullanılan dişlerin ölçümlerinde ortalama değerin korunduğu ancak sadece diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan dişlerin ölçümünde bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Liu ve ark. [103] 8 hastanın 52 bölgesini split-mouth (karşıt çene, yarım çene) olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, periodontal yıkım ile yakın ilişkisi olan dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 beta seviyesini, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi ile Nd:YAG lazer (3W: 150mJ/atım 20Hz) kullanımı karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlar dişeti oluğu sıvısında yer alan IL-1 beta seviyesinin azaltılmasında tek başına Nd:YAG lazer kullanımının diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemine göre yetersiz oluğunu göstermiştir. Nd:YAG lazer uygulamasından 6 hafta sonra uygulanan diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden 6 hafta sonra uygulanan Nd:YAG lazer işlemine göre IL-1 beta miktarının azalmasında ve klinik açıdan iyileşmede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Öte yandan diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemini takiben uygulanan Nd:YAG lazer tedavisinin herhangi bir ek faydası gözlenmemiştir.

Miyazaki ve ark. [112] (kronik periodontitisli bireylerin dişeti ceplerinde Nd:YAG ve CO2 lazerin, ultrasonik kazıyıcılara göre olan etkisini araştırmışlardır. 18 hastanın 41 bölgesi rastgele seçilerek sadece Nd:YAG lazer (2.0 W 100 mJ/atım ve 20 Hz, 120s.) sadece CO2 lazer ( 2.0 W ,120s.) ve sadece ultrasonik kazıyıcı ( maksimum güç, 120s) ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası her üç gruptada sondalam derinliklerinde azalma gözlenmiştir. Diş taşı temizliği yapılan ve Nd:YAG lazer ile tedavi edilen gruplarda belirgin olarak Pg ve diş eti oluğu sıvısında azalma görülmüştr. Nd:YAG

lazer ile tedavi edilen grupta ayrıca IL-1 seviyesinde azalma eğilimi görülmüştür. Başlangıca göre kıyaslandığında Nd:YAG lazer ile tedavi edilen ve ultrasonik kazıyıcı ile diş taşı temizliği yapılan gruplarda belirgin olarak klinik değerlerde artış ve subgingival florada azalma görülmesine rağmen üç grup arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Dişeti cebinin tedavisi için çok sayıda klinikte kullanılabilecek çok sayıda Nd:YAG lazer değerleri ve ayarları bildirilmiştir [199]. White [199] cepteki hastalık dokunun uzaklaştırılması için 1.5W (100 mJ/ atım 15 Hz) 'lık bir kullanımı önerirken kalsik debridman sonrasında koagülasyonu sağlamak içinse 2.0 W (100 mJ/ atım, 20 Hz.) 2 i önermektedir. Coluzzi [33] yumuşak doku küretajı için 1.8 W (30 mj/atım 60 Hz) lik bir kullanımı önerirken, mekanik bir debridman sonrasında hemostaz ve bakterileri azaltmak için 2W ( 100 mJ/atım 20 Hz) 'i önermektedir. Gutknecht ise 2W ( 100 mJ/atım 20 Hz) 'lik bir kullanım ile küretaj yapılmasını, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme ile sağlanacak olan mekanik debridman sonrasında oluşabilecek bakteriyemi riskini azaltmak ve mekanik debridmanın etkinliğini arttırmayı hedeflemiştir.

Başlangıç tedavisinde Nd:YAG lazerin subgingival bakteriyel florayı azaltabileceği rapor edilmiştir ve Aggregibacter actinomycetemcomitans, Porphyromans gingivalis ve Provetella intermedia sayılarında azalma gösterilmiştir [15,32,38,69]. Nd:YAG lazerin doku yüzeyinde daha derindeki pigementli patojenleri dokuda değişiklik yaratmadan selektif olarak yok etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca doku içinde saçılan düşük düzeyde lazer enerjisinin iltihabı azaltabildiği ve hücre proliferasyonunu hızlandırabildiği görülmektedir.

### 2.6. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi

SRP ile periodontopatojenlerin mekanik tedavi ile tam olarak ortamdan uzaklaştırılmaları mümkün olamamaktadır ve periodontopatojen sayısının azaltılması da belirli bir süre için mümkün olabilmektedir. Cep içinde mikroorganizmaların tekrar kolonizasyonu ve klinik semptomların yeniden mümkündür [148]. Tekrar enfeksiyonu önlemek çabası ile SRP'nin 24 saat içinde yapılmasına tüm ağız temizliği (FMS) denmektedir [66,98,133]. Bu yöntemle periodontopatojenlerin daha fazla azaldığı [40], klinik iyileşmenin daha iyi olduğun [20,131,194] yapılan çalışmalarda gösterilken arada anlamlı fark bulunmadığı belirten çalışmalar da mevcuttur [6,7,88,99,198]. 24 saat

içinde veya seanslara bölünerek yapılan SRP olmak üzere her iki tedavi yöntemiyle de önemli klinik iyileşme gözlenmiş [96] ve daha az seansta SRP'nin gerçekleştirilmesinin hastalar açısından herhangi bir risk veya dezavantaj olmadığı, hastalar için daha kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir [183].

## 2.7. ParoCheck

Periodontitis ile ilişkili patojenlerin belirlemsinde kullanılan ilk DNA çipidir. Lambda ve Greiner Bio-One işbirliğiyle geliştirilen ParoCheck, toplamda 10 yada 20 değişik periodontal patojenin hızlı ve tam tespitine izin verir. Patojene özgü 16S rRNA genini saptaması için kullanılmaktadır. (PCR)Polimerize zincir reaksiyonu Cy5 ile florasan işaretli olarak tek zincirli DNA fragmanları oluşturmak üzere dizayn edilmiştir. İşaretlenerek çoğaltılmış fragmanlar daha sonra 16S rRNA gen alanından elde edilmiş ve DNA çipin üzerinde bulunan özgün patojen DNA problarıyla hibritleşir. Hibridizasyondan sonra analiz, 25-72 mm'lik mikroskopik lamları okuyabilecek bir microarray tarayıcısı ile analiz edilir. Saptama için gereken dalgaboyları 532nm(Cy3) ve 635nm (Cy5)'dir [196].

Checkscanner ve checkreport yazılımları kullanılarak, kolay ve hızlı bir şekilde rapor oluşturulur ve değerlendirilir. Çip, kontrolleriyle otomatize bir açıklama ile hatasız veri yönetimi, tanısal(teşhis) durum için gerekeni yerine getirmektedir.

### 2.7.1. ParoCheck 10 DNA Çipinin Açıklaması

Çip 12 kuyucuk (A1-B6)e sahiptir. Her biri 6,6 mm'lik okunabilir-yazılabilir alana sahiptir. Her karecik 5mm2'lik alana dağılmış 70 DNA ölçüm noktası içeren bir parocheck microarray e sahiptir.

DNA ölçüm noktaları 150 micrometre çapında ve birbirlerinden 300 mikrometre uzaklıktadır.

3 içsel kontrol noktası hibiridizasyonun ve PCR (reaksiyon) ın takibinde her özgün DNA noktasının varlığı ve homojenliğinin saptanmasını mümkün kılar.

Florafor işaretli PCR primerleri (Cy5) ve içsel kontrol sistemi için florofor işaretli hedeflerin (Cy3) kullanımıyla DNA çiplerin analizi 532nm (Cy3) ve 635nm (Cy5)dalgaboylarının kullanımı ile microarray tarayıcıyla gerçekleştirilir.

### 2.7.2. 532 nm (Yeşil Florosan) Dalgaboyundaki Sinyaller

#### 2.7.2.1. Yazılma-Okunma Kontrolü

Microarray deki her benek bu dalga boyunda sinyal verir. Hibridizasyon tamponundaki, Cy3 işaretli prob, her ölçüm noktası ile hibritleşir. Böylece bütün DNA ölçüm noktalarının homojenliği ve varlığının takibi gerçekleştirilebilir.

#### 2.7.2.2. Hibridizasyon Kontrolü

Buna ilaven hibridizasyon tamponundaki Cy3 işaretli prob, uygun komplemeter DNA örneği ile reaksiyona girecektir. 5 ölçüm noktası ile gösterilir. Bu, hibritleşme reaksiyonunun performansını kontrol eder.

#### 2.7.2.3. Oryantasyon Kontrolü

10 ölçüm noktası 532nmlik dalga boru sinyali verir.

### 2.7.3. 635nm (Kırmızı Florasan) Dalga Boyundaki Sinyaller

#### 2.7.3.1. İçsel PCR Kontrolü

PCR ın doğrulanması 5 DNA ölçüm noktası ile yapılır. İçsel PCR kontrol-template in Cy5 işaretli PCR ürününün 5 DNA ölçüm noktasına bağlanması PCR kalitesinin değerlendirilmesini garantiler. Hasta örneğinde pek çok bakterial DNA bulunması durumunda, PCR kontrol noktalarındaki sinyaller azalabilir hatta PCR sırasında primer yarışmasından ötürü kaybolabilir. Eğer böyleyse, bakterilerden biri mutlak eşiği geçmeli ki rapor çıkabilmesi için. İçsel kontrol ve bakteri eşiği geçmeyi başaramıyorsa sonuçlar çıkmamaktadır.

#### 2.7.3.2. Bakterinin Saptanması

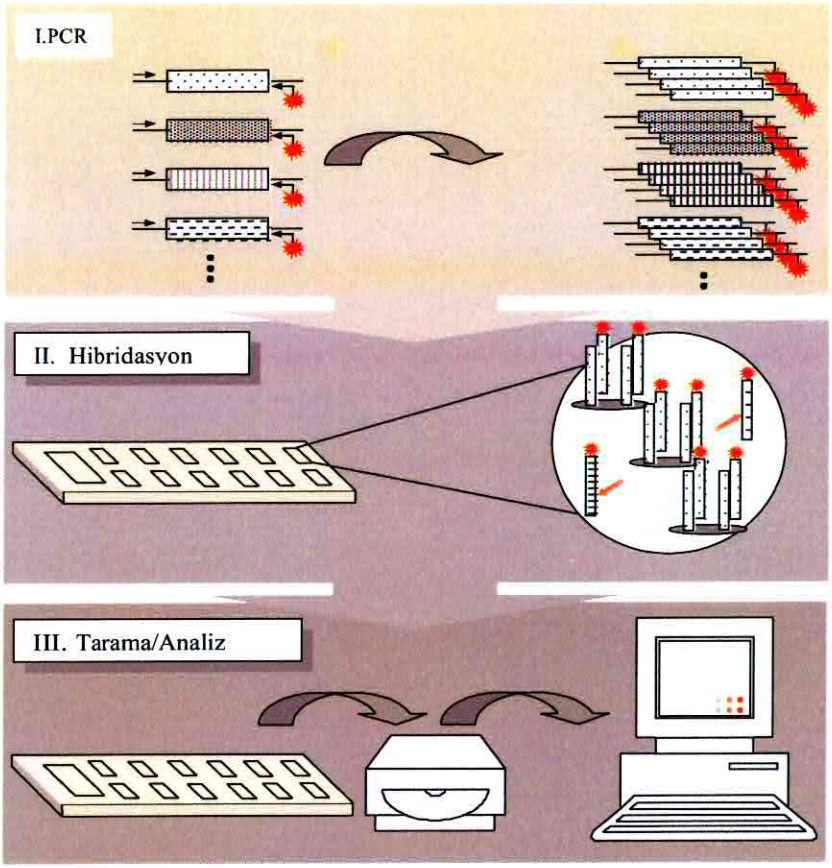
5 noktanın nüshasında,simetriğinde bulunan Cy5 işaretli PCR çoğaltma ürünlerinin özgün DNA probları ile hibridizasyonu ile bakteriel DNA saptanır.

#### 2.7.3.3. Bakteriler İçin Ölçüm Noktalarının Talimati

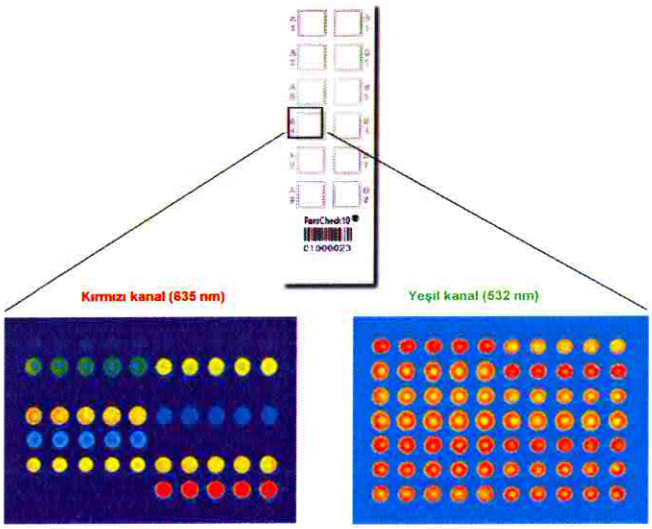
Her bakteri için 5 farklı ölçüm noktası bulunmaktadır.

### 2.7.3.4. Çip Kontrollerindeki Otomatize Analiz

ParocheCkteki çip kontrol sistemi checkreport yazılımı yardımıyla analiz edilir. Kontrol sinyallerini çevirir ve analiz-raporunu çıkartır ya da çıkmasını engeller.




**Şekil 2-6 ParoCheck sisteminin prosedürü**




**Şekil 2-7 DNA çipinin hazırlanması**

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran sistemik hastalığı olmayan, son üç ayda antibiyotik kullanmamış olan, son altı ayda periodontal tedavi görmemiş olan 26 GAP'li araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve kendilerinden kabul ettiklerini belirten yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen GAP hastalarının seçiminde aşağıdaki kriterlerin sağlanması arandı;

1. Bireylerin sistemik açıdan sağlıklı olmaları
2. Düzenli kullandıkları herhangi bir ilacın bulunmaması
3. Son altı ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olmaları
4. Periodontal cerrahi tedavi geçirmemiş olmaları
5. Son bir yıl içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmaları
6. Hamile olmamaları ya da emzirme döneminde bulunmamaları
7. 35 yaş üstü olmamaları.

Bireylere teşhisler; American Academy of Periodontology tarafından 1999 yılında [8] belirlenen kriterlere göre radyografi ve klinik ölçümlerin değerlendirilmesi sonucunda koyulmuştur.

Araştırmanın kapsamı

1- Hasta ve kontrol gruplarının seçimi

2- Hastalardan mikrobiyolojik ve dişeti oluğu sıvısını örneği alınması

3-Mikrobiyolojik örneklerin Parocheck yöntemi ile analizi

4- DOSörneklerine özgü kitlerle Elissa yöntemi ile sitokin analizi

5-Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinden oluşmaktadır.

## 3.2. Klinik Ölçümler

Hastaların ayrıntılı sistemik anamnezi alındıktan sonra yapılan ağız içi muayenede tüm dokular değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi seri radyografiler alınmıştır. Periodontal durumun tespit edilebilmesi için aşağıdaki klinik indeksler ve ölçümler yapılmıştır:

•Plak indeksi ( Silness ve Löe, 1964)

• Gingival indeks (Löe-Silness, 1963)

•Sondalanabilir cep derinliği (SCD)

•Klinik ataşman seviyesi (KAS)

•·Mobilite indeksi (MOB)

### 3.2.1. Plak indeksi

Tüm dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava spreyi ile kurutulduktan sonra dişler üzerinde bulunan mikrobiyal dental plak gözle ve diş hekimliği sondası ile değerlendirilmiştir. İndekste skorlandırma şu şekildedir:

**Skor 0**: gözle muayenede ve sonda ile kazındığında dişeti kenarında plak yok

**Skor 1**: sonda ile kazındığında plak varlığı

**Skor 2**: gözle de görülebilir birikim

**Skor 3:** mevcut birikim interdental bölgeyi tamamen doldurmuş.

### 3.2.2. Gingival indeks

Kesici ve kanin dişler ile küçük azılarda dişlerin vestibül ve oral yüzeylerinde meziyal veya distal köşe çizgileri ile palatinal/lingual orta noktalar, büyük azı dişlerde ise tüberkül tepeleri rehber alınarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Dişetinin iltihapsal düzeyini belirleme amacıyla yapılmıştır.

İndekste skorlandırma şu şekildedir:

**Skor 0:** sağlıklı dişeti

**Skor 1:** hafif iltihap, renkte hafif değişiklik, ödem ve parlaklık, sondalama esnasında kanama yok

**Skor 2:** orta derecede iltihap: kızarıklık, ödem, kanama, sondalama esnasında kanama.

**Skor 3:** şiddetli iltihap; belirgin kırmızılık ve ödem, ülser, spontan kanamaya eğilim.

### 3.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

Sondalanabilir cep derinliği orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında dişeti kenarı ile periodontal sondanın ucu arasındaki mesafe olarak ölçülmüştür. Kesici ve kanin dişler ile küçük azılarda dişlerin vestibül ve oral yüzeylerinde meziyal veya distal köşe çizgileri ile palatinal/lingual orta noktalar, büyük azı dişlerde ise tüberkül tepeleri rehber alınarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir.

### 3.2.4. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi orta düzeyde bir sondalama kuvveti uygulandığında periodontal sondanın ucu ile mine-sement sınırı arasındaki mesafe olarak ölçülmüştür. Kesici ve kanin dişler ile küçük azılarda dişlerin vestibül ve oral yüzeylerinde meziyal veya distal köşe çizgileri ile orta noktalar, büyük azı dişlerde ise tüberkül tepeleri rehber alınarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek kaydedilmiştir.

Tüm klinik ölçümler, her dişin mesio-bukkal, disto-bukkal, mid-fasiyal, mesio-lingual, disto-lingual ve mid-lingual yüzeylerinden Williams periodontal sondası ile başlangıçta, tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

## 3.3. Tedavi Planı

Uygulanacak periodontal tedavi öncesinde tüm hastalara mikrobiyal dental plak ve periodontitis ilişkisi anlatılmış, ağız bakımı ve uygulamaları hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Bu kapsamda diş fırçalama ve dişarası fırçaları ile dişipi kullanımı konusunda eğitim verilmiştir. Supragingival diş yüzeyi temizliğinde ultrasonik aletler* ve el aletleri** kombine kullanılmıştır. Supragingival temizlik sonrası cila patı ve naylon fırça kullanılarak polisaj işlemi yapılmıştır. Subgingival temizlikte bütün hastalara aynı seansta lokal anestezi altında dört segement kök yüzeyi düzleştirilmesi el aletleri** ve ultrasonik aletler kombine edilerek yapılmıştır. Subgingival temizlik sırasında lazer grubuna Nd:YAG lazer uygulanmıştır, antibiyotik grubuna ise amoksisilin + metronidazol kombine olarak başlatılmıştır). El aleti olarak azaltılmış Gracey seti kullanılmıştır ( 5-6, 7-8, 11-12, 13-14).

*Den tsply/Cavitron™, SPS, 30 K, TFI 1000, Dentsply, U.S.A.
**Gracey, SAS 56,SAS 7-8, SAS,11-12,SAS13-14. Hu friedy. Germany .

**1. Grup ( SRP+ Antibiyotik ) :**

Ağız hijyeni eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ve antibiyoterapiden oluşan başlangıç tedavisi uygulanmıştır. (Amoksisilin 1gr, 2x1, 7gün +metronidazol 500mg, 2x1, 7 gün) [73,73,192,193].

**2. Grup (SRP+ Lazer):**

Ağız hijyeni eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak. Nd: YAG lazeri†, 1064 μm dalga boyu, 100mj/atım enerji, 20 atım/saniye frekans(VSP mod ile), 2W,20 Hz güç ayarlarında el aletinin 300 μm çaplı kontakt fiber optik ucu cep içinde apikalden kuronale doğru paralel ve devamlı hareketlerle gezdirilecek şekilde ve dişin her yüzeyine 25 saniye süre ile uygulanmıştır.

Araştırma kapsamında bulunan tüm hastalar 3 aylık takip döneminin sona ermesinin ardından flap cerrahisi ve rejeneratif yöntemler açısından değerlendirilmek üzere kliniğimizin rutin hasta protokolüne dahil edilmiştir.

### 3.4. DOS Örneklerinin Toplanması

DOS örnekleri periopaperlerle†† toplanmıştır. Çalışmamızda yara iyileşmesinde ve ECM remodelinginde etkili olduğu bilinen MMP-1 ve bu MMP ile birlikte baskılama özelliğine sahip TIMP-1 düzeyleri ile iltihabi durumu belli eden IL-1β, TNF-α ve CRP düzeylerinin belirlenmesi amacıyla DOS örnekleri elde edilip laboratuar işlemleri yapılmıştır.

Periodontitisli bölgelerdeki sondalama derinliği ≥ 4mm olan dişlerden periopaper filtre kağıtlarıyla intrasulkuler yöntemle toplam dört DOS örneği alınmıştır. İntrasulkuler yöntemde filtre kağıdı şeritinin ucu, hafif bir temas hissedilinceye kadar dişeti oluğuna yerleştirilmektedir. Bu metodun tercih edilme sebebi, uygulamasının kolay olması, istenilen her bölgeden kolaylıkla DOS elde edilebilir olması ve doğru kullanıldığında en az travmaya neden olan yöntem olmasıdır.

† Fidelis Plus II : Fotona solvenia

†† Proflow Inc.New York,USA

DOS örnekleri alınırken, seçilen bölgeler pamuk tamponlar aracılığı ile izole edildikten sonra 10sn süre ile hava spreyi ile kurutulmuş ve standardize periopaper filtre kağıtları 30 sn. süre ile cep içersinde bekletilmiştir. Kan ile kontamine olan filtre kağıtları değerlendirme dışı bırakılmıştır. DOS örnekleri laboratuar işlemleri gerçekleştirilinceye kadar -40 derecede saklanmıştır.

### 3.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Analiz İçin Hazırlanması

Donmuş standardize emici kağıtları içeren ependorf tüpleri en az 20 dakika oda sıcaklığında beklettikten sonra her tüpe 100µl %1'lik BSA-PBS Tween tampon çözeltisi (pH:7.4) eklenmiştir.Tüpler 1 saat oda sıcaklığında bırakılmış ve daha sonra +4°C olan soğuk odada yatay karıştırıcı üzerinde 20 saat karıştırılmıştır. Daha sonra emici kağıtlar ependorf tüpleri içerisinden çıkarılmıştır.

### 3.4.2. Dişeti Oluğu Sıvısında CRP, TNF-α, IL-1β, MMP-8 ve TIMP-1 Düzeylerinin Ölçümü

TNF-α, IL-1β, MMP-8 ve TIMP-1 düzeyleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELISA kitler††† üretici firmanın belirttiği şekilde kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar TNF-α ve IL-1β için pg, CRP, MMP-1 ve TIMP-1 için ng olarak ifade edilmiştir..

†††BioSource, Invitrogen USA

### 3.4.3. Mikrobiyolojik Örneklerin Değerlendirilmesi

#### 3.4.3.1. Örneklerin alınması

Mikrobiyolojik örnekler dişler üzerindeki supragingival plak tampon yardımıyla temizlendikten sonra steril paper pointler en derin dişeti cebinde 20 sn boyunca bekletilerek subgingival örnekler alınmıştır. Örnek paper pointler ependorf tüplerine yerleştirilerek -40 derecede saklanmıştır. Periodontal hastalıklarda esas etyolojik etken olduğu düşünülen A*a, Pg, Tf ve Td* ParoChek yöntemi ile bakılmıştır.

#### 3.4.3.2. Örneklerin hazırlanması

Her örnek için DNA çıkarımı üretici firmanın talimati ile bakteriael genomik DNA kiti!! kullanarak yapılmıştır.

#### 3.4.3.3. PCR

PCR işlemi için hazırlanan karışım ve PCR programı aşağdaki tablolarda görüldüğü gibi yapılmıştır.

**Tablo 3-1 PCR prosedürü**

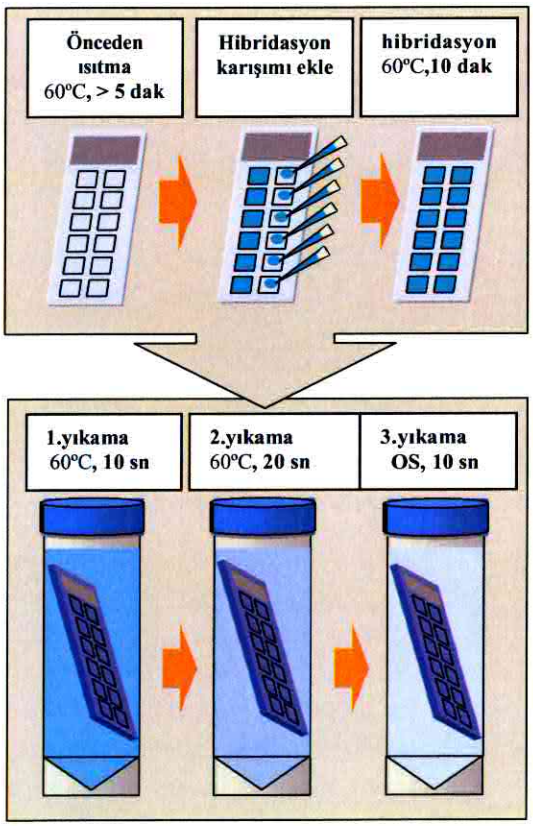
| | PCR reaksiyonu |
|---|---|
| bakteriyel DNA (2-10 ng/±l) | 1.0 ml |
| PCR MasterMix | 18.8 ml |
| Taq-Polymeraz (5 U/ml) | 0.2 ml |
| Toplam hacim | 20 ml |

| Zaman | Sıcaklık. µC | Döngü sayısı |
|---|---|---|
| 1 dak | 94 | 1 |
| 20 sn<br>20 sn<br>30 sn | 95<br>60<br>72 | 45 |
| 1 dak | 72 | 1 |
| Bekleme | 22 | |

!! SIGMA GenElute™ USA

### 3.4.3.4. Hibridizasyon

PCR işlemi ile elde edilen amplifikasyon ürünlerine hibridizasyon işlemi uygulanmıştır.5µl PCR ürünü 30µl hibridizasyon tampon çözelti ile karıştırıldıktan sonra 95°C'de 2 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra 25µl alınarak çiplerin üzerindeki kuyucuklara dağıtılmıştır. Çipler 60°C'de doymuş buharda 10 dak. inkübe edildikten sonra üretici firmanın talimatleri doğrultusunda hazırlanan yıkama tamponlarında yatırılmıştır. (şekil 3-1)



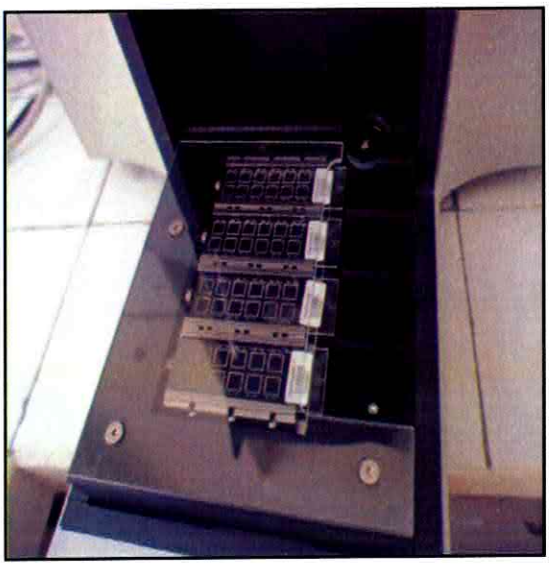

**Şekil 3-1 Hibridizasyon ve yıkama adımları**

### 3.4.3.5. Değerlendirme

Tarama ve veri analizi checkscanner∫∫∫ ile yapılmıştır.



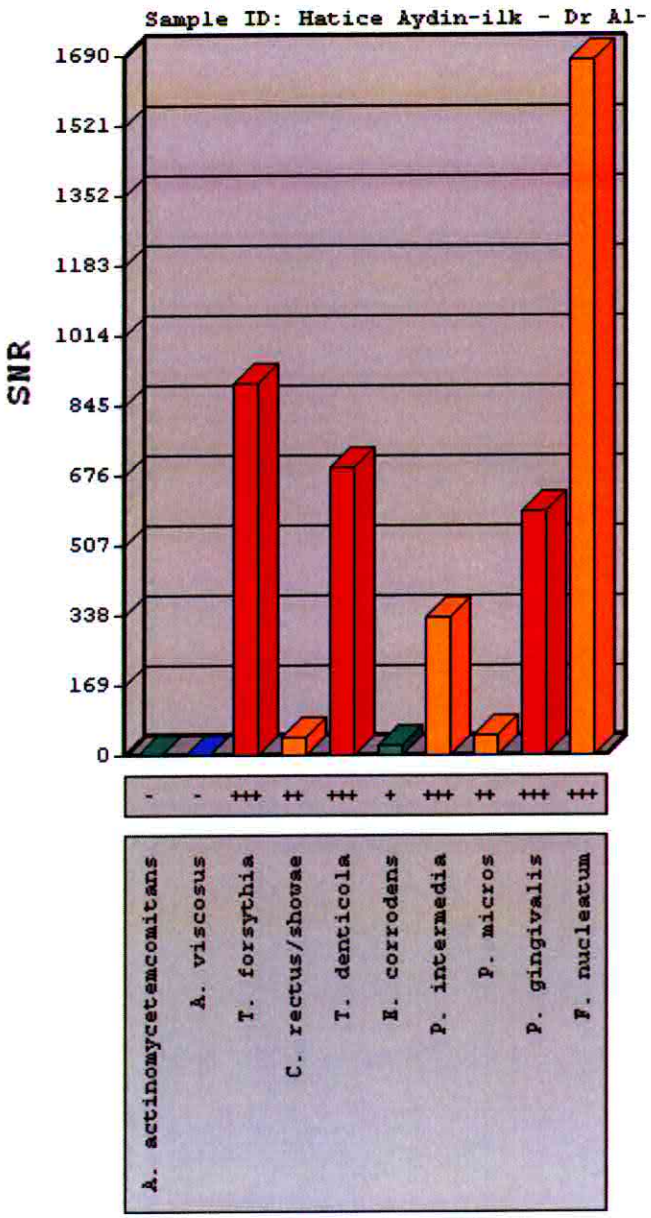
**Şekil 3-2 CheckScanner**



**Şekil 3-3 Yazıcıya yerleştirilmiş ParoCheck 10 çipleri.**

∫∫∫ Checkscanner™, Greiner Bio-One GMBH, Germany

**Chip Number:** 00008708
**Well:** A1
**Sample ID:** Hatice Aydin-ilk - Dr Ameen Al-Titi




| Control | Channel | SNR | Status |
|---|---|---|---|

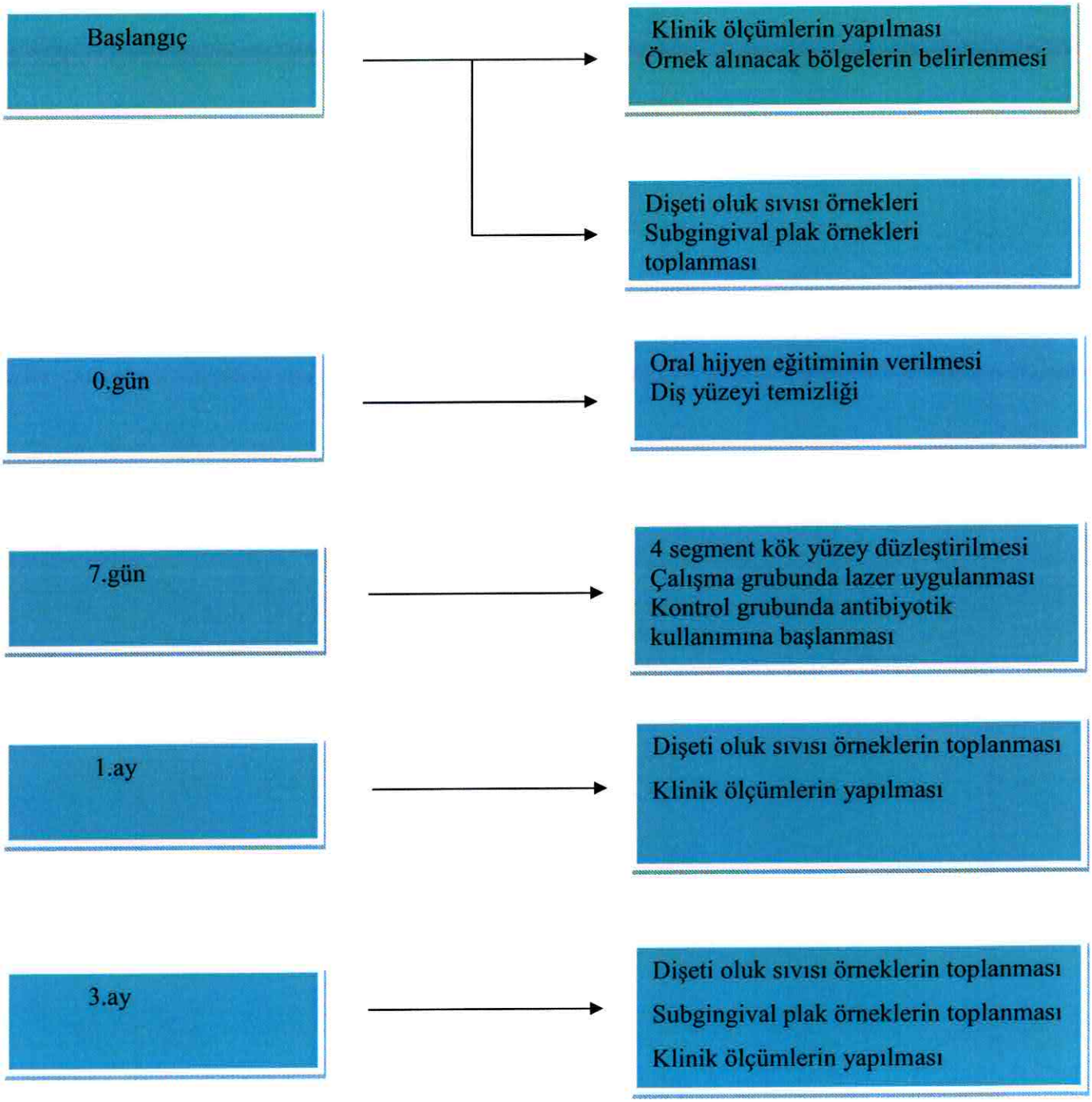
| | | | |
|---|---|---|---|
| Hybridization Control | 532 | 970.1 | OK |
| Hybridization Control | 635 | 0 | OK |
| Orientation Control | 532 | 1923 | OK |
| Orientation Control | 635 | 0 | OK |
| PCR Control | 532 | 755.6 | OK |
| PCR Control | 635 | 0 | OK |

| Bacterium | SNR | Result | Level |
|---|---|---|---|
| A. actinomycetemcomitans | 0 | negative | - |
| A. viscosus | 0 | negative | - |
| T. forsythia | 897.1 | positive | +++ |
| C. rectus/showae | 42 | positive | ++ |
| T. denticola | 693 | positive | +++ |
| E. corrodens | 25.5 | positive | + |
| P. intermedia | 331.4 | positive | +++ |
| P. micros | 47.4 | positive | ++ |
| P. gingivalis | 590.8 | positive | +++ |
| F. nucleatum | 1682.1 | positive | +++ |

| | |
|---|---|
| **Date:** | 2011-02-10 |
| **Operator:** | Montwell |
| **Samplesheet Operator:** | Montwell |
| **Image file name:** | data\00008708\image.tif |
| **CheckReport version:** | 2.4.1 |
| **Report Generator version:** | 2.4.1 |

**Şekil 3-4: Parochek Sisteminin Sonuç Örneği**

**Şekil 3-5: Araştırma Planı**




### 3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences) Software programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım göstermeyen niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların sağlanmaması halinde karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin, iki bağımsız grubun parametrik test varsayımların sağlanması halinde karşılaştırmasında Student t Testi kullanılmıştır. İki ölçüm değişkeninin karşılaştırmasında parametrik varsayımlar sağlanıyorsa Paired Sample t Test, parametrik varsayımlar sağlanmıyorsa Wilcoxon Signed Rank Test uygulanmıştır. Değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkiye Pearson Korelasyon Analizi ile bakılmıştır.

# 4. BULGULAR

Çalışma Şubat 2008- Kasım 2010 tarihleri arasında ve toplam 26 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaşları 18 ile 32 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27,23±5,12'dır.

## 4.1. Demografik Veriler

**Tablo4-1: Demografik Veriler**

| | | n | % | χ2 | df | p[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | **Kadın** | 17 | 65,4 | 2,462 | 1 | 0,117 |
| | **Erkek** | 9 | 34,6 | | | |
| **Grup** | **Lazer** | 13 | 50 | 0,000 | 1 | 1,000 |
| | **Antibiyotik** | 13 | 50 | | | |
| | **Toplam** | 26 | 100 | | | |

a. Ki-Kare Testi

Araştırmaya katılanların 17 (%65,4) 'si kadın ve 9 (%34,6) 'u erkektir. İnceleme grubundaki 26 kişinin 13 (%50)'ü lazer grubu , 13 (%50)'ü antibiyotik grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrılmıştır.

- Araştırmaya katılanların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. (p=0,117>0,05).
- Araştırmaya katılanların lazer ve antibiyotik grupları dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ve eşittir. (p=1,000>0,05).

## 4.2. Gruplara Göre Klinik Parametrelerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması

**Tablo 4-2: Gruplara göre plak indeksi ve gingival indeks sonuçlarının karşılaştırılması**

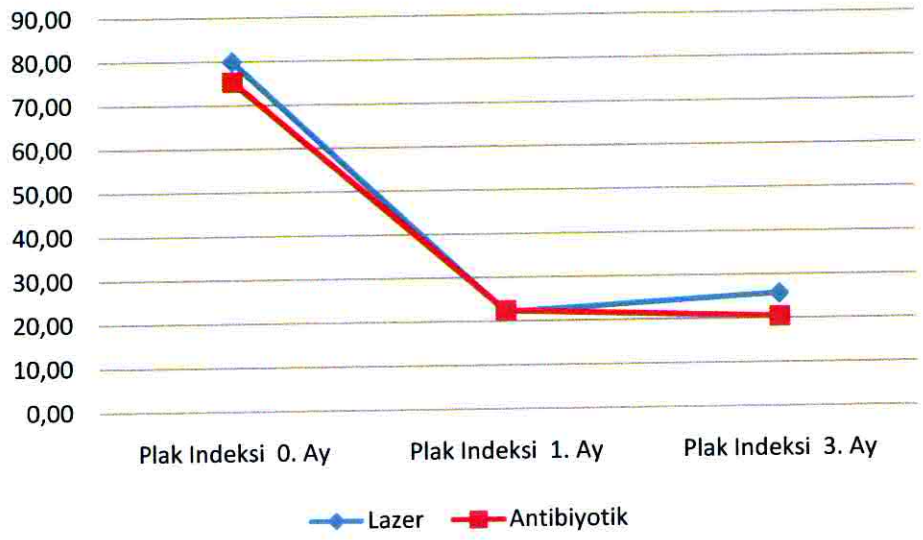
| | Lazer | | Antibiyotik | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort. ± S.S. | | Ort. ± S.S. | | | |
| Plak Indeksi 0. ay | 79,92 ± 16,671 | | 75,23 ± 16,006 | | 0,732 | 0,471[a] |
| Plak Indeksi 1. ay | 22,00 ± 9,883 | | 22,38 ± 12,666 | | -0,086 | 0,932[a] |
| Plak Indeksi 3. ay | 25,62 ± 11,899 | | 20,38 ± 8,382 | | 1,296 | 0,207[a] |
| Gingival Indeks 0. ay | 87,92 ± 10,531 | | 90,54 ± 10,525 | | -0,633 | 0,532[a] |
| Gingival Indeks 1. ay | 23,15 ± 6,012 | | 20,38 ± 10,013 | | 0,855 | 0,401[a] |
| Gingival Indeks 3. ay | 24,38 ± 7,600 | | 19,31 ± 8,300 | | 1,627 | 0,117[a] |

a. Student t Test

Plak indeksi 0.ay lazer grubunun ortalaması 79,92±16,671, antibiyotik grubunun ortalaması 75,23±16,006'dır. Plak indeksi 0.ay lazer grubu ile plak indeksi 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,471>0,05).

Plak indeksi 1.ay lazer grubunun ortalaması 22±9,883, antibiyotik grubunun ortalaması 22,38±12,666'dır. Plak indeksi 1.ay lazer grubu ile plak indeksi 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,932>0,05).

Plak indeksi 3.ay lazer grubunun ortalaması 25,62±11,899, antibiyotik grubunun ortalaması 20,38±8,382'dir. Plak indeksi 3.ay lazer grubu ile plak indeksi 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,207>0,05).

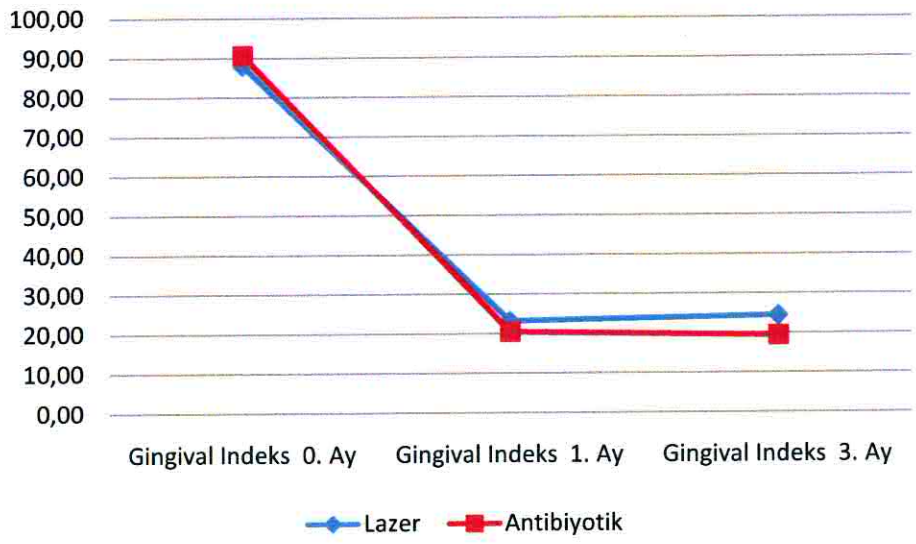



**Şekil 4-1: Gruplara göre plak indeksi sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

Gingival indeks 0.ay lazer grubunun ortalaması 87,92±10,531, antibiyotik grubunun ortalaması 90,54±10,525'dir. Gingival indeks 0.ay lazer grubu ile gingival indeks 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,532>0,05).

Gingival indeks 1.ay lazer grubunun ortalaması 23,15±6,012, antibiyotik grubunun ortalaması 20,38±10,013'dür. Gingival indeks 1.ay lazer grubu ile gingival indeks 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,401>0,05).

Gingival indeks 3.ay lazer grubunun ortalaması 24,38±7,6, antibiyotik grubunun ortalaması 19,31±8,3'dür. Gingival indeks 3.ay lazer grubu ile gingival indeks 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,117>0,05).




**Şekil 4-2: Gruplara göre gingival indeksi sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

**Tablo 4-3: Gruplara göre KAS, SCD ve MOB sonuçlarının karşılaştırılması**

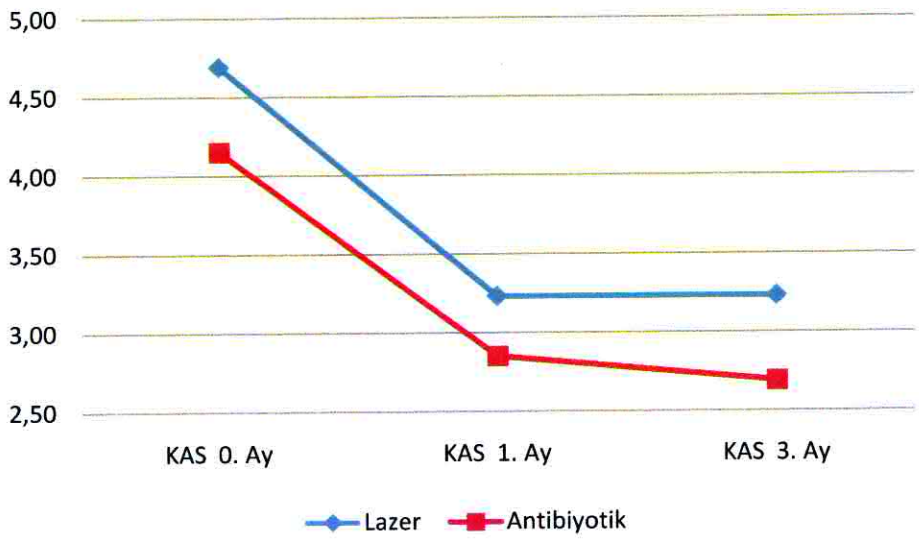
| | Lazer | Antibiyotik | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ort. ± S.S. | Ort. ± S.S. | | |
| KAS 0. ay | 4,69 ± 1,032 | 4,15 ± 0,801 | 1,487 | 0,150[a] |
| KAS 1. ay | 3,23 ± 0,599 | 2,85 ± 0,801 | 1,387 | 0,178[a] |
| KAS 3. ay | 3,23 ± 0,599 | 2,69 ± 0,630 | -2,077 | 0,038[b] |
| SCD 0. ay | 4,08 ± 0,862 | 3,46 ± 0,660 | -1,789 | 0,074[b] |
| SCD 1. ay | 2,77 ± 0,599 | 2,23 ± 0,439 | -2,368 | 0,018[b] |
| SCD 3. ay | 2,62 ± 0,650 | 2,08 ± 0,277 | -2,513 | 0,012[b] |
| MOB 0. ay | 0,38 ± 0,506 | 0,38 ± 0,506 | 0 | 1,000[b] |
| MOB 1. ay | 0,62 ± 1,938 | 0,54 ± 1,941 | -0,555 | 0,579[b] |
| MOB 3. ay | 0,31 ± 0,855 | 0,00 ± 0,000 | -1,442 | 0,149[b] |

a. Student t Test b. Mann Whitney U Test

KAS 0.ay lazer grubunun ortalaması 4,69±1,032, antibiyotik grubunun ortalaması 4,15±0,801'dir. KAS 0.ay lazer grubu ile KAS 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,150>0,05).

KAS 1.ay lazer grubunun ortalaması 3,23±0,599, antibiyotik grubunun ortalaması 2,85±0,801'dir. KAS 1.ay lazer grubu ile KAS 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,178>0,05).

KAS 3.ay lazer grubunun ortalaması 3,23±0,599, antibiyotik grubunun ortalaması 2,69±0,63'dür. KAS 3.ay lazer grubu ile KAS 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,038<0,05). KAS 3.ay antibiyotik grubunun değerleri KAS 3.ay lazer grubunun değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

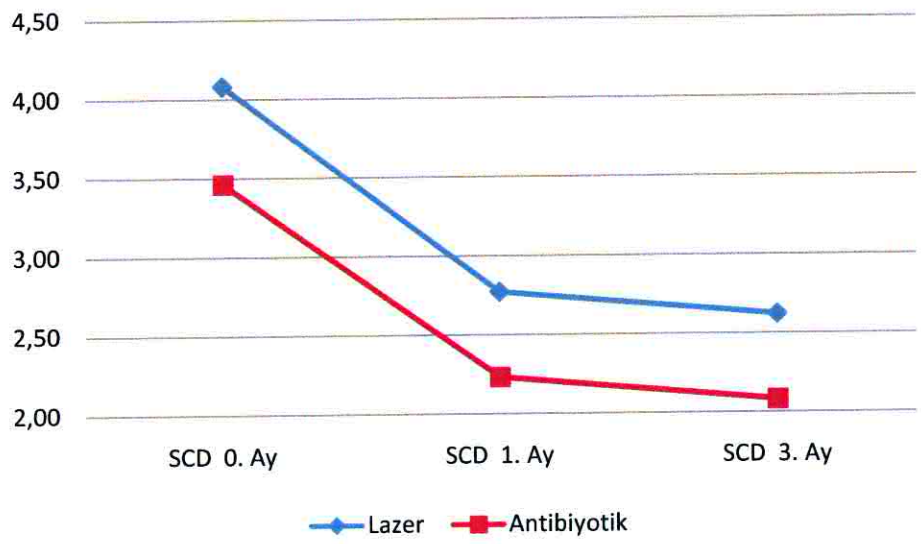



**Şekil 4-3: Gruplara göre KAS sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

SCD 0.ay lazer grubunun ortalaması 4,08±0,862, antibiyotik grubunun ortalaması 3,46±0,66'dır. SCD 0.ay lazer grubu ile SCD 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,074>0,05).

SCD 1.ay lazer grubunun ortalaması 2,77±0,599, antibiyotik grubunun ortalaması 2,23±0,439'dur. SCD 1.ay lazer grubu ile SCD 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,018<0,05). SCD 1.ay lazer grubunun ortalaması antibiyotik grubunun ortalamasına göre anlamlı düzeyde yüksektir.

SCD 3.ay lazer grubunun ortalaması 2,62±0,65, antibiyotik grubunun ortalaması 2,08±0,277'dir. SCD 3.ay lazer grubu ile SCD 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,012<0,05). SCD 3.ay lazer grubunun ortalaması antibiyotik grubunun ortalamasına göre anlamlı düzeyde yüksektir.

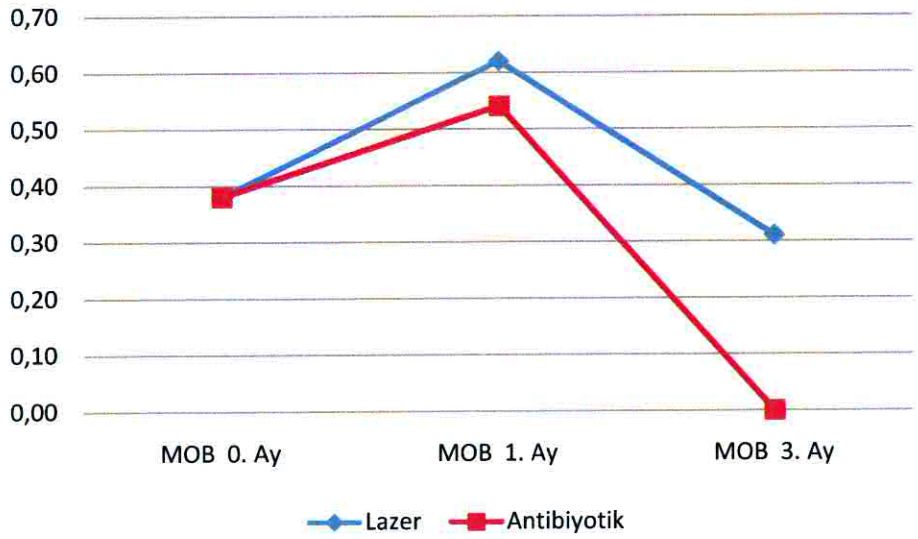



**Şekil 4-4: Gruplara göre SCD sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

MOB 0.ay lazer grubunun ortalaması 0,38±0,506, antibiyotik grubunun ortalaması 0,38±0,506'dır. MOB 0.ay lazer grubu ile MOB 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=1,000>0,05).

MOB 1.ay lazer grubunun ortalaması 0,62±1,938 antibiyotik grubunun ortalaması 0,54±1,941'dir. MOB 1.ay lazer grubu ile MOB 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,579>0,05).

MOB 3.ay lazer grubunun ortalaması 0,31±0,855 antibiyotik grubunun ortalaması 0±0'dır. MOB 3.ay lazer grubu ile MOB 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,149>0,05).




**Şekil 4-5: Gruplara göre MOB sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

## 4.3. Gruplara Göre Biyokimya Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

**Tablo 4-4: Gruplara göre biyokimya test sonuçlarının karşılaştırılması**

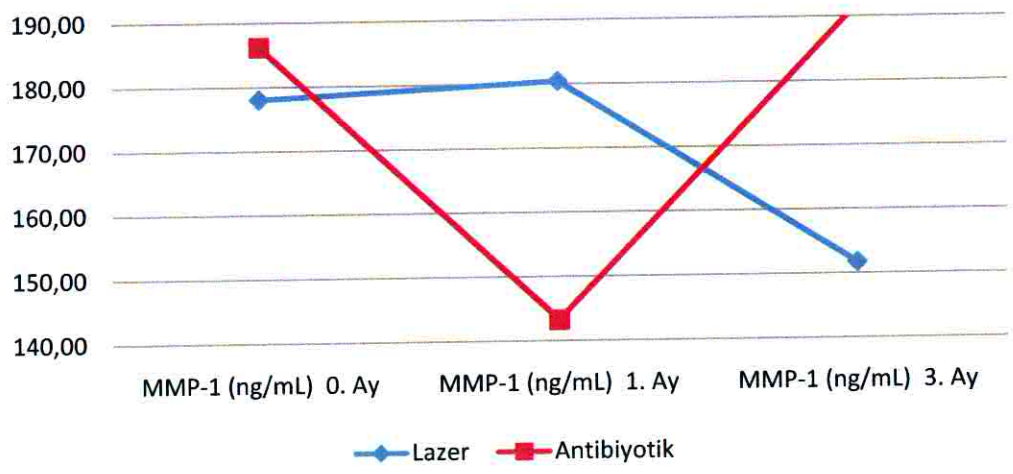
| | Lazer | Antibiyotik | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ort. ± S.S. | Ort. ± S.S. | Test Value | P |
| MMP-1 (ng/mL) 0. ay | 178,00 ± 65,244 | 186,15 ± 52,447 | -0,351 | 0,729[a] |
| MMP-1 (ng/mL) 1. ay | 180,38 ± 46,965 | 143,23 ± 58,781 | 1,780 | 0,088[a] |
| MMP-1 (ng/mL) 3. ay | 151,77 ± 36,492 | 191,62 ± 55,067 | -2,175 | 0,040[a] |
| TIMP1 (ng/mL) 0. ay | 0,31 ± 0,480 | 2,15 ± 4,059 | -1,481 | 0,139[b] |
| TIMP1 (ng/mL) 1. ay | 1,08 ± 2,100 | 1,46 ± 2,402 | -0,431 | 0,666[b] |
| TIMP1 (ng/mL) 3. ay | 1,77 ± 1,922 | 1,15 ± 0,899 | 1,046 | 0,310[a] |
| TNF (pg/mL) 0. ay | 1,54 ± 1,198 | 2,85 ± 3,236 | -1,088 | 0,277[b] |
| TNF (pg/mL) 1. ay | 1,92 ± 2,019 | 2,00 ± 1,225 | -0,117 | 0,907[a] |
| TNF (pg/mL) 3. ay | 4,85 ± 4,793 | 4,46 ± 2,933 | -0,654 | 0,513[b] |
| IL-1B (pg/mL) 0. ay | 16,46 ± 29,182 | 21,38 ± 18,550 | -0,513 | 0,612[a] |
| IL-1B (pg/mL) 1. ay | 19,15 ± 35,655 | 12,15 ± 13,018 | 0,000 | 1,000[b] |
| IL-1B (pg/mL) 3. ay | 18,77 ± 21,925 | 11,15 ± 10,976 | 1,120 | 0,274[a] |
| CRP (mg/mL) 0. ay | 2,23 ± 1,589 | 1,69 ± 0,855 | 1,076 | 0,293[a] |
| CRP (mg/mL) 1. ay | 2,62 ± 1,758 | 2,15 ± 1,573 | -0,811 | 0,418[b] |
| CRP (mg/mL) 3. ay | 2,23 ± 1,589 | 2,15 ± 1,819 | -0,413 | 0,680[b] |

a. Student t Test b. Mann Whitney U Test

MMP-1 (ng/mL) 0.ay lazer grubunun ortalaması 178±65,244, antibiyotik grubunun ortalaması 186,15±52,447'dir. MMP-1 (ng/mL) 0.ay lazer grubu ile MMP-1 (ng/mL) 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,729>0,05).

MMP-1 (ng/mL) 1.ay lazer grubunun ortalaması 180,38±46,965, antibiyotik grubunun ortalaması 143,23±58,781'dir. MMP-1 (ng/mL) 1.ay lazer grubu ile MMP-1 (ng/mL) 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,088>0,05).

MMP-1 (ng/mL) 3.ay lazer grubunun ortalaması 151,77±36,492, antibiyotik grubunun ortalaması 191,62±55,067'dir. MMP-1 (ng/mL) 3.ay lazer grubu ile MMP-1 (ng/mL) 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,040<0,05).

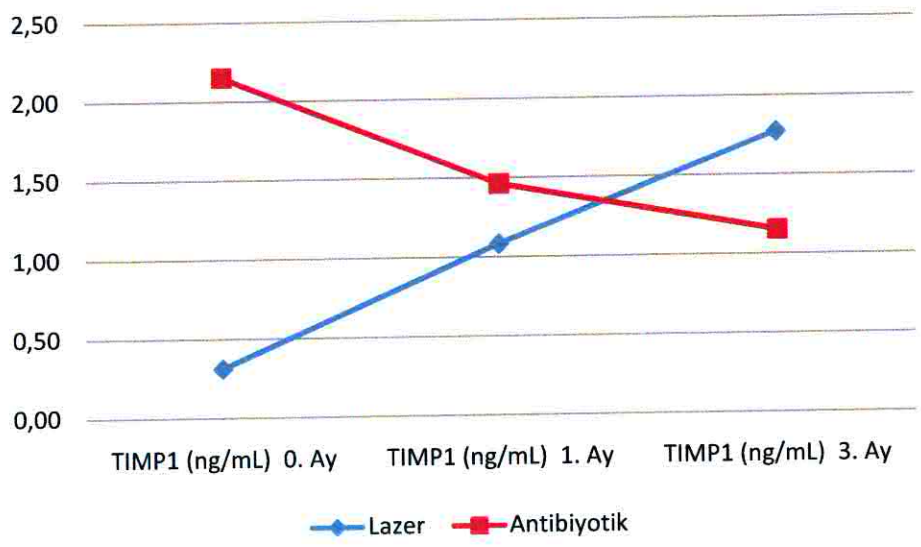



**Şekil 4-6: Gruplara göre MMP-1(ng/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

TIMP1 (ng/mL) 0.ay lazer grubunun ortalaması 0,31±0,48, antibiyotik grubunun ortalaması 2,15±4,059'dur. TIMP1 (ng/mL) 0.ay lazer grubu ile TIMP1 (ng/mL) 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,139>0,05).

TIMP1 (ng/mL) 1.ay lazer grubunun ortalaması 1,08±2,1, antibiyotik grubunun ortalaması 1,46±2,402'dir. TIMP1 (ng/mL) 1.ay lazer grubu ile TIMP1 (ng/mL) 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,666>0,05).

TIMP1 (ng/mL) 3.ay lazer grubunun ortalaması 1,77±1,922, antibiyotik grubunun ortalaması 1,15±0,899'dur. TIMP1 (ng/mL) 3.ay lazer grubu ile TIMP1 (ng/mL) 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,310>0,05).

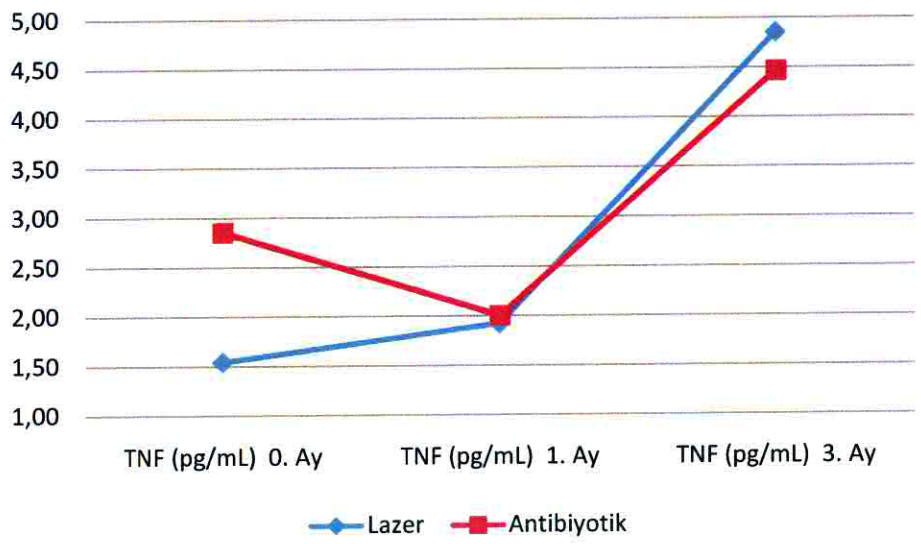



**Şekil 4-7: Gruplara göre TIMP-1(ng/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

TNF (pg/mL) 0.ay lazer grubunun ortalaması 1,54±1,198, antibiyotik grubunun ortalaması 2,85±3,236'dır. TNF (pg/mL) 0.ay lazer grubu ile TNF (pg/mL) 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,277>0,05).

TNF (pg/mL) 1.ay lazer grubunun ortalaması 1,92±2,019, antibiyotik grubunun ortalaması 2±1,225'dir. TNF (pg/mL) 1.ay lazer grubu ile TNF (pg/mL) 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,907>0,05).

TNF (pg/mL) 3.ay lazer grubunun ortalaması 4,85±4,793, antibiyotik grubunun ortalaması 4,46±2,933'dür. TNF (pg/mL) 3.ay lazer grubu ile TNF (pg/mL) 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,513>0,05).

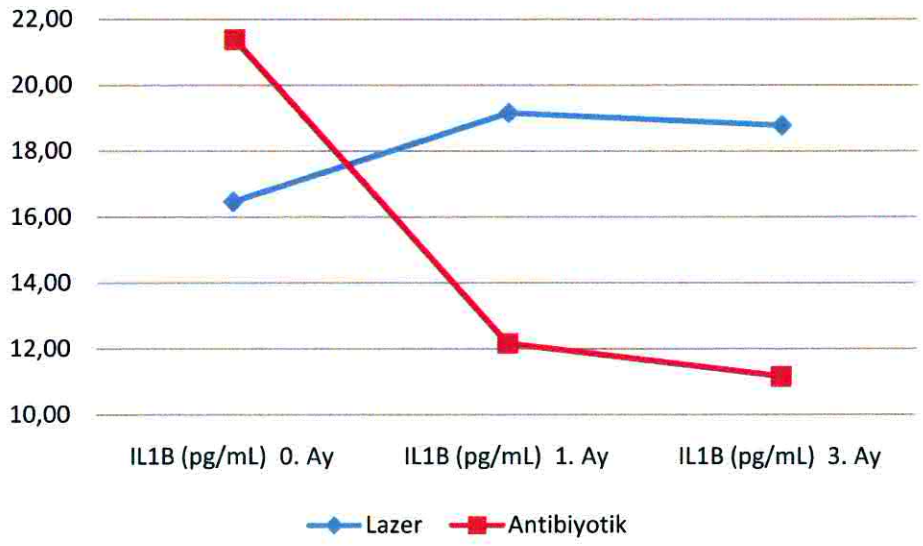



**Şekil 4-8: Gruplara göre TNF(pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

IL-1 (pg/mL) 0.ay lazer grubunun ortalaması 16,46±29,182, antibiyotik grubunun ortalaması 21,38±18,55'dir. IL-1 (pg/mL) 0.ay lazer grubu ile IL-1 (pg/mL) 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,612>0,05).

IL-1 (pg/mL) 1.ay lazer grubunun ortalaması 19,15±35,655, antibiyotik grubunun ortalaması 12,15±13,018'dir. IL-1 (pg/mL) 1.ay lazer grubu ile IL-1 (pg/mL) 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=1,000>0,05).

IL-1 (pg/mL) 3. Ay lazer grubunun ortalaması 18,77±21,925, antibiyotik grubunun ortalaması 11,15±10,976'dır. IL-1 (pg/mL) 3.ay lazer grubu ile IL-1 (pg/mL) 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,274>0,05).

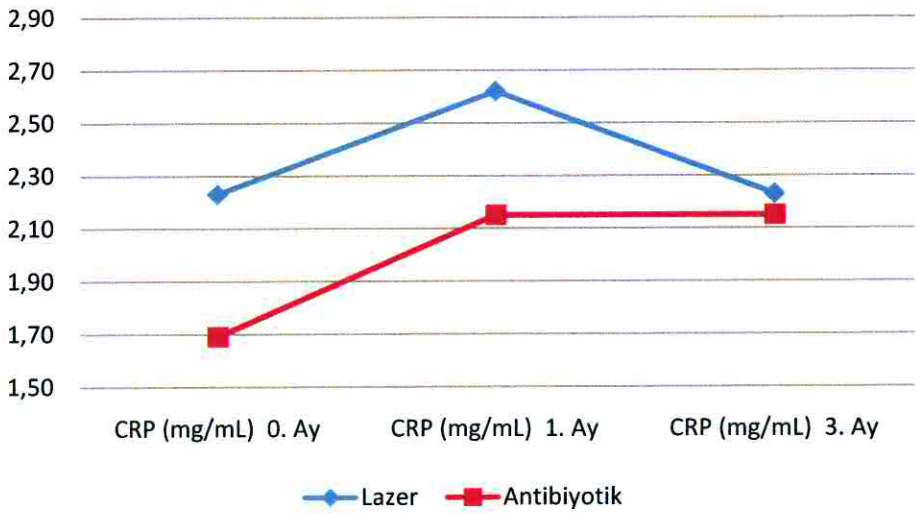



**Şekil 4-9: Gruplara göre IL-1B β (pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

CRP (mg/mL) 0.ay lazer grubunun ortalaması 2,23±1,589, antibiyotik grubunun ortalaması 1,69±0,855'dir. CRP (mg/mL) 0.ay lazer grubu ile CRP (mg/mL) 0.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,293>0,05).

CRP (mg/mL) 1.ay lazer grubunun ortalaması 2,62±1,758, antibiyotik grubunun ortalaması 2,15±1,573'dür. CRP (mg/mL) 1.ay lazer grubu ile CRP (mg/mL) 1.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,418>0,05).

CRP (mg/mL) 3.ay lazer grubunun ortalaması 2,23±1,589, antibiyotik grubunun ortalaması 2,15±1,819'dur. CRP (mg/mL) 3.ay lazer grubu ile CRP (mg/mL) 3.ay antibiyotik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,680>0,05).




**Şekil 4-10: Gruplara göre CRP (pg/mL) test sonuçlarının karşılaştırılması grafiği**

## 4.4. Lazer Grubu Klinik Parametrelerinin Sonuçlarının Karşılaştırması

**Tablo 4-5: Lazer grubu plak indeksi aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| Plak Indeksi 0. ay | - | Plak Indeksi 1. ay | 14,285 | 0,0001 |
| Plak Indeksi 0. ay | - | Plak Indeksi 3. ay | 13,342 | 0,0001 |
| Plak Indeksi 1. ay | - | Plak Indeksi 3. ay | -2,774 | 0,017 |

a. Paired Sample T Test

Lazer grubu plak indeksi 0.ay değerleri ile lazer grubu plak indeksi 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Plak indeksi 0.ay değerleri, plak indeksi 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu plak indeksi 0.ay değerleri ile lazer grubu plak indeksi 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Plak indeksi 0.ay değerleri, plak indeksi 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu plak indeksi 1.ay değerleri ile lazer grubu plak indeksi 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,017<0,05$). Plak indeksi 3.ay değerleri, plak indeksi 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

**Tablo 4-6: Lazer grubu gingival indeks aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| Gingival Indeks 0. ay | - | Gingival Indeks 1. ay | 22,970 | 0,0001 |
| Gingival Indeks 0. ay | - | Gingival Indeks 3. ay | 19,494 | 0,0001 |
| Gingival Indeks 1. ay | - | Gingival Indeks 3. ay | -0,942 | 0,365 |

a. Paired Sample T Test

Lazer grubu gingival indeks 0.ay değerleri ile lazer grubu gingival indeks 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,0001<0,01). Lazer grubu gingival indeks 0.ay değerleri, lazer grubu gingival indeks 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu gingival indeks 0.ay değerleri ile lazer grubu gingival indeks 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,0001<0,01). Lazer grubu gingival indeks 0.ay değerleri, lazer grubu gingival indeks 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu gingival indeks 1.ay değerleri ile lazer grubu gingival indeks 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,365>0,05).

**Tablo 4-7: Lazer grubu KAS aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| KAS 0. ay | - | KAS 1. ay | -3,272 | 0,001 |
| KAS 0. ay | - | KAS 3. ay | -3,272 | 0,001 |
| KAS 1. ay | - | KAS 3. ay | 0,000 | 1,000 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu KAS 0.ay değerleri ile lazer grubu KAS 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Lazer grubu KAS 0.ay değerleri, lazer grubu KAS 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu KAS 0.ay değerleri ile lazer grubu KAS 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Lazer grubu KAS 0.ay değerleri, lazer grubu KAS 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu KAS 1.ay değerleri ile lazer grubu KAS 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (eşittir) (p=1,000>0,05).

**Tablo 4-8: Lazer grubu SCD aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| SCD 0. ay | - | SCD 1. ay | -3,153 | 0,002 |
| SCD 0. ay | - | SCD 3. ay | -3,272 | 0,001 |
| SCD 1. ay | - | SCD 3. ay | -1,414 | 0,157 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu SCD 0.ay değerleri ile lazer grubu SCD 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,002<0,01). Lazer grubu SCD 0. Ay değerleri, lazer grubu SCD 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu SCD 0.ay değerleri ile lazer grubu SCD 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Lazer grubu SCD 0.ay değerleri, lazer grubu SCD 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Lazer grubu SCD 1.ay değerleri ile lazer grubu SCD 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,157>0,05).

**Tablo 4-9: Lazer grubu MOB aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| MOB 0. ay | - | MOB 1. ay | -0,707 | 0,480 |
| MOB 0. ay | - | MOB 3. ay | -0,707 | 0,480 |
| MOB 1. ay | - | MOB 3. ay | -1,000 | 0,317 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu MOB 0.ay değerleri ile lazer grubu MOB 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,480>0,05). Lazer grubu MOB 0.ay değerleri ile lazer grubu MOB 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,480>0,05). Lazer grubu MOB 1.ay değerleri ile lazer grubu MOB 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,317>0,05).

## 4.5. Lazer Grubu Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırmaları

**Tablo 4-10: Lazer grubu MMP-1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| MMP-1 (ng/mL) 0. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 1. ay | -0,131 | 0,898 |
| MMP-1 (ng/mL) 0. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 3. ay | 1,300 | 0,218 |
| MMP-1 (ng/mL) 1. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 3. ay | 1,708 | 0,113 |

a. Paired Sample T Test

Lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,898>0,05). Lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,218>0,05). Lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 1.ay değerleri ile lazer grubu MMP-1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,113>0,05).

**Tablo 4-11: Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| TIMP1 (ng/mL) 0. Ay | - | TIMP1 (ng/mL) 1. Ay | -1,511 | 0,131 |
| TIMP1 (ng/mL) 0. Ay | - | TIMP1 (ng/mL) 3. Ay | -2,160 | 0,031 |
| TIMP1 (ng/mL) 1. Ay | - | TIMP1 (ng/mL) 3. Ay | -1,033 | 0,301 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,131>0,05).

Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,031<0,05). Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 0.ay değerleri, lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 1.ay değerleri ile lazer grubu TIMP1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,301>0,05).

**Tablo 4-12: Lazer grubu TNF (pg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| TNF (pg/mL) 0. Ay | - | TNF (pg/mL) 1. Ay | -0,362 | 0,717 |
| TNF (pg/mL) 0. Ay | - | TNF (pg/mL) 3. Ay | -1,970 | 0,049 |
| TNF (pg/mL) 1. Ay | - | TNF (pg/mL) 3. Ay | -1,873 | 0,061 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu TNF (pg/ml) 0.ay değerleri ile lazer grubu TNF (pg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,717>0,05).

Lazer grubu TNF (pg/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,049<0,05). Lazer grubu TNF (pg/mL) 0.ay değerleri, lazer grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Lazer grubu TNF (pg/mL) 1.ay değerleri ile lazer grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,061>0,05).

**Tablo 4-13: Lazer grubu IL-1 (pg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| IL-1 (pg/mL) 0. ay | - | IL-1 (pg/mL) 1. ay | -0,105 | 0,916 |
| IL-1 (pg/mL) 0. ay | - | IL-1 (pg/mL) 3. ay | -1,452 | 0,146 |
| IL-1 (pg/mL) 1. ay | - | IL-1 (pg/mL) 3. ay | -0,489 | 0,625 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu IL-1 (pg/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu IL-1 (pg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,916>0,05). Lazer grubu IL-1 (pg/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu IL-1 (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,146>0,05). Lazer grubu IL-1 (pg/mL) 1.ay değerleri ile lazer grubu IL-1 (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,625>0,05).

**Tablo 4-14: Lazer grubu CRP (mg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| CRP (mg/mL) 0. Ay | - | CRP (mg/mL) 1. Ay | -0,626 | 0,531 |
| CRP (mg/mL) 0. Ay | - | CRP (mg/mL) 3. Ay | -0,277 | 0,782 |
| CRP (mg/mL) 1. Ay | - | CRP (mg/mL) 3. Ay | -0,586 | 0,558 |

a. Wilcoxon Sign Test

Lazer grubu CRP (mg/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu CRP (mg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,531>0,05). Lazer grubu CRP (mg/mL) 0.ay değerleri ile lazer grubu CRP (mg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,782>0,05). Lazer grubu crp (mg/mL) 1.ay değerleri ile lazer grubu CRP (mg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,558>0,05).

## 4.6. Antibiyotik Grubu Klinik Parametrelerinin Sonuçlarınını Karşılaştırması

**Tablo 4-15: Antibiyotik grubu plak ındeksi aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| Plak Indeksi 0. ay | - | Plak Indeksi 1. ay | 12,321 | 0,0001 |
| Plak Indeksi 0. ay | - | Plak Indeksi 3. ay | 13,829 | 0,0001 |
| Plak Indeksi 1. ay | - | Plak Indeksi 3. ay | 0,994 | 0,034 |

a. Paired Sample T Test

Antibiyotik grubu plak indeksi 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu plak indeksi 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,0001<0,01). Plak indeksi 0.ay değerleri, plak indeksi 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu plak indeksi 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu plak indeksi 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,0001<0,01). Plak indeksi 0.ay değerleri, plak indeksi 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu plak indeksi 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu plak indeksi 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,034<0,05). Plak indeksi 3.ay değerleri, plak indeksi 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

**Tablo 4-16: Antibiyotik grubu gingival indeks aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| Gingival Indeks 0. ay | - | Gingival Indeks 1. ay | 20,563 | 0,0001 |
| Gingival Indeks 0. ay | - | Gingival Indeks 3. ay | 22,295 | 0,0001 |
| Gingival Indeks 1. ay | - | Gingival Indeks 3. ay | 1,141 | 0,276 |

a. Paired Sample T Test

Antibiyotik grubu gingival indeks 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu gingival indeks 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Antibiyotik grubu gingival indeks 0.ay değerleri, antibiyotik grubu gingival indeks 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu gingival indeks 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu gingival indeks 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,0001<0,01$). Antibiyotik grubu gingival indeks 0.ay değerleri, antibiyotik grubu gingival indeks 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu gingival indeks 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu gingival indeks 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,276>0,05$).

**Tablo 4-17: Antibiyotik grubu KAS aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| KAS 0. ay | - | KAS 1. ay | -3,314 | 0,001 |
| KAS 0. ay | - | KAS 3. ay | -3,272 | 0,001 |
| KAS 1. ay | - | KAS 3. ay | -1,414 | 0,157 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu KAS 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu KAS 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Antibiyotik grubu KAS 0.ay değerleri, antibiyotik grubu KAS 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu KAS 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu KAS 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Antibiyotik grubu KAS 0.ay değerleri, antibiyotik grubu KAS 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu KAS 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu KAS 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,157>0,05).

**Tablo 4-18: Antibiyotik grubu SCD aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| SCD 0. ay | - | SCD 1. ay | -3,176 | 0,001 |
| SCD 0. ay | - | SCD 3. ay | -3,145 | 0,002 |
| SCD 1. ay | - | SCD 3. ay | -1,414 | 0,157 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu SCD 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu SCD 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,001<0,01). Antibiyotik grubu SCD 0.ay değerleri, antibiyotik grubu SCD 1.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu SCD 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu SCD 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,002<0,01). Antibiyotik grubu SCD 0.ay değerleri, antibiyotik grubu SCD 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Antibiyotik grubu SCD 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu SCD 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,157>0,05).

**Tablo 4-19: Antibiyotik grubu MOB aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| MOB 0. ay | - | MOB 1. ay | -1,000 | 0,317 |
| MOB 0. ay | - | MOB 3. ay | -2,236 | 0,025 |
| MOB 1. ay | - | MOB 3. ay | -1,000 | 0,317 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu MOB 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu MOB 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,317>0,05).

Antibiyotik grubu MOB 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu MOB 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,025<0,05). Antibiyotik grubu MOB 3.ay değerleri anlamlı düzeyde düşüktür.

Antibiyotik grubu MOB 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu MOB 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,317>0,05).

## 4.7. Antibiyotik Grubu Biyokimya Sonuçlarının Karşılaştırmaları

**Tablo 4-20: Antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | t | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| MMP-1 (ng/mL) 0. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 1. ay | 1,753 | 0,105 |
| MMP-1 (ng/mL) 0. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 3. ay | -0,229 | 0,822 |
| MMP-1 (ng/mL) 1. ay | - | MMP-1 (ng/mL) 3. ay | -1,989 | 0,070 |

a. Paired Sample T Test

Antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,105>0,05). Antibiyotik arubu MMP-1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,822>0,05). Antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu MMP-1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,070>0,05).

**Tablo 4-21: Antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| TIMP1 (ng/mL) 0. ay | - | TIMP1 (ng/mL) 1. ay | -0,498 | 0,618 |
| TIMP1 (ng/mL) 0. ay | - | TIMP1 (ng/mL) 3. ay | -0,209 | 0,835 |
| TIMP1 (ng/mL) 1. ay | - | TIMP1 (ng/mL) 3. ay | -0,513 | 0,608 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,618>0,05). Antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,835>0,05).

Antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu TIMP1 (ng/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,608>0,05).

**Tablo 4-22: Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|
| TNF (pg/mL) 0. ay | - TNF (pg/mL) 1. ay | -0,362 | 0,718 |
| TNF (pg/mL) 0. ay | - TNF (pg/mL) 3. ay | -2,112 | 0,035 |
| TNF (pg/mL) 1. ay | - TNF (pg/mL) 3. ay | -2,502 | 0,012 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,718>0,05).

Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0,035<0,05). Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 0.ay değerleri, antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. (p=0,012<0,05). Antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 1.ay değerleri, antibiyotik grubu TNF (pg/mL) 3.ay değerlerine göre anlamlı düzeyde düşüktür.

**Tablo 4-23: Antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| IL-1 (pg/mL) 0. ay | - | IL-1 (pg/mL) 1. ay | -1,295 | 0,195 |
| IL-1 (pg/mL) 0. ay | - | IL-1 (pg/mL) 3. ay | -1,530 | 0,126 |
| IL-1 (pg/mL) 1. ay | - | IL-1 (pg/mL) 3. ay | -0,178 | 0,859 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,195>0,05). Antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,126>0,05). Antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu IL-1 (pg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,859>0,05).

**Tablo 4-24: Antibiyotik grubu CRP (mg/mL) aylar arası karşılaştırma**

| | | | Z | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| CRP (mg/mL) 0. ay | - | CRP (mg/mL) 1. ay | -0,741 | 0,458 |
| CRP (mg/mL) 0. ay | - | CRP (mg/mL) 3. ay | -1,035 | 0,301 |
| CRP (mg/mL) 1. ay | - | CRP (mg/mL) 3. ay | -0,171 | 0,865 |

a. Wilcoxon Sign Test

Antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 1.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,458>0,05). Antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 0.ay değerleri ile antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,301>0,05). Antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 1.ay değerleri ile antibiyotik grubu CRP (mg/mL) 3.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p=0,865>0,05).

## 4.8. Mikrobiyolojik Sonuçlarının Genel İncelenmesi

**Tablo 4-25: Mikrobiyoloji sonuçlarının genel incelenmesi**

| | | n | % | χ2 | df | p[a] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A.actinomycetemcomitans 0. Ay | - | 15 | 57,7 | 16,769 | 3 | 0,001 |
| | + | 4 | 15,4 | | | |
| | ++ | 6 | 23,1 | | | |
| | +++ | 1 | 3,8 | | | |
| P. gingivalis 0. Ay | - | 2 | 7,7 | 27,231 | 3 | 0,0001 |
| | + | 3 | 11,5 | | | |
| | ++ | 3 | 11,5 | | | |
| | +++ | 18 | 69,2 | | | |
| T. forsythensis 0. Ay | + | 1 | 3,8 | 40,692 | 2 | 0,0001 |
| | ++ | 1 | 3,8 | | | |
| | +++ | 24 | 92,3 | | | |
| A.actinomycetemcomitans 3. Ay | - | 13 | 50 | 9,385 | 3 | 0,025 |
| | + | 4 | 15,4 | | | |
| | ++ | 6 | 23,1 | | | |
| | +++ | 3 | 11,5 | | | |
| P. gingivalis 3. Ay | - | 7 | 26,9 | 1,385 | 3 | 0,709 |
| | + | 4 | 15,4 | | | |
| | ++ | 8 | 30,8 | | | |
| | +++ | 7 | 26,9 | | | |
| T. forsythensis 3. Ay | - | 2 | 7,7 | 16,154 | 3 | 0,001 |
| | + | 3 | 11,5 | | | |
| | ++ | 6 | 23,1 | | | |
| | +++ | 15 | 57,7 | | | |

a. Ki-Kare Testi

## 4.9. Gruplara göre Mikrobiyoloji Sonuçlarının İncelenmesi

**Tablo 4-26: Aa bakterisine ilişkin değerlendirmeler**

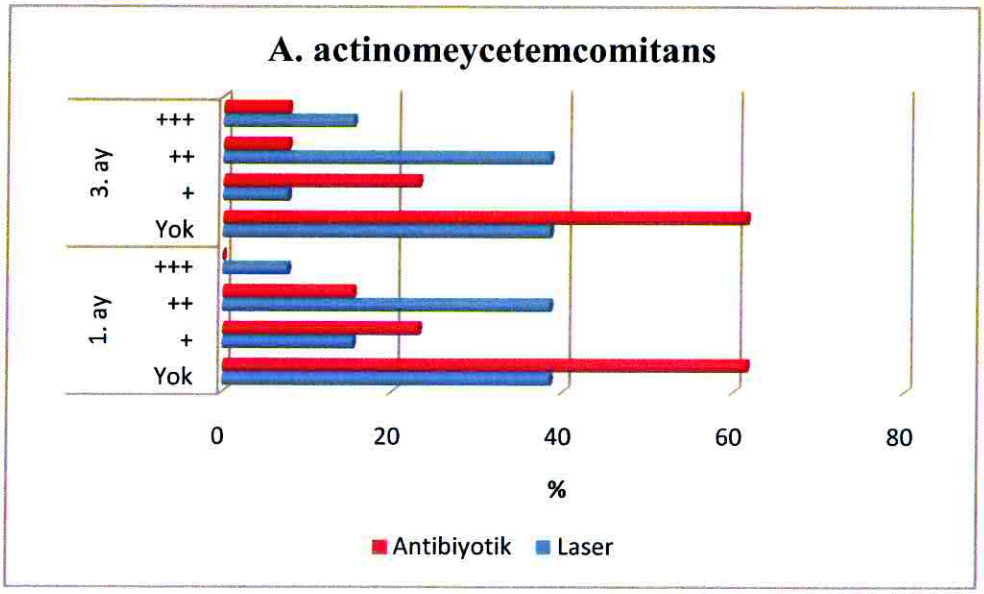
| Aa | | Laser | Antibiyotik | $^{+}p$ |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | |
| 0. ay | Yok | 5 (%38,5) | 8 (%61,5) | *0,365* |
| | + | 2 (%15,4) | 3 (%23,1) | |
| | ++ | 5 (%38,5) | 2 (%15,4) | |
| | +++ | 1 (%7,7) | 0 (%0) | |
| 3. ay | Yok | 5 (%38,5) | 8 (%61,5) | *0,196* |
| | + | 1 (%7,7) | 3 (%23,1) | |
| | ++ | 5 (%38,5) | 1 (%7,7) | |
| | +++ | 2 (%15,4) | 1 (%7,7) | |
| $^{++}p$ | | *0,317* | *0,887* | |

$^{+}$ *Ki-kare test* $^{++}$ *Wilcoxon sign test*

0. ayda ve 3. ayda Aa bakterisinin görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

*Laser grubunda;* 0. ayda Aa bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

*Antibiyotik grubunda;* 0. ayda Aa bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).




**Şekil 4-11: Aa aylara arası karşılaştırma**

**Tablo4-27: Tf bakterisine ilişkin değerlendirmeler**

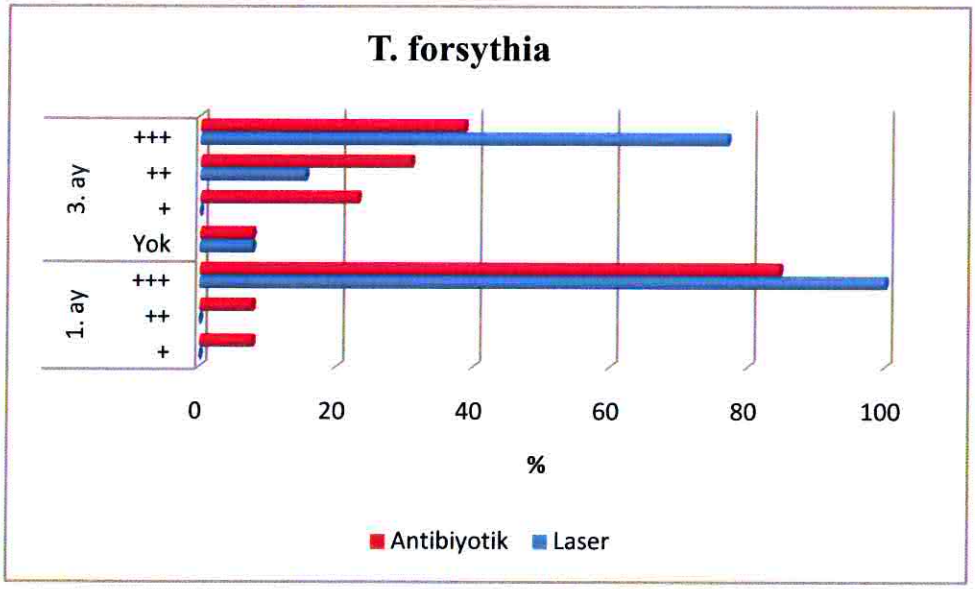
| Tf | | Laser | Antibiyotik | $^{+}p$ |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | |
| **0. ay** | **Yok** | - | - | ***0,338*** |
| | + | 0 (%0) | 1 (%7,7) | |
| | ++ | 0 (%0) | 1 (%7,7) | |
| | +++ | 13 (%100) | 11 (%84,6) | |
| **3. ay** | **Yok** | 1 (%7,7) | 1 (%7,7) | ***0,149*** |
| | + | 0 (%0) | 3 (%23,1) | |
| | ++ | 2 (%15,4) | 4 (%30,8) | |
| | +++ | 10 (%76,9) | 5 (%38,5) | |
| $^{++}p$ | | ***0,102*** | ***0,031**** | |

$^{+}$ *Ki-kare test* $^{++}$ *Wilcoxon sign test* * $p<0.05$

0. ayda ve 3. ayda Tf bakterisinin görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

*Laser grubunda;* 0. ayda Tf bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

*Antibiyotik grubunda;* 0. ayda Tf bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüştür ($p<0.05$). 0. aya göre 3. ayda Tf bakterisinin + ve ++ olarak görülme oranlarında artış görülürken, +++ olarak görülme oranında anlamlı bir düşüş görülmüştür.




**Şekil 4-12: Tf aylar arası karşılaştırma**

**Tablo4-28: Td bakterisine ilişkin değerlendirmeler**

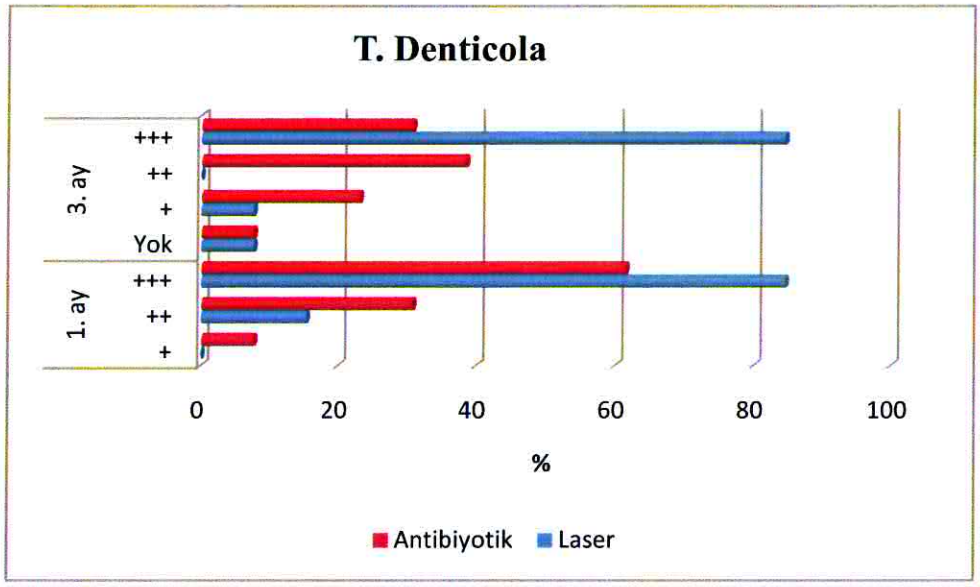
| Td | | Laser | Antibiyotik | $^{+}p$ |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | |
| 0. ay | Yok | - | - | *0,343* |
| | + | 0 (%0) | 1 (%7,7) | |
| | ++ | 2 (%15,4) | 4 (%30,8) | |
| | +++ | 11 (%84,6) | 8 (%61,5) | |
| 3. ay | Yok | 1 (%7,7) | 1 (%7,7) | *0,026** |
| | + | 1 (%7,7) | 3 (%23,1) | |
| | ++ | 0 (%0) | 5 (%38,5) | |
| | +++ | 11 (%84,6) | 4 (%30,8) | |
| $^{++}p$ | | *0,414* | *0,049** | |

$^{+}$ *Ki-kare test* $^{++}$ *Wilcoxon sign test* * $p<0.05$

0. ayda Td bakterisinin görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). 3. ayda Td bakterisinin görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). 3. ayda Lazer grubunda +++ düzeyinde Td bakterisinin görülme oranı, Antibiyotik grubundan anlamlı şekilde yüksektir.

*Laser grubunda;* 0. ayda Td bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

*Antibiyotik grubunda;* 0. ayda Td bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür ($p<0.05$). 1. aya göre 3. ayda Td bakterisinin görülme oranlarında görülen azalış istatistiksel olarak anlamlıdır.




**Şekil 4-13: Td aylar arası karşılaştırma**

**Tablo4-29: Pg bakterisine ilişkin değerlendirmeler**

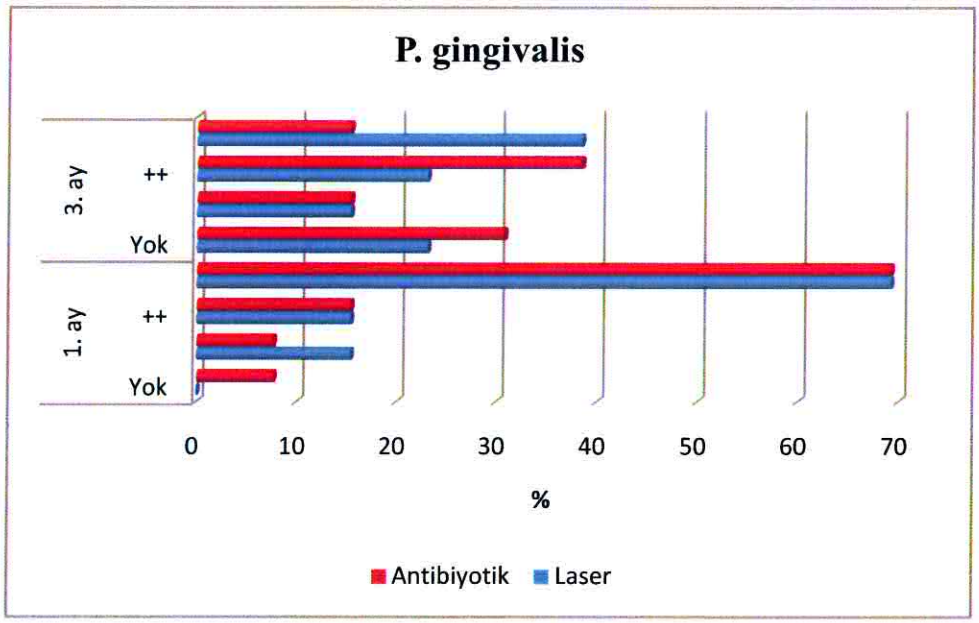
| Pg | | Laser | Antibiyotik | $^{+}p$ |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | |
| **0. ay** | **Yok** | 0 (%0) | 1 (%7,7) | ***0,721*** |
| | + | 2 (%15,4) | 1 (%7,7) | |
| | ++ | 2 (%15,4) | 2 (%15,4) | |
| | +++ | 9 (%69,2) | 9 (%69,2) | |
| **3. ay** | **Yok** | 3 (%23,1) | 4 (%30,8) | ***0,587*** |
| | + | 2 (%15,4) | 2 (%15,4) | |
| | ++ | 3 (%23,1) | 5 (%38,5) | |
| | +++ | 5 (%38,5) | 2 (%15,4) | |
| $^{++}p$ | | ***0,008***** | ***0,012**** | |

$^{+}$ *Ki-kare test* $^{++}$ *Wilcoxon sign test* * $p<0.05$ ** $p<0.01$

0. ayda ve 3. ayda Pg bakterisinin görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

*Laser grubunda;* 0. ayda Pg bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda Pg bakterisinin görülme oranlarında görülen azalış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

*Antibiyotik grubunda;* 0. ayda Pg bakterisinin görülme oranlarına göre 3. ayda Pg bakterisinin görülme oranlarında görülen azalış istatistiksel anlamlıdır ($p<0.05$).




**Şekil 4-14: Pg aylar arası karşılaştırma**

# 5. TARTIŞMA

## 5.1. Tedavi Yönteminin Tartışması

Periodontal hastalık patojen mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki ilişkiler sonucu meydana gelir ve bu ilişkiler hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde belirleyici rol oynamaktadır. Patojen mikroorganizma varlığı periodontal hastalığın başlangıcı için primer etiyolojik faktör olarak değerlendirilmesine rağmen, genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri hastalığın türü ve şiddeti üzerinde rol oynamaktadır [119,121].

Periodontal hastalıkların tedavisinde periodontal başlangıç tedavisinin vazgeçilmez bir yeri vardır. Özellikle iyi plak kontrolü sağlandığı durumlarda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri ile başarılı sonuçlar elde edildiği ve elde edilen iyi halin uzun süreler korunabildiği bilinmektedir. Ancak başarıyla uygulanmış tedaviye rağmen özellikle derin ceplerin bulunduğu bölgelerde subgingival plağın persiste kalabilmesi, mikroorganizmaların dentin tübülüsleri ve el aletleri ile yeteri kadar ulaşılamayan furkasyon bölgelerine yerleşmeleri, bazı patojenlerin yumuşak dokuya invaze olabilmeleri, gibi nedenlerle her zaman istenilen yanıt alınamayabilir [2,25,27,138]. Bunun yanısıra periodontal patojenlerin ağız içinde dil, tonsillalar gibi farklı bölgelere yerleşmeleri nedeniyle buralardan kaynak alan patojenler nedeniyle tedavi sonrası erken dönemlerde rekolonizasyon, dolayısıyla da hastalığın tekrarlama eğilimine girmesi tedaviyi etkileyen önemli bir başarısızlık faktörü olarak kabul edilmektedir [9]. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin başarısını etkileyen tüm bu faktörler gözönüne alındığında mekanik tedavinin lazerle veya çeşitli antimikrobiyallerle desteklenmesi gündeme gelmiştir [163].

Generilize agresif periodontitis ataşman kaybının hızlı olduğu, erken yaşlarda başlayan tedavisi güç ve karmaşık olan bir periodontal hastalıktır. Generilize agresif periodontitisin tedavisinde erken teşhis önemli yer tutmaktadır. İlgili literatürler incelendiğinde, mekanik tedavinin tamamlandığı gün verilen antimikrobiyal tedavi kombinasyonuna generilize agresif periodontitis'e sahip hastaların iyi yanıt verdiği gözlenmiştir [185,203]. Periodontal tedavide sistemik antibiyotik kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar genellikle tekli antibiyotik uygulamalarını içermekteydi (tetrasiklinler,

penisilin, klindamisin, metronidazol...). Bir dönem özellikle agresif periodontitislerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan tetrasiklinlerin 2000'li yıllarda yayınlanan bir araştırmaya göre dişeti oluk sıvısında ulaştığı konsantrasyonun serum konsantrasyonunun altında kaldığı gösterilmiştir [145]. Periodontitis lezyonlarının karışık patojenik bakteri içeriği düşünüldüğünde ise kombine antibiyotik uygulamaları dikkat çekmiştir. Bu kombinasyonlardan özellikle metronidazol-amoksisilin *Aa* üzerine olan seçici etkisinin yanısıra çeşitli anaerobik periodontal enfeksiyonlardaki etkileri nedeniyle oldukça kıymetli bir seçenektir [165].

Haffajee ve ark. [73] tarafından 2003 yılında yayınlanan derlemenin sonuçlarına göre antimikrobiyal ajan kullanımının kronik veya agresif periodontitis tedavisine yardım edebileceği ancak hastalara uygulanacak tedavideki optimum yaklaşımın açık bir şekilde belirlenmediği bildirilmiştir. Derlemede netlik kazanmayan durumlar; hangi ajanın, hangi enfeksiyon için, hangi dozda ve hangi sürede kullanılacağı, hangi bireylerin sistemik antibiyotik kullanımından tedavinin hangi aşamasında en çok yarar sağlayacağıdır. Ayrıca antibiyotik direnci ve antibiyotik kullanımı sonucu oral mikrobiyotanın istenmeyen yönde değişimi gibi durumlarda belirtilmiştir. Daha fazla araştırmaya periodontal hastalığa sahip bireylerde optimum tedavi planlaması yapılabilmesi için ihtiyaç duyulmaktadır. Herrera ve ark. tarafından 2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise mekanik tedaviyi destekleyici antibiyotik kullanımıyla ilgili standart bir protokol olmadığı belirtilmiştir [73]. Eğer antimikrobiyal ajan kullanılması planlanıyorsa mekanik tedavinin tamamlandığı gün, bir haftadan uzun sürmeyecek şekilde ve yeterli kalitede/dozda uygulanması önerilmektedir. Antimikrobiyal ajanların; şiddetli ve ilerleyen periodontal hastalık tiplerine sahip özel hasta gruplarında ve mutlaka vaka bazında değerlendirme yapılarak uygulanması gerekliliği bildirilmiştir [78].

Literatürde antibiyotik kullanımına ilişkin yeralan pek çok derleme ve metaanalize rağmen halen belirli hastalık tiplerine özgü standart protokoller bulunmamaktadır . Subgingival biofilmlerde bulunan mikrobiyal komplekslerin farklılığı nedeniyle kişiye özgü ilaç seçiminde mikrobiyolojik örnekleme, antibiyotik duyarlık testleri ve ilacın DOS konsantrasyonları ile minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) bilinmelidir [13,73].

Çalışmamızda rekolonizasyon ihtimalini minimalize etmek amacı ile her iki grubta kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri " tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi"

şeklinde aynı seansta uygulanmıştır. Bu şekilde tedavi sonrası değerlendirmelerin de tüm ağız için aynı seansta yapılabilirliği sağlanmıştır. İlk kez Quirynen ve ark. tarafından tanımlanan " tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi" tek seansta dört segment diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin tamamlanması esasına dayanmaktadır. Burada amaç tedavi edilmemiş bölgelerden tedavisi tamamlanmış bölgelere olacak olan muhtemel bulaşmanın önüne geçmektir [131]. Çalışma sonuçlarına göre tek seansta tedavisi bitirilen grubun klinik ve mikrobiyolojik bulguları daha iyidir. Apatzidou ve Kinane tarafından daha sonra yayınlanan, tek aşamalı tedavi ile kadranların farklı haftalarda tedavisinin klinik ve mikrobiyolojik değişkenler açısından karşılaştırıldığı çalışmaya göre ise gruplar arasında takip zamanlarında anlamlı fark bulunmamıştır [6,7].

Quirynen 24 saat içinde tamamlanan tüm ağız dezenfeksiyonu işleminde klorheksidin kullanımın sonuçlarda değişiklik yaratmadığını, olumlu sonuçların mekanik temizlik nedeni ile olduğu savunmuştur[132]. Bu bilgilerin doğrultusunda çalışmamamızda periodontal tedaviye ek olarak lazerin tedavi sonuçlarına yaratacağı etkinin objektif bir şekilde değerlendirebilmek için klorheksidin kullanılmamıştır.

Periodontal tedaviyi yeniden değerlendirmenin dökümante edildiği pek çok literatürde en uygun yeniden değerlendirme zamanı olarak 2 hafta ile 6 ay arasında değişen zaman aralıkları ifade edilmektedir. Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin konsensus raporuna göre ise tedavi sonrası başlangıç yanıtın değerlendirilmesinde 4-6 haftalık zaman aralığının yeterli olduğu bildirilmektedir [28]. Tedavi sonrası 1. haftada cep derinliğinde meydana gelen sığlaşmanın dişeti çekilmesiyle meydana geldiği, sonraki 3 haftalık zaman diliminde meydana gelen sığlaşmanın ise klinik ataşman seviyesindeki artışla ilgili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Mekanik temizlik sonrası subgingival mikroflora yeniden iki ay içinde tedavi öncesi kompozisyonuna ve seviyelerine dönme eğilimindedir ve iki aydan daha uzun bir süre sonra yeniden değerlendirme yapılması patojen bakteriler periodontal cepler içinde yeniden çoğalabilecekleri için uygun değildir. Çalışmamızda buna paralel olarak Periodontal başlangıç tedavisi sonrası ilk değerlendirme 1.ay ikinci değerlendirme ise 3.ayda gerçekleştirilmiştir.

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde araştırmamızda 1. grupta metronidazol-amoksisilin kombine kullanımını tercih edilmiştir. Bununla birlikte geleneksel periodontal tedaviye ek olarak sistemik olarak kullanılabilecek

antibiyotiklerin yeterli DOS konsantrasyonuna ulaşmaması, lokal uygulanabilecek antimikrobiyellerin uygulama zorluğu gibi dezavantajları, çocuklarda ve gebelerde kullanılamaması alerjik reaksiyona ve bakteriyel dirence neden olması [136] gibi sıkıntılar söz konusudur. Bu nedenle daha güvenli ve pratik olan lazer uygulamasının geleneksel periodontal tedavilerde antibiyotiklere alternatif olabileceği düşüncesiyle çalışmamızın 2. grubunda lazer uygulanmıştır.

Periodontolojide lazer kullanımı 1989 yılından beri tek başına veya kabul edilmiş tedavilere ek olarak ugylanmaktadır. Çalışmamızda geleneksel başlangıç ve cerrahi tedavi yöntemlerine ek olarak Nd:YAG lazer tedavisinin faydasının klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik etkinliği arştırmak için yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda [112,135] ve derlemelerde [31,86,158] başlangıç tedavisi uygulanmadan Nd:YAG lazerin tek başına uygulanmasının biyokimyasal ve klinik olarak başlangıç tedavisine göre aynı veya az miktarda daha faydalı olduğu görülmüştür. Başlangıç tedavisinin amacının diş ve kök yüzeyinin biyolojik olarak kabul edilebilir bir yüzey haline getirilmesi olması nedeniyle iki gruba da başlangıç tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmamızda lazer tiplerinden 1064nm dalga boyu ile Nd:YAG lazeri renkli doku ve hücrelerde absorbe olması ve atımlı modu sayesinde termal yan etkisi az olması nedeni ile tercih edilmiştir. Periopatojenlerin pigmentli olması, bu enerjiyi absorbe etmelerine ve yok olmalarına neden olmaktadır. İnvitro ve invivo olarak yapılan çeşitli çalışmalar Nd:YAG lazerin bu etkiye sahip olduğu göstermiştir [15,32,38,69,112]. 2W-20Hz (100mJ) VSP modta 120 saniye ile bu etki elde edilirken klinik olarak bir yan etkiye rastlanmamıştır [69].

Neil ve Mellonig [116] periodontitis tedavisinde Nd:YAG lazeri çalışmamıza paralel olarak 2W-20Hz (100mJ) ve diş başına ortalama 120 saniye süre ile bir kez uygulamışlardır. Uygulama şekli çalışmamıza paralel olarak apikalden kronale, devamlı haraket halinde ve süpürür şekilde yapılmıştır. Çalışmada kullanılan atım süresi ve fiber çapı belirtilmemiştir, lazerin etkinliğni daha iyi anlaşılabilmesi için belirtilmesi gerekmektedir.

Çalışmamıza paralellik gösteren çalışmalara baktığımızda; Kara ve ark. [90] Nd:YAG lazerini 2W-20 Hz (100mJ) parametreleri ile uygulamışlar fakat süreyi çalışmamızdan farklı olarak 90 saniye süre ile ve sadece 1 kez ileri geri hareketler ile uygulamışlardır. Cep içinde lazer uygulaması sırasında Kara ve ark. İleri ve geri olarak

tanımladıkları hareketin aynı zamanda çalışmamızda olduğu gibi apiko-kuronal yönde de olması tüm cebin taranması açısından önemlidir. Kara ve ark.'nin [90] çalışmasında bu yönfe bir hareket ile ilgili bilgi verilmemiştir. Çalışmamızdan farklı bir diğer nokta, lazer uygulaması ile birlikte povidon iyodin kullanımasıdır. Povidon iyodin kullanımı lazer etkinliğinin araştırılmasında kendi antibakteriyel etkisi ile sonuçları etkiliyebileceği düşünlmektedir. Povidin iyodin Kara ve ark. [90] tarafından lazerin dokuya penetrasyonunun ve derin dokularda olabilecek bir yan etkisinin engellenmesi amacı ile kullanılmıştır. Bu renkli ajan, lazer enerjisinin doku içine penetrasyonunu engellerken doku içindeki mikroorganizmalara ulaşmasını ve daha derinde düşük enerji ile antienflamatuvar biomodülasyon etkisini engellemektedir. Ayrıca çalışmada kullanılan atım süresi ve fiber çapı belirtilmemiştir.

Andrade ve ark. [38] 1.5W-15 Hz ve çalışmamıza benzer şekilde 100mJ ile 300 µm çaplı fiber uç ile Nd:YAG lazeri furkasyon lezyonlarında uygulamışlardır. Lezyonların dikey komponenti için uygulama şekli çalışmamıza paralel olarak apikalden kronale ve devamlı olarak haraket halinde ve süpürür şekilde epitel teması ile 30 saniye süre ile uygulamışlardır. Yatay komponent için dikey olarak 30 saniye ek olarak uygulamışlardır. Çalışmamızdan farklı olarak lazeri bir hafta arayla iki kez uygulamışlardır.

Gutknecht [69] ve ark. Nd:YAG lazeri çalışmamıza benzer parametreler ile 320 µm çaplı fiber kullanarak 2W-20Hz (100mJ) ve 100 µs atım süresi ile uygulamışlardır. Çalışmamızdan farklı olarak lazer uygulaması 1 hafta arayla 3 kez ve dişin yüzeyine paralel haraketler ile ortlama 40 saniye süre ile yapılmıştır.

Gereç ve yöntem olarak çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmaların özeti Tablo 5-1 görülmektedir.

**Tablo 5-1 Gereç ve yöntem olarak çalışmamıza benzerlik gösteren çalışmaların özeti**

| Araştırmalar | Parametreler | Uç tipi | Uygulama süresi | Hasta sayısı | Deney grubu | Kontrol grubu | Çalışma süresi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Andrade ve ark.[38] 2008 | 1.5W-15Hz 100mJ AS:150µs | 300µm | 60 saniye | 17 | SRP+Lazer | SRP | 6 hafta |
| Kara ve ark.[90] 2008 | 2W-20HZ 100mJ AS: ? | ? | 90 saniye | 60 | SRP+Lazer | SRP | 4 hafta |
| Liu ve ark.[103] 1999 | 3W-20Hz 150mJ AS: ? | 400µm | ? | 8 | Lazer, Lazer+6hafta sonra SRP, SRP+6hafta sonra Lazer | SRP | 12 hafta |
| Miyazaki ve ark.[112] 2003 | 2W-20Hz 100mJ AS: ? | ? | 120 saniye | 18 | Lazer | US | 12 hafta |
| Neil ve Mellonig[116] 1997 | 2W-25Hz 80mJ AS: ? | ? | 120 saniye | 10 | SRP+Lazer | SRP, Tedavi görmemiş | 24 haft |
| Noguchi ve ark.[117] 2005 | 2W-10Hz 200mJ | 400µm | 90 saniye | 16 | Lazer | Lokal antibiyotik (minosiklin) | 90 gün |
| Radvar ve ark.[135] 1996 | 1.0.5W-10Hz 50mJ AS: 150µs 2.0.8W-10-Hz 80mJ AS: 150µ | 320µm | 180 saniye | 11 | Lazer (50mJ) Lazer (80mJ) | SRP | 6 hafta |

## 5.2. Klinik Bulguların Tartışması

Çalışmamızda yapılan tedavinin etkinliğini objektif bir şekilde değerlendirebilmek için tedavi öncesi ve sonrası (1.ay ve 3.ay) Pİ, Gİ, SCD, KAS ve MOB skor değişimleri incelenmiştir. Çalışmamıza gereç ve yöntem olarak paralellik gösteren çalışmalardan Andrade ve ark. [38], Kara ve ark. [90], Miyazaki ve ark. [112] ve Radvar ve ark. [135] çalışmalarında oral hijyen takibi değerlendirmek amacı ile aynı şekilde Sinless ve Löe (1964) plak indeksini kullanmışlardır, fakat Kara ve ark. [90] çalışmamızdan farklı olarak dişlerin 6 bölge yerine 4 bölgesinden ölçüm yapmışlardır. Liu ve ark. ise kullanılan indeksi belirtmemekle birlikte oral hijyen eğitimine önem verdiklerini ve hastaların uyduklarını bildirmişlerdir. Neill ve Mellonig [116] ise plak indeksi kullanımı hakkında blgi vermemişlerdir.

Çalışmamızda Pİ skorları grup içi değerlendirmede her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3. aylarda anlamlı düzeyde azalmıştır. 1. ve 3. ayların karşılaştırmasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmasında ise Pİ skorları arasında fark saptanmamıştır. Andrade ve ark. [38] ile Kara ve ark. [90] çalışmamıza paralel olarak Pİ'nde istatistksel olarak anlamlı azalma olduğunu bildirmişler. Aynı Pİ kullanan Miyazaki ve ark. [112] ile Radvar ve ark. [135] ise Pİ değelerinde anlamlı bir fark gözlememişlerdir.

Gİ grup içi karşılaştırmada her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3. ayda anlamlı derecede azalmıştır. Gruplar arası karşılaştırmasında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamıza paralel olarak yapılan çalışmalarda Andrade ve ark. [38], Kara ve ark. [90] ve Miyazaki ve ark. [112] Gİ değerlerinde başlangıç skorları ile son ölçüm skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma bildirmişlerdir. Lui ve ark. [103] ise Pİ skor verilerini detaylı olarak belirtmeseler de çalışmamıza paralel olarak tüm gruplarda Gİ skorlarının 2-3 hafta içinde azaldığı ve bu skorların hastaları takip ettikleri 4-9 hafta boyunca korunduğunu rapor etmişlerdir.

SCD periodontitis nedeni ile yıkıma uğramış ve tedavi sonrası iyileşen periodontal dokuların klinik olarak tespiti için kullanılmıştır ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 3. ay sonuçları karşılaştırılmıştır. Grup içi karşılaştırmasında her iki grupta başlangıç skorlarına göre 1. ve 3. aylarda anlamlı derecede azaldığı görülmüştur. Fakat

gruplar arası değerlendirmesinde 1. ve 3. ayda antibiyotik grubunda lazer grubuna göre daha da anlamlı derece azaldığı gözlenmiştir. Bunun nedeni tedavi sırasında hemoroji olması, lazerin daha fazla kanda abzorpsiyonu, daha fazla ısı oluşması ve kök yüzeyinin ataşman yoğunluğunun azalması nedeni ile gerçekleşmiş olabilir. Kara ve ark. [90] 5 ile 7 mm derinlikteki ceplerin değerlendirdikleri çalışmada istatistiksel anlamlılığı belirtmesler de deney grubunda kontrol grubundan daha fazla SCD'nde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızdaki kontrol ve deney grupları arasında elde ettiğimiz bulgulara paraleldir. Andrade ve ark. [38] ve Miyazaki ve ark. [112] yaptıları çalışmalarda çalışmamıza paralel olarak SCD skorlarında her iki grupta anlamlı derecede azalma bildirmişlerdir. Fakat iki grup arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Neill ve Mellonig [116] istatistiksel veri belirtmemişler, fakat iki grupta aynı miktarda SCD azalması rapor etmişlerdir. Noguchi ve ark. [117] çalışmasında kontrol grubu ile ilgili başlangıç ve son değerleri arasındaki değişimi hakkında bilgi vermemelerine rağmen deney grubun SCD'de anlamlı derecede azalma bildirmişlerdir. Radvar ve ark. [135] ise skorlar ilgili detay vermeseler de sadece kontrol grubunda anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.

KAS değişimleri grup içi değerlendirildiğinde her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3.aylarda anlamlı derecede azalmıştır. Kara ve ark. [90], Andrade ve ark. [38] ve Miyazaki ve ark. [112] çalışmamıza paralel olarak KAS değerlerinde anlamlı derecede azalma rapor etmişlerdir. Naguchi ve ark. [117] ise deney grubunun KAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenirken kontrol grubunda anlamlı derecede azalma olmadığını bildirmişlerdir. Neill ve Mellonig [116] istatistiksel değerlendirme yapmamışlar fakat her iki grupta KAS değişimi rapor etmişlerdir.

Gruplar arası KAS değişimleri karşılaştırıldığında 1. ay değerli arasında anlamlı fark göstermemiştir, fakat 3. ayda anibiyotik grubunda lazer grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla klinik ataşman kazancı elde edildiği gözlenmiştir. Bunun nedeni teadvi sırasında hemoraji oluşması, lazerin kanda abzorpsiyonu, ısı oluşması ile kök yüzeyinin ataşmana yoğunluğunun azalması ve lazer uygulamasının bir kez yapılması olabileceği düşünülmektedir. Kara ve ark. [90] çalışmamıza paralel olarak kontrol grubunda istatistiksel olarak daha fazla KAS'ta iyileşme gözlemişlerdir. Andrade ve ark. [38] ile Neill ve Mellonig [116] KAS değerleri gruplara arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır.

MOB değişimleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma gözlenmemiştir. MOB inceleyen her hangi bir literatüre rastlanmamıştır.

## 5.3. Biyokimyasal Bulguların Tartışması

Çalışmamızda yara iyileşmesinde ve ekstrasellüler matriks remodelinginde etkili olduğu bilinen MMP-1 ve bu MMP ile birlikte baskılama özelliğine sahip TIMP-1 düzeyleri ile iltihabi durumu belli eden IL-1β, TNF-a ve CRP düzeylerinin belirlenmesi amacıyla DOS örnekleri elde edilip laboratuar işlemleri yapılmıştır.

Dişeti oluğu sıvısıyla ilgili ilk araştırmalar sıvının oluşumunu oluk ve bağlantı epitellerinin altında bulunan bağ dokusundaki iltihapsal değişimlerle ilişkilendirmeye yöneliktir. Bu değişimlerin başlıca nedeni çeşitli kimyasal ve mekanik yollarla kan damarlarında meydana gelen permeabilite artışıdır. Dişeti oluğunun sistemik dolaşımın bir parçası olarak düşünülmesiyle birlikte ilk çalışmalar sistemik dolaşımdaki maddelerin DOS' a geçtiğini ispatlar niteliktedir. Bu amaçla köpeklerde yapılan ilk çalışmalar dolaşıma verilen fluoresans maddenin dişeti oluğu sıvısına geçtiğini göstermiştir [23]. Oluk sıvısıyla yapılan hayvan çalışmalarını insan çalışmaları takip etmiştir. Oral epitelin fluorokrom maddenin dişeti oluğuna geçişine izin vermemesi bağlantı epiteli ile oral epitel arasındaki permeabilite farkının anlaşılmasını sağlamıştır. Dişeti oluğu epitelinde sıvının taşınması bu durumun fizyolojik mi yoksa patolojik bir süreç mi olduğuna ilişkin soruları akla getirmiştir.

Dişeti oluğu sıvısının toplanmasına yönelik pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bu yöntemlerin tercih edilmesi çeşitli avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesiyle mümkündür. Bunlardan biri olan dişeti yıkama yönteminde; dişeti oluğu genellikle sabit bir hacimdeki izotonik bir solüsyonla yıkanır. Bu yöntemle toplanan sıvı dilüe oluk sıvısını ve plazma proteinleri gibi maddeleri içerir. Oluk bölgesinden hücre toplanmasında etkili bir yöntem olmakla birlikte, uygulama sahası kısıtlıdır ve yalnızca küçük denek sayılı çalışmalar için uygundur. En önemli dezavantajı ise aspirasyonla sıvının tamamının toplanamamasıdır. Bir diğer yöntem olan kapiller tüplerle toplamada; belirli çaplardaki tüpler dişeti oluğu girişine yerleştirilir. Harekete geçen oluk sıvısı kapiller hareketle tüplere yönelir. Tüplerin çapı bilindiği için sıvının göç ettiği mesafe ile hacim hesabı yapılır. Ancak bölge iltihaplı ve büyük miktarda dişeti oluğu sıvısına sahip olmadıkça bu yöntemle yeterli oluk sıvısı toplamak oldukça zordur. Ayrıca tüplere alınan sıvı örneğinin tamamının geri kazanılması da oldukça güçtür. Bizim de tercih ettiğimiz yöntem olan filtre kağıtlarıyla toplama yöntemi ise; oldukça kolay ve hızlı bir yöntemdir. Farklı bölgelere uygulanabilir ve diğer yöntemlere göre en az

travmatik yöntemdir. Bu yöntemde kağıt tercihe göre oluk içine veya oluk dışına yerleştirilebilir. Oluk içine yerleştirme daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Burada kağıt periodontal cebin veya oluğun girişine ya da cep tabanına hafif direnç hissedilinceye kadar yerleştirilir. Çalışmamızda tedavi sonrası da yeterli sıvı hacmi elde edebilmek amacıyla oluk içi yöntemi tercih edilmiştir. Sığ ve sağlıklı bölgelerde filtre kağıdının oluk girişine ve cep tabanına yerleştirilmesi arasında verilen travma ve elde edilen sıvı hacmi açısından fark olmadığı bilinmektedir [67].

Filtre kağıtlarına emdirilmiş olan dişeti oluk sıvısının geri kazanılmasında farklı araştırma grupları farklı yöntemler kullanmaktadır [89]. Literatürde bildirilmiş olan değişik sıvı konsantrasyonlarının sebeplerinden biri de sıvının elüsyonunda kullanılan yöntemlerin farkıdır. Biz çalışmamızda santrfüj ile geri kazanım yöntemini tercih ettik.

Diş yüzeyinde biriken mikrobiyal dental plak içeriğindeki mikroorganizmalar çeşitli metabolitleri üretir. Sağlıklı periodontal dokular mikrobiyal dental plak ve onun ürünlerine karşı reaksiyon gösterir. Dokular için toksik olan mikroorganizmaların metabolitleri; bütirik ve propionik asit gibi yağ asitleri, lökositler için güçlü kemoatraktan olan N-formil-metiyonil-lösil-fenilalanin tip peptidler ve lipopolisakkarit gibi ürünlerdir. Bu metabolitler bağlantı epitelindeki hücreleri uyararak; IL-8, TNF-α, IL-1 β, PGE2 ve MMP'ler gibi enflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesine neden olur. Konak yanıtının bir parçası olarak DOS içinde tespit edilebilen, miktarlarının değişimi ile periodontal yıkımın var olduğunu, tedavi sonrası iltihabi durumun gerilediğini biyokimyasal belirtebilen bu mediyatörler çalışmamızda ELİSA ile değerlendirilmiştir.

Periodontal iyileşme klinik muayane ile saptanabilen belirtiler gösterse de hastalığın moleküler düzeydeki seyri hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Mekanik temizlikten sonra periodontal dokularda klinik olarak sağlıklı görünmelerine rağmen cep içinde kalan az miktardaki plak nedeniyle devam edebileceği bildirilmiştir [197]. Iltihabi durumun devam edip etmediğini, dokuların tedaviye cevabın daha detaylı şekilde belirlenebilmesi için DOS içindeki medyatörlerin incelenmesine karar verilmiştir. Bu medyatörlerin kendi aralarındaki etkileşiminin değerlendirilmesi için sinerjik etkili IL-1β ile TNF-α, güçlü akut faz proteinlerinden; CRP ve MMP-1 ile inhibitörü TIMP-1 araştırmamızda seçilen mediyatörler olmuştur. Ayrıca periodontitisin immünopatolojisine çok sayıda inflamatuar sitokin katılmasına rağmen periodontal doku yıkımına özellikle TNF-α ve IL-1β' nın neden olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur [77,174]. Bunula birlikte periodontal dokuların yıkımında esas olarak sorumlu olan

kollajenazların konak kaynaklı MMP'ler olduğu bilinmektedir. MMP'lerin doku inhibitörleri olan TIMP'ler ise matriks yıkımını regüle ederler. Bu regülasyon proteinaz inhibisyonu ya da MMP aktivasyonunun blokajıyla gerçekleşir [187].

MMP-1 değerleri deney grubunda 3. ayda, kontrol grubunda 1. ayda azalma olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadığı görülmüştür. MMP-1 değişimleri grup içi incelediğinde her iki grupta başlangıca göre 1. ve 3. aylarda anlamlı derece azalma gözlenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Qadri ve ark. [130] 30 hastada yaptıkları çalışmada 1. haftada ve 3. ayın sonunda yapılan incelemede MMP-8 değerleri deney grubuna kıyasla test grubunda isatistiksel olarak anlamlı derece azalma bildirmişlerdir. Eltas ve ark. [44] çalışmamıza paralel olarak MMP-8 değişimleri deney ve kontrol grubunda azalma olduğu faka isatistiksel olarak anlam ifade etmemiştir.

IL-1β grup içi karşılaştırmada kontrol grubunda başlangıca göre 1. ve 3. aylarda azalmış fakat bu değişim istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır, deney grubunda ise başlangıca göre değişim göstermemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni lazerin bir kez kullanılması olabileceği düşünülmektedir. Liu ve ark. [103] Nd:YAG lazeri, lazer ve 6 hafta sonra SRP, SRP ve altı hafta sonra lazer olmak üzere uygulanan 4 farklı tedavinin sonuçlarını 3 ay süreyle takip ettikleri çalışmada IL-1β miktarı, kontrol grubunda 47.78± 7,28 pg/ml'den 12,07± 3,61 pg/ml'ye ,sadece lazer uygulanan grupta 48,12± 563 pg/ml'den 32,60± 7,63 pg/ml'ye, lazer ve SRP grupta 44,25± 8,62 pg/ml'den 9,92 pg/ml'ye, SRP ve lazer uygulanan grupta 50,32± 7,07 pg/ml'den 14,71± 3,68 pg/ml'ye düşmüştür. Çalışmada ; IL-1β seviyesinin anlamlı derecede azalması için tedavide SRP'ye yer verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Miyazaki ve ark. [112] 12 haftalık takip yaptıkları çalışmada IL-1β değerlei çalışmamız aksine kontrol grubunda değişmezken test grubunda istatistiksel anlamlığa ulaşmasada azaldığını bildirmişerdir. Qadri ve ark. [130] 1. hafta ve 3. ayda inceledikleri IL-1β değişimleri kontrol grubuna kıyasla deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma bildirmişlerdir. Eltas ve ark. [44] SRP+lazer ile SRP tek başına karşılaştırdıkları çalışmada test grubunda IL-1β değerleri daha fazla azaldığı fakat isatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gomez ve ark. [63] çalışmasında IL-1β değişimleri başlangıca göre 4. haftada test grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma bildirmişlerdir.

TIMP-1 düzeyinde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamıştır. Deney grubunda başlangıca göre 1. ayda değişiklik göstermezken 3. ayda anlamlı derecede artış göstermiştir. TIMP-1 seviyelerinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüter ve ark. [187] tedavi sonrası MMP-1 seviyesinde anlamlı azalma, TIMP-1 seveyisinde ise anlamlı artış bulunmuştur. Tedavi sonrası TIMP-1 seviyesinin artışının nedeni, serbest TIMP-lere bağlanan MMP-1 seviyesinde azalma dolayısıyla artmış oalbilir ancak TIMP-1 regülasyonu yalnızca MMP-1'e bağlı değildir, faz I tedavi ile birlikte nötrfil sayısında ve doku iltihabın çözülmesi ve iyileşmeye bağlı olarak elastaz miktarında azalma sonucunda TIMP miktarı artmış olabilir ve artmış TIMP-1 seviyesi molekülün iyileşme sürecindeki yerini göstermiş olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ayrıca çalışmamızda her iki grupta MMP-1 ile TIMP-1 seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

TNF-α düzeyi gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, fakat her iki grupta başalngıç ve 1. aya göre 3. ayda yorumlanamyan istatistiksel olara anlamlı derecede artış görülmüştür. Gomez ve ark. [63] yaptıkalrı çalışmada SRP + lazer uygulanan grupta anlamlı derecede azalma bildirmişlerdir. Çalışmamıza TNF-α'yi inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

CRP seviyesi grup içi ve grup arası incelediğinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Slazberg ve ark. [146] agresif periodontitisli bireylerdeki CRP seviyesinin araştırdıkları çalışmada hastalıklı bölgeler sağlıklı bölgelere göre arasında CRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecde artış rapor etmişlerdir, fakat çalışmada tedavi sonrasındaki seviyelerle ilgili her hangi bilgi verilmemiştir.

Sonuç olarak biyokimyasal parametrelerin hiçbiri hastalığın 3 aylık seyri boyunca gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

## 5.4. Mikrobiyolojik Bulguların Tartışması

Subgingival plağın mikrobiyolojik incelemesi etyolojiye yönelik araştırmaların yanısıra periodontitisin klinik tedavisinde doğru antibiyotik seçiminde de kullanılmaktadır.

Mikrobiyolojik incelemenin doğru sonuç vermesinde etkili faktörler den biri de plağın toplanmasında kullanılan tekniktir. Tanner ve Goodson [180] küret, scaler, paper point, kanül ve cep irrigasyonu yöntemlerini değerlendirmişlerdir. Kültür çalışmalarında paper point ile örmnek toplama yönteminin daha yaygın kullanıldığını ancak burada özellikle dokuya yapışık olan mikroorganizmalarda kayıp olabileceğini bildirmişlerdir. Kornman ise [97] küretle plak toplama yönteminden özellikle subgingival ekolojinin bozulmasının istenmediği durumlarda kaçınılması gerektiğini bildirmiştir. Loomer küret ve paper pointle plak toplama yöntemlerini kendi içlerinde değerlendirmiş ve paper pointlerle subgingival plağın dış tabakasından daha patojen olan mikroorganizmaların toplanabildiğini belirtmiştir [107]. Jervoe ve ark tarafından 2007'de yayınlanan araştırmaya göre ise küret ile plak toplama yöntemiyle tüm örnekleme zamanlarında daha fazla total bakteri sayılarına ulaşılmış, ancak hedef bakteriler açısından bulgular değerlendirildiğinde iki yöntem arasında benzer sonuçlara rastlandığı bildirilmiştir [87].

Çalışmamızda periodontal patojen varlığının belirlenmesinde semikantitatif veriler elde edebilen Checkreport (parocheck) yöntemi kullanılmıştır. Parocheck yöntemiyle *Aa, Pg ve Tf* araştılımıştır. Çalışmamıza paralel çalışmalarda periodontal patojenlerin varlığının belirlemesinde kültür yöntemi, PCR ve real-time PCR kullanılmıştır. Kültür yöntemi periodontal patojenlerin belirlenmesinde kullanılan referans yöntemdir. PCR yöntemleri ise (geleneksel veya real-time) hassas ve hızlı yöntemlerdir. Real-time PCR ile aynı zamanda kantitatif sonuçlar da alınabilmektedir. Bizim çalışmamızda gerek kültür gerekse PCR yöntemleriyle varlıkları araştırılan bakterilerden *Aa, Pg ve Tf* hem periodontitisler hem de periimplantitislerle ilişkileri ortaya konmuştur [41,71,159,169,191].

Anaerobik kültür yöntemi canlı hücrelere dayalı bir yöntemdir. Bu teknik varolan tüm patojenlerin spesifik olmayan yolla araştırılabilmesini sağlar [160]. Bu şekilde beklenmedik patojen kolonileriyle de karşılaşılabilir. Rutin problarla ise bunu gerçekleştirmek mümkün değildir. Bu gibi avantajlarının yanı sıra problarla karşılaştırıldığında özellikle düşük konsantrasyonlardaki mikroorganizmaları saptayamamaktadır. Kültür yönteminde bakterinin saptanma eşiği 103 iken moleküler

tekniklerde aynı eşik 102'dir. Real-time PCR yönteminde, Problar ve/veya primerlar hem yaşayan hemde ölü bakteri DNA'sını belirleyebilmektedir. Bu şekilde periodontal cebin hedef bakteriyle ilgili tarihçesini yansıttığı söylenebilir [195]. Burada değerlendirilmesi gereken bir diğer konu klinik kullanımda hangi yöntemin daha kıymetli olduğudur. Anaerobik kültür yöntemi cebin içinde bulunduğu devinimle ilgili daha fazla bilgi verirken PCR yöntemleri ise mevcut periodontitisin tarihçesini sunar. Problarla düşük konsantrasyonlarda dahi cep içinde yaşayan veya yaşamış patojenler belirlenebilir. Bu şekilde yanızca hedef patojenlerle ilgili olarak daha hassas bir yöntem olduğu söylenebilir. Analiz sürelerinde ise anaerobik kültür yönteminde 7-8 gün gerekliyken PCR için bu süreler çok daha kısadır. Kültür yönteminin bilinen en önemli avantajlarından biri de antibiyotik duyarlık testlerinin yapılabilmesidir. Konvansiyonel ve moleküler teknikler birbirlerini tamamlayıcı teknikler olarak değerlendirilebilir.

Geleneksel mikrobiyolojik teknikler kullanılarak mikrobiyolojik açıdan karmaşık ekosistemlerle ilgili geniş skalalı çalışmalar yapmak mümkün olamamaktadır. Moleküler yöntemlerden real-time PCR yöntemi pek çok avantajına rağmen farklı türleri içeren geniş miktarda miktarlardaki örneklerin incelenmesi için uygun bir yöntem olamamaktadır [195]. Yeni prob-hedef formatındaki moleküler yöntemlerden checkreport DNA-DNA hibridizasyon ise fazla sayıda tür içeren çok miktardaki örneğin detaylı şeklide çalışılmasına izin veren bir yöntemdir. Bu yöntem ilk kez Socransky ve ark. tarafından tanımlanmıştır [169]. Oral bakterilerin tespit edilmesinde 40 adet türe özgü DNA-DNA hibridizasyon probu kullanılan çalışmada subgingival plak içindeki bakteri türlerinin birbirinden farklı kompleksler halinde bulundukları gösterilmiştir. Socransky ve ark. cluster analizi kullanarak 5 ana bakteri kompleksi gözlemlemişlerdir. Bunlardan *Pg, Tf* ve *Td*' den oluşan kırmızı kompleks özellikle sondalanabilir cep derinliği ve sondalamada kanama gibi klinik parametrelerle yakından ilişkilidir [75,169]. Checkreport yöntemi sağlıklı ve gingivitisli bireylerde supra ve subgingival plağın mikrobiyal içeriğinin belirlenmesinde, periodontal durumla ilişkili olarak tükrük mikrobiyota seviyelerinin belirlenmesinde, subgingival plak içeriği ve sigara ilişkisinin belirlenmesinde, farklı coğrafik bölgelerde subgingival mikrobiyotadaki farklılıkların gözlenmesinde, etnik/ırk ilişkili gruplarda pariodontal durumun saptanmasında, ayrıca farklı periodontal tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır [21,34,46,72,74,75]. Bu teknik hızlı, hassas ve diğer moleküler yöntemlere göre daha ucuzdur.

Çalışmamızda *Aa* grup içi değerlendirmede 0.ay ile 3.ay arasındaki karşılaştırmada herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. *Pg* grup içi değerlendirmede her iki grupta başlangıca göre 3.ayda anlamlı düzeyde azalma görülmüştür; fakat gruplar arası karşılaştırmada iki grup arasında fark bulunmamıştır. *Tf* grup içi değerlendirmede lazer grubunda değişim gözlenmezken antibiyotik grubunda anlamlı derecede artış görülmüştür. Gruplar arası değerlere bakıldığında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. *Td* grup içi değerlendirmede başlangıca göre 3.ayda antibiyotik grubunda anlamlı derecede azalma görülmüştür, lazer grubunda 0.ay ile 3.ay değerleri arasında anlamlı değişim görülmemiştir. Grup arası karşılaştırmada ise lazer grubuna göre antibiyotik grubunda daha anlamlı azalma görülmüştür.

Gutknecht ve ark. [69] 20 hastanın 4 ile 6 mm arasında deriniğe sahip periodontal ceplerde tedavi görmeyen ve sadece SRP uygulanan control grupları ile SRP'ye ek olarak 320 μm çapı olan fiber, 100 μs atım süresi ve 2W-20 Hz (100 mJ) ile Nd:YAG lazerinin I hafta arayla 3 kez uygulamışlardır. *Aa* deney ve kontrol grubunda 1. hafta ve 1. ayın sonunda anlamlı azalma gözlenmiştir fakat 6. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. *Pg* sayısında ise çalışmamıza parallel olarak her iki grupta anlamlı derecde azalma görülürken iki grup arasındaki değerlendirmede anlamlı fark bulunmamıştır. Piise Gutknecht ve ark.[69] 6. Ayın sonunda lazer ile tedavi edilmiş bölgeler sadece SRP'ye göre daha anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlemişlerdir.

Miyazaki ve ark. [112] Nd:YAG lazeri 2W-20Hz (100mJ) ve 120 saniye parametrelerini kullanarak yaptıkları çalışmada PCR yöntemi ile *Pg* tedavi öncesi ve sonrası incelemişlerdir. Çalışmamıza parallel olarak lazer ve ultrasonik gruplarında uygulanan bölgelerde anlamlı derecede azalma görülmüştür, fakat Nd:YAG lazer, $CO_2$ lazer ve ultrasonik grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Leon ve ark. [102] çift kör, split-mouth dizaynlı çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 15 generilize kronik periodontitisli hasta dahil etmişlerdir; örnekler rastgele olarak iki tedavi grubu şeklinde incelemişlerdir. 1. grup sağ tarafa (1.ve 4. bölge) SRP sol tarafa ise (2.ve 3. bölge) SRP + Nd:YAG lazeri 300 μm fiber optik ucu ile, 1.5W,15Hz, VSP mode ve 80-120 saniye süre ile uygulamışlardır. 2. grup sağ tarafa (1.ve 4. bölge) SRP sol tarafa ise (2.ve 3. bölge) SRP + Nd:YAG lazeri ve ek olarak antimikrobiyel tedavi uygulamışlardır. Antimikrobiyel tedavi seçimi tedavi öncesinde alınan örneklerin kültür sonuçlarına göre belirlenmiştir; *Aa* pozitiv olan örneklere

amoksisilin (500mg 3x1 günde ,7gün), *Pg* olan örneklere metronidazol (250mg 3x1 günde, 7gün), her iki patojenin pozitiv olduğu örneklere amoksisilin+metronidazol kombine olarak uygulamışlardır. Çalışma kapsamında alınan mikrobiyolojik örneklerde *Aa, Pg, Tf* ve *Td* incelenmiştir. Sonuçlara göre her iki grupta Nd:YAG lazerin uygulandığı bölgelerde tedavi öncesine göre *Aa* ve *Tf* sayısında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür. Iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda ise *Aa* ve *Tf* sayısnda gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmamıştır. *Pg* ve *Td* sonuçlarına bakıldığında her hangi bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda *Pg* sayısnda gruplarda anlamlı azalma görülürken iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Antimikrobiyel tedavinin etkinliği ise anlamı derecede değişikliğe neden olmamıştır.

Shahaboui ve ark. [113] 6 generilize kronik periodontitisli hastadan seçilen 48 periodontal ceb SRP yapıldıktan sonra 2 grup şeklinde incelemişlerdir. Birinci gruba 300µm fiber ucu, 2W,20 Hz ve her bölgeye 2 kez bir dak. süre ile Nd:YAG lazeri uygulamışlardır. İkinci gruba ise lazer uygulanmamıştır. *Pg* ve *Pi* için tedavi öncesi ve sonrası alınan mikrobiyolojik örnekler kültür yöntemi ile incelenmiştir. *Pg* sayısında çalışmamıza paralel olarak her iki grupta anlamlı derecede azalma göstermiştir, fakat iki grup arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır. *Pi* sayısında ise lazer grubunda kontrol grubuna göre daha fazla anlamlı azalma görülmüştür.

# 6. SONUÇLAR

1. IL-1β, TNF-a ve CRP miktarlarında her iki grupta tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.
2. Lazer grubun MMP-1 3. ay değerleri antibiyotik grubuna göre daha anlamlı derecede azalmıştır.
3. Lazer grubun TIMP-1 3.ay değerlerinde anlamlı derecede artış görülürken iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Pİ ve Gİ her iki grupta anlamlı derecede azalmıştır. Gruplar arası ise anlamlı fark bulunmamıştır.
5. SCD her iki grupta anlamlı derecede azalmıştır. Gruplar arası değerlendirmede antibiyotik grubun 1. ve 3.ay değerleri lazer grubuna göre daha anlamlı düzeyde azalmıştır.
6. KAS değerleri her iki grupta 1. ve 3.ayda anlamlı derecede azalmıştır. Gruplar arasında antibiyotik grubun 3.ay değerleri lazer grubuna göre daha anlamlı düzeyde azalmıştır.
7. Mikrobiyolojik sonuçlara bakıldığında *Aa* ve *Tf* sayılarında her iki grupta anlamlı derecede bir değişiklik saptanmamıştır. *Td* 3.ay değerlerinde antibiyotik grubunda gürülen azalış anlamlı bulunmuştur, lazer grubunda ise anlamlı azalma görülmemiştir. Pg ise her iki grupta anlamlı derecede azalış görülürken gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

# 7. KAYNAKLAR


1 Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ: Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. J Periodontol 1988;59:222-230.

2 Aiba T, Akeno N, Kawane T, Okamoto H, Horiuchi N: Matrix metalloproteinases-1 and -8 and TIMP-1 mRNA levels in normal and diseased human gingivae. Eur J Oral Sci 1996;104:562-569.

3 American Academy of Periodontology. Parameter on aggressive periodontitis: J Periodontol 2000;71:867-869.

4 Anderegg CR, Metzler DG: Tooth mobility revisited. J Periodontol 2001;72:963-967.

5 Aoki A, Sasaki KM, Watanabe H, Ishikawa I: Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000 2004;36:59-97.

6 Apatzidou DA, Kinane DF: Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. J Clin Periodontol 2004;31:132-140.

7 Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF: Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. II. Microbiological findings. J Clin Periodontol 2004;31:141-148.

8 Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. (1999); 4:1-6.

9 Asikainen S, Alaluusua S, Saxen L: Recovery of A. actinomycetemcomitans from teeth, tongue, and saliva. J Periodontol 1991;62:203-206.

10 Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT: IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol 1998;160:403-409.

11 Baker AH, Edwards DR, Murphy G: Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. J Cell Sci 2002;115:3719-3727.

12 Baker PJ, Butler R, Wikesjo UM: Bacterial sampling by absorbent paper points. An in vitro study. J Periodontol 1991;62:142-146.

13 Beikler T, Prior K, Ehmke B, Flemmig TF: Specific antibiotics in the treatment of periodontitis--a proposed strategy. J Periodontol 2004;75:169-175.

14 Ben HY, Blum R, Severin C, Maquin M, Jabro MH: The effects of a pulsed Nd:YAG laser on subgingival bacterial flora and on cementum: an in vivo study. J Clin Laser Med Surg 1996;14:137-143.

15 Ben HY, Blum R, Severin C, Maquin M, Jabro MH: The effects of a pulsed Nd:YAG laser on subgingival bacterial flora and on cementum: an in vivo study. J Clin Laser Med Surg 1996;14:137-143.

16 Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J: The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. J Clin Periodontol 1998;25:354-362.

17 Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA: Matrix metalloproteinases: a review. Crit Rev Oral Biol Med 1993;4:197-250.

18 Birkedal-Hansen H, Yamada S, Windsor J, Pollard AH, Lyons G, Stetler-Stevenson W, Birkedal-Hansen B: Matrix metalloproteinases. Curr Protoc Cell Biol 2008;Chapter 10.

19 Birkedal-Hansen H, Yamada S, Windsor J, Poulsen AH, Lyons G, Stetler-Stevenson W, Birkedal-Hansen B: Matrix metalloproteinases. Curr Protoc Cell Biol 2003;Chapter 10.

20 Bollen CM, Vandekerckhove BN, Papaioannou W, Van EJ, Quirynen M: Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study: long-term microbiological observations. J Clin Periodontol 1996;23:960-970.

21 Bostrom L, Bergstrom J, Dahlen G, Linder LE: Smoking and subgingival microflora in periodontal disease. J Clin Periodontol 2001;28:212-219.

22 Bostrom L, Linder LE, Bergstrom J: Clinical expression of TNF-alpha in smoking-associated periodontal disease. J Clin Periodontol 1998;25:767-773.

23 Brill N, Krasse B: The passage of of fluid into human gingival pockets. Acta Odontol Scad 1959; 17:11-21.

24 Buchmann R, Nunn ME, Van Dyke TE, Lange DE: Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. J Periodontol 2002;73:675-683.

25 Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA: Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. J Clin Periodontol 1986;13:205-210.

26 Carranza F.A.Jr: Clinical diagnosis. Ed: Carranza F.AJr., Newman M.G.: Clinical Periodontology. 8th Edition, p. 344-362, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1996.

27 Christersson LA, Albini B, Zambon JJ, Wikesjo UM, Genco RJ: Tissue localization of Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. J Periodontol 1987;58:529-539.

28 Ciancio S.: Non-surgical periodontal treatment. Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. 1989.

29 Clark WB, Wheeler TT, Cisar JO: Specific inhibition of adsorption of Actinomyces viscosus T14V to saliva-treated hydroxyapatite by antibody against type 1 fimbriae. Infect Immun 1984;43:497-501.

30 Clark WB, Wheeler TT, Lane MD, Cisar JO: Actinomyces adsorption mediated by type-1 fimbriae. J Dent Res 1986;65:1166-1168.

31 Cobb CM: Lasers in periodontics: a review of the literature. J Periodontol 2006;77:545-564.

32 Cobb CM, McCawley TK, Killoy WJ: A preliminary study on the effects of the Nd:YAG laser on root surfaces and subgingival microflora in vivo. J Periodontol 1992;63:701-707.

33 Coluzzi DJ: Lasers and soft tissue curettage: an update. Compend Contin Educ Dent 2002;23:1104-1111.

34 Craig RG, Boylan R, Yip J, Bamgboye P, Koutsoukos J, Mijares D, Ferrer J, Imam M, Socransky SS, Haffajee AD: Prevalence and risk indicators for destructive periodontal diseases in 3 urban American minority populations. J Clin Periodontol 2001;28:524-535.

35 Czuszak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH: Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. J Clin Periodontol 1996;23:635-640.

36 Dahan M, Nawrocki B, Elkaim R, Soell M, Bolcato-Bellemin AL, Birembaut P, Tenenbaum H: Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. J Clin Periodontol 2001;28:128-136.

37 Darveau RP, Tanner A, Page RC: The microbial challenge in periodontitis. Periodontol 2000 1997;14:12-32.

38 De Andrade AK, Feist IS, Pannuti CM, Cai S, Zezell DM, De MG: Nd:YAG laser clinical assisted in class II furcation treatment. Lasers Med Sci 2008;23:341-347.

39 de Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito RB, Line SR: MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. J Clin Periodontol 2003;30:154-158.

40 De SM, Mongardini C, Peuwels M, Haffajee A, Socransky S, van SD, Quirynen M: One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. J Periodontol 2001;72:374-382.

41 Dzink JL, Tanner AC, Haffajee AD, Socransky SS: Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. J Clin Periodontol 1985;12:648-659.

42 Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE: Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. Clin Exp Immunol 1997;107:347-352.

43 Eley BM, Cox SW: Cathepsin B/L-, elastase-, tryptase-, trypsin- and dipeptidyl peptidase IV-like activities in gingival crevicular fluid: a comparison of levels before and after periodontal surgery in chronic periodontitis patients. J Periodontol 1992;63:412-417.

44 Eltas A, Orbak R: Effect of 1,064-nm Nd:YAG laser therapy on GCF IL-1beta and MMP-8 levels in patients with chronic periodontitis. Lasers Med Sci 2011.

45 Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S: Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2004;31:99-104.

46 Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS: Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. J Clin Periodontol 2001;28:597-609.

47 Fiehn NE: Therapeutic use of antibiotics in dentistry. J Clin Periodontol 1990;17:528-529.

48 Flemmig TF: Periodontitis. Ann Periodontol 1999;4:32-38.

49 Flemmig TF, Milian E, Karch H, Klaiber B: Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring Actinobacillus actinomycetemcomitans and/or Porphyromonas gingivalis. J Clin Periodontol 1998;25:380-387.

50 Flemmig TF, Milian E, Kopp C, Karch H, Klaiber B: Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in intraoral habitats. J Clin Periodontol 1998;25:1-10.

51 Galbraith GM, Steed RB, Sanders JJ, Pandey JP: Tumor necrosis factor alpha production by oral leukocytes: influence of tumor necrosis factor genotype. J Periodontol 1998;69:428-433.

52 Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ: Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. Periodontol 2000 1997;14:112-143.

53 Genco RJ: Host responses in periodontal diseases: current concepts. J Periodontol 1992;63:338-355.

54 Giannobile WV: Host-response therapeutics for periodontal diseases. J Periodontol 2008;79:1592-1600.

55 Gibbons RJ: Adherent interactions which may affect microbial ecology in the mouth. J Dent Res 1984;63:378-385.

56 Gibbons RJ: Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases. J Dent Res 1989;68:750-760.

57 Gibson WA: Antibiotics and periodontal disease: a selective review of the literature. Council on Dental Research. J Am Dent Assoc 1982;104:213-218.

58 Giedrys-Leeper E, Selipsky H, Williams BL: Effects of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. J Clin Periodontol 1985;12:797-814.

59 Ginsburg I, Tsai CC, Wrenn SM, Taichman NS: Phospholipids inhibit cytotoxic effects of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin on human polymorphonuclear leukocytes. Inflammation 1982;6:365-370.

60 Gold SI: Periodontics. The past. Part (I). Early sources. J Clin Periodontol 1985;12:79-97.

61 Gold SI, Vilardi MA: Pulsed laser beam effects on gingiva. J Clin Periodontol 1994;21:391-396.

62 Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Konttinen YT: Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995;22:100-109.

63 Gomez C, Dominguez A, Garcia-Kass AI, Garcia-Nunez JA: Adjunctive Nd:YAG laser application in chronic periodontitis: clinical, immunological, and microbiological aspects. Lasers Med Sci 2011;26:453-463.

64 Goulhen F, Hafezi A, Uitto VJ, Hinode D, Nakamura R, Grenier D, Mayrand D: Subcellular localization and cytotoxic activity of the GroEL-like protein isolated from Actinobacillus actinomycetemcomitans. Infect Immun 1998;66:5307-5313.

65 Graves DT, Cochran D: The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol 2003;74:391-401.

66 Greenstein G: Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. J Periodontol 2002;73:797-812.

67 Griffiths GS: Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. Periodontol 2000 2003;31:32-42.

68 Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS: Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Periodontol 2005;32:1096-1107.

69 Gutknecht N RPFRLF: Reduction of Specific Microorganisms in Periodontal Pockets with the Aid of an Nd:YAG Laser- An İn vivo Study. 2002.

70 Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Manos A, Kinane DF: Effects of treatment on gingival crevicular collagenase, stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases and their ability to predict response to treatment. J Clin Periodontol 1996;23:83-91.

71 Haffajee AD, Socransky SS: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000 1994;5:78-111.

72 Haffajee AD, Socransky SS: Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. J Clin Periodontol 2001;28:377-388.

73 Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. Ann Periodontol 2003;8:115-181.

74 Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS: Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat "refractory" periodontitis. J Clin Periodontol 2004;31:869-877.

75 Haffajee AD, Yaskell T, Torresyap G, Teles R, Socransky SS: Comparison between polymerase chain reaction-based and checkerboard DNA hybridization techniques for microbial assessment of subgingival plaque samples. J Clin Periodontol 2009;36:642-649.

76 Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP: Prostaglandins as modulators of immunity. Trends Immunol 2002;23:144-150.

77 Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S: Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. J Periodontal Res 1993;28:241-247.

78 Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M: Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. J Clin Periodontol 2008;35:45-66.

79 Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S: A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. J Clin Periodontol 2002;29 Suppl 3:136-159.

80 Hillman JD, Socransky SS: Bacterial interference in the oral ecology of Actinobacillus actinomycetemcomitans and its relationship to human periodontosis. Arch Oral Biol 1982;27:75-77.

81 Hillman JD, Socransky SS, Shivers M: The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. Arch Oral Biol 1985;30:791-795.

82 Holmlund A, Hanstrom L, Lerner UH: Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. J Clin Periodontol 2004;31:475-482.

83 Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF: Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. J Periodontal Res 2003;38:247-254.

84 Informational Paper: The pathogenesis of periodontal diseases. 1996.

85 Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. J Clin Periodontol 1996;23:1127-1132.

86 Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y: Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? Periodontol 2000 2009;50:90-126.

87 Jervoe-Storm PM, AlAhdab H, Koltzscher M, Fimmers R, Jepsen S: Comparison of curet and paper point sampling of subgingival bacteria as analyzed by real-time polymerase chain reaction. J Periodontol 2007;78:909-917.

88 Jervoe-Storm PM, Semaan E, AlAhdab H, Engel S, Fimmers R, Jepsen S: Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. J Clin Periodontol 2006;33:209-215.

89 Johnson RB, Streckfus CF, Dai X, Tucci MA: Protein recovery from several paper types used to collect gingival crevicular fluid. J Periodontal Res 1999;34:283-289.

90 Kara C, Demir T, Orbak R, Tezel A: Effect of Nd: YAG laser irradiation on the treatment of oral malodour associated with chronic periodontitis. Int Dent J 2008;58:151-158.

91 Karlsson MR, Diogo Lofgren CI, Jansson HM: The effect of laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in subjects with chronic periodontitis: a systematic review. J Periodontol 2008;79:2021-2028.

92 Kennett CN, Cox SW, Eley BM: Comparative histochemical, biochemical and immunocytochemical studies of cathepsin B in human gingiva. J Periodontal Res 1994;29:203-213.

93 Kesavalu L, Ebersole JL, Machen RL, Holt SC: Porphyromonas gingivalis virulence in mice: induction of immunity to bacterial components. Infect Immun 1992;60:1455-1464.

94 Kiley P, Holt SC: Characterization of the lipopolysaccharide from Actinobacillus actinomycetemcomitans Y4 and N27. Infect Immun 1980;30:862-873.

95 Kirby AC, Meghji S, Nair SP, White P, Reddi K, Nishihara T, Nakashima K, Willis AC, Sim R, Wilson M, .: The potent bone-resorbing mediator of Actinobacillus actinomycetemcomitans is homologous to the molecular chaperone GroEL. J Clin Invest 1995;96:1185-1194.

96 Knofler GU, Purschwitz RE, Jentsch HF: Clinical evaluation of partial- and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. J Periodontol 2007;78:2135-2142.

97 Kornman KS, Page RC, Tonetti MS: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. Periodontol 2000 1997;14:33-53.

98 Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I: A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. Periodontol 2000 2004;36:166-178.

99 Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I: Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. J Clin Periodontol 2005;32:734-743.

100 Kubota T, Matsuki Y, Nomura T, Hara K: In situ hybridization study on tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) mRNA-expressing cells in human inflamed gingival tissue. J Periodontal Res 1997;32:467-472.

101 Lang N KT: . Proceedings of the 1st European workshop on periodontology. European Academy of Periodontology, Quintessence Publishing Co, London, 1994.

102 Leon AM.Verhagen, Jules L.Ellis: Comparison of Adjunctive Nd:YAG Laser Treatment to Antimicrobial Treatment; 2006, pp 29-37.

103 Liu CM, Hou LT, Wong MY, Lan WH: Comparison of Nd:YAG laser versus scaling and root planing in periodontal therapy. J Periodontol 1999;70:1276-1282.

104 Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y: Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. J Periodontol 2001;72:1545-1553.

105 Loe,H.; Anerud,A.; Boysen,H.; Morrison,E.: Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. J Clin Periodontol. 1986;13:431-445.

106 Loesche WJ: Clinical and microbiological aspects of chemotherapeutic agents used according to the specific plaque hypothesis. J Dent Res. 1979;58:2404-2412.

107 Loomer PM: Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. Periodontol 2000 2004;34:49-56.

108 Maiman TH: Stimulated optical radiation in ruby.; 1960.

109 Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC: Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res 1990;25:156-163.

110 Mekalanos JJ: Environmental signals controlling expression of virulence determinants in bacteria. J Bacteriol 1992;174:1-7.

111 Melnick M, Shields ED, Bixler D: Periodontosis: a phenotypic and genetic analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1976;42:32-41.

112 Miyazaki A, Yamaguchi T, Nishikata J, Okuda K, Suda S, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshikawa E, Yoshie H: Effects of Nd:YAG and CO2 laser treatment and ultrasonic scaling on periodontal pockets of chronic periodontitis patients. J Periodontol 2003;74:175-180.

113 Mohammad Shahabouei, Amir Mansour Shirani, Farahtaj Navabakbar, Pejman Mohageg montazeri, Reza Birang, Mazia Mire, Ahmad Mogharehabed: The Clinical and Microbial Evaluation of Nd:YAG Laser in Periodontal Pocket Healing. J Oral Laser Applications 2007, 7: 233-238.

114 Morrison SL, Cobb CM, Kazakos GM, Killoy WJ: Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. J Periodontol 1992;63:137-143.

115 Myers TD: What lasers can do for dentistry and you. Dent Manage 1989;29:26-8.

116 Neill ME, Mellonig JT: Clinical efficacy of the Nd:YAG laser for combination periodontitis therapy. Pract Periodontics Aesthet Dent 1997;9:1-5.

117 Noguchi T, Sanaoka A, Fukuda M, Suzuki S, Aoki T: Combined effects of Nd:YAG laser irradiation with local antibiotic application into periodontal pockets. J Int Acad Periodontol 2005;7:8-15.

118 Page RC: The etiology and pathogenesis of periodontitis. Compend Contin Educ Dent 2002;23:11-14.

119 Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK: Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. Dent Health (London) 1984;23:3-7.

120 Page RC, Kornman KS: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000 1997;14:9-11.

121 Page RC, Schroeder HE: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest 1976;34:235-249.

122 Parker S: Lasers and soft tissue: periodontal therapy. Br Dent J 2007;202:309-315.

123 Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE: The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. Periodontol 2000 2006;42:80-87.

124 Pavicic MJ, van Winkelhoff AJ, Douque NH, Steures RW, de GJ: Microbiological and clinical effects of metronidazole and amoxicillin in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. A 2-year evaluation. J Clin Periodontol 1994;21:107-112.

125 Pinchback JS, Gibbins JR, Hunter N: Vascular co-localization of proteolytic enzymes and proteinase inhibitors in advanced periodontitis. J Pathol 1996;179:326-332.

126 Pitiphat W, Joshipura KJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Douglass CW, Gillman MW: Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. J Periodontol 2006;77:821-825.

127 Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-aswapati N: C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. J Clin Periodontol 2008;35:120-125.

128 Potempa J, Banbula A, Travis J: Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. Periodontol 2000 2000;24:153-192.

129 Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP.: Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patient with generalized aggressive periodontitis. 2001;72:1241-1245.

130 Qadri T, Poddani P, Javed F, Tuner J, Gustafsson A: A short-term evaluation of Nd:YAG laser as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal inflammation. J Periodontol 2010;81:1161-1166.

131 Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H: Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. J Dent Res 1995;74:1459-1467.

132 Quirynen M, Mongardini C, De SM, Pauwels M, Coucke W, Van EJ, van SD: The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. J Clin Periodontol 2000;27:578-589.

133 Quirynen M, Mongardini C, Pauwels M, Bollen CM, Van EJ, van SD: One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. J Periodontol 1999;70:646-656.

134 Rabie G, Lally ET, Shenker BJ: Immunosuppressive properties of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin. Infect Immun 1988;56:122-127.

135 Radvar M, MacFarlane TW, MacKenzie D, Whitters CJ, Payne AP, Kinane DF: An evaluation of the Nd:YAG laser in periodontal pocket therapy. Br Dent J 1996;180:57-62.

136 Raffetto N: Lasers for initial periodontal therapy. Dent Clin North Am 2004;48:923-36.

137 Rasmussen L, Hanstrom L, Lerner UH: Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. J Clin Periodontol 2000;27:41-52.

138 Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J: On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate Actinobacillus actinomycetemcomitans from periodontal pockets. J Clin Periodontol 1990;17:351-355.

139 Renvert S, Wikstrom M, Helmersson M, Dahlen G, Claffey N: Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. J Periodontol 1992;63:797-801.

140 Reynolds JJ: Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. Oral Dis 1996;2:70-76.

141 Reynolds JJ, Meikle MC: Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. Periodontol 2000 1997;14:144-157.

142 Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M: Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and

amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. J Clin Periodontol 2002;29:342-350.

143 Ryan ME, Golub LM: Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. Periodontol 2000 2000;24:226-238.

144 Rylander H LJ: . Cause-related therapy I. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Clinical Periodontology and Implant Dentistry . Copenhagen: .; 2003.

145 Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A: Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. J Clin Periodontol 2000;27:53-60.

146 Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA: C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. J Periodontol 2006;77:933-939.

147 Saxen L: Juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 1980;7:1-19.

148 Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V: Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. J Periodontol 1990;61:579-584.

149 Scannapieco FA: Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. J Periodontol 1998;69:841-850.

150 Schenkein HA, Van Dyke TE: Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. Periodontol 2000 1994;6:7-25.

151 Seguier S, Gogly B, Bodineau A, Godeau G, Brousse N: Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? J Periodontol 2001;72:1398-1406.

152 Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J: The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. J Clin Periodontol 2001;28:411-418.

153 Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA: Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. J Periodontal Res 1993;28:478-486.

154 Shah HN, Gharbia SE, O'Toole CM: Assessment of the relative cytotoxicity of Porphyromonas gingivalis cells, products, and components on human epithelial cell lines. J Periodontol 1992;63:44-51.

155 Shenker BJ: Immunologic dysfunction in the pathogenesis of periodontal diseases. J Clin Periodontol 1987;14:489-498.

156 Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E: A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. J Periodontol 2001;72:275-283.

157 Simpson DL, Berthold P, Taichman NS: Killing of human myelomonocytic leukemia and lymphocytic cell lines by Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin. Infect Immun 1988;56:1162-1166.

158 Slot DE, Kranendonk AA, Paraskevas S, Van der Weijden F: The effect of a pulsed Nd:YAG laser in non-surgical periodontal therapy. J Periodontol 2009;80:1041-1056.

159 Slots J: Subgingival microflora and periodontal disease. J Clin Periodontol 1979;6:351-382.

160 Slots J: Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. Oral Microbiol Immunol 1986;1:48-57.

161 Slots J: Microbial analysis in supportive periodontal treatment. Periodontol 2000 1996;12:56-59.

162 Slots J: Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in periodontal disease: introduction. Periodontol 2000 1999;20:7-13.

163 Slots J: Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. J Periodontal Res 2002;37:389-398.

164 Slots J, Genco RJ: Black-pigmented Bacteroides species, Capnocytophaga species, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. J Dent Res 1984;63:412-421.

165 Slots J, Ting M: Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. Periodontol 2000 2002;28:106-176.

166 Smith BA, Echeverri M, Caffesse RG: Mucoperiosteal flaps with and without removal of the pocket epithelium. J Periodontol 1987;58:78-85.

167 Socransky SS, Haffajee AD: Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. J Periodontal Res 1991;26:195-212.

168 Socransky SS, Haffajee AD: Effect of therapy on periodontal infections. J Periodontol 1993;64:754-759.

169 Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr.: Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 1998;25:134-144.

170 Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE: "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. Biotechniques 1994;17:788-792.

171 Sodek J, Overall CM: Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. Matrix Suppl 1992;1:352-362.

172 Soder PO, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engstrom PE, Rubin B, Nedlich U, Soder B: The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. J Periodontol 1990;61:281-288.

173 Sreenivasan PK, Meyer DH, Fives-Taylor PM: Requirements for invasion of epithelial cells by Actinobacillus actinomycetemcomitans. Infect Immun 1993;61:1239-1245.

174 Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostak L, Haffajee AD, Socransky SS: Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. J Clin Periodontol 1991;18:548-554.

175 Sulewski JG: Historical survey of laser dentistry. Dent Clin North Am 2000;44:717-752.

176 Sundqvist G, Bloom GD, Enberg K, Johansson E: Phagocytosis of Bacteroides melaninogenicus and Bacteroides gingivalis in vitro by human neutrophils. J Periodontal Res 1982;17:113-121.

177 Takemura A, Nakagawa I, Kawai S, Inaba H, Kato T, Hamada S, Amano A: Inhibitory effects of tumor necrosis factor-alpha on migration of human periodontal ligament cells. J Periodontol 2006;77:883-890.

178 Tal M: Periodontal disease and oral hygiene. Described by Antoni van Leeuwenhoek. J Periodontol 1980;51:668-669.

179 Tanner A LMEJSM: . Bacteroides forsythus sp, no.,a slow-growing, fusiform Bacteroides sp. From the human oral cavity. Int J Syst Bacteriol 1986; 36:213-221.; 1986.

180 Tanner AC, Goodson JM: Sampling of microorganisms associated with periodontal disease. Oral Microbiol Immunol 1986;1:15-22.

181 Tanner AC, Haffer C, Bratthall GT, Visconti RA, Socransky SS: A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. J Clin Periodontol 1979;6:278-307.

182 Tatakis DN: Interleukin-1 and bone metabolism: a review. J Periodontol 1993;64:416-431.

183 Teughels W, Dekeyser C, Van EM, Quirynen M: One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? Periodontol 2000 2009;50:39-51.

184 Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, Lana M, Loureiro CA, Bellini HT, Rams TE, Tinoco NM, Gjermo P, Preus HR: Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. J Periodontol 1998;69:1355-1363.

185 Tonetti MS, Mombelli A: Early-onset periodontitis. Ann Periodontol 1999;4:39-53.

186 Trabandt A, Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Gay RE, Gay S: Expression of proteolytic cathepsins B, D, and L in periodontal gingival fibroblasts and tissues. Lab Invest 1995;73:205-212.

187 Tuter G, Kurtis B, Serdar M: Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. J Periodontol 2002;73:487-493.

188 Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C: Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. Periodontol 2000 2003;31:77-104.

189 Van der Zee E, Everts V, Beertsen W: Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. J Clin Periodontol 1997;24:297-305.

190 van Oosten MA, Hug HU, Mikx FH, Renggli HH: The effect of amoxicillin on destructive periodontitis. A case report. J Periodontol 1986;57:613-616.

191 van Winkelhoff AJ, Goene RJ, Benschop C, Folmer T: Early colonization of dental implants by putative periodontal pathogens in partially edentulous patients. Clin Oral Implants Res 2000;11:511-520.

192 van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goene RJ, Abbas F, Winkel EG, de GJ: Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. J Clin Periodontol 1989;16:128-131.

193 van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de GJ: Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. J Periodontol 1992;63:52-57.

194 Vandekerckhove BN, Bollen CM, Dekeyser C, Darius P, Quirynen M: Full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. Long-term clinical observations of a pilot study. J Periodontol 1996;67:1251-1259.

195 Verner C, Lemaitre P, Daniel A, Giumelli B, Lakhssassi N, Sixou M: Carpegen real-time polymerase chain reaction vs. anaerobic culture for periodontal pathogen identification. Oral Microbiol Immunol 2006;21:341-346.

196 Vianna ME, Horz HP, Gomes BP, Conrads G: Microarrays complement culture methods for identification of bacteria in endodontic infections. Oral Microbiol Immunol 2005;20:253-258.

197 Waerhaug J: Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. I. As observed in human biopsy material. J Periodontol 1978;49:1-8.

198 Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E: Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. J Clin Periodontol 2005;32:851-859.

199 White JM,Gekelman D, Shin K, Park J, Swenson T, RouseB,Tran K,Bullard S, Scott-Beckles B, Oto MJSB, YamamotoA : Laser interaction with dental soft tissues: What do we know from our years of applied scientific research? Proc SPIE 2002;4610:39-48.

200 Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van d, V, Van der Weijden GA: Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. J Clin Periodontol 2001;28:296-305.

201 Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Van d, V: Additional clinical and microbiological effects of amoxicillin and metronidazole after initial periodontal therapy. J Clin Periodontol 1998;25:857-864.

202 Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A: Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. J Clin Periodontol 2006;33:254-264.

203 Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A: Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. J Periodontol 2010;81:964-974.

204 Yilmaz O, Watanabe K, Lamont RJ: Involvement of integrins in fimbriae-mediated binding and invasion by Porphyromonas gingivalis. Cell Microbiol 2002;4:305-314.

205 Yoshimura Ahyktki: Secretion of IL-1 beta, TNFalpha, IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. J Periodontal Res 1997;32: 279-286.

206 Zambon JJ: Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease. J Clin Periodontol 1985;12:1-20.

# ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**Toplantı Tarihi** : 20/10/2010

**Toplantı Yeri** : Behçet Kütüphanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Toplantı Sayısı** : 06

Sorumlu araştırıcılığını Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aslan Yaşar GÖKBUGET'in üstlendiği ve Doktora Öğrencisi Ameen AL-TİTİ'nin yürüteceği 2010/719-211 dosya numaralı "Agresif Periodontitisli Hastalarında Başlangıç Tedavisine Ek Olarak ND:Yag Laserinin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması kurulumuzca incelendi.

Etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

**Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN**
İ.Ü. Farmakoloji ve Klinik Far. A.D.
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

**Prof.Dr. Berrin UMMAN**
İ.Ü. Kardiyoloji A.D. (Bşk. Yardımcısı)

**Prof.Dr. Ahmet GÜL**
İ.Ü. İç Hastalıkları A. D.

**Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN**
İ.Ü. Nöroloji A. D.

**Prof.Dr. Pınar SAİP**
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

**Prof.Dr. Rukiye Eker ÖMEROĞLU**
İ.Ü. Çocuk Sağ. ve Hast. A. D.

**Uzm.Dr. Ahmet Rıza URAS**
Vakıf Gureba E. ve Araş. Hst. Biyokimya

**Doç.Dr. H. Hanzade DOĞAN**
İ.Ü. Cerrahpaşa T.F. Deontoloji

**Prof.Dr. Ayşen BULUT** (T.Katılmadı)
Halk Sağlığı (Emekli)

**Doç.Dr. Tufan TÜKEK** (T.Katılmadı)
Vakıf Gureba E. ve Araş. Hst. İç Hast.

**Prof.Dr. Ünal KUZGUN**
Şişli Etfal Eğitim ve Araş. Hst. Ortopedi

**Prof.Dr. Ahmet O. ARAMAN** (T.Katılmadı)
İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı

**Prof.Dr. Demir TİRYAKİ**
Biyofizik (Emekli)

**Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK**
İstanbul Üniversitesi

**M. Kerim AKMAN**
İİBF İktisat Bölümü (Özel)

# ÖZGEÇMİŞ

## Kişisel Bilgiler

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Adı** | Ameen | **Soyadı** | Al-titi |
| **Doğ.Yeri** | Ürdün | **Doğ.Tar.** | 21/08/1975 |
| **Uyruğu** | Ürdün | **TC Kim No** | |
| **Email** | ameentiti@gmail.com | **Tel** | 05383222557 |

## Eğitim Düzeyi

| | **Mezun Olduğu Kurumun Adı** | **Mez. Yılı** |
|---|---|---|
| **Doktora** | | |
| **Yük.Lis.** | Gazi Üniv. Dişhekimliği Fak. | 2003 |
| **Lisans** | | |
| **Lise** | Zied Bin El Hattab Lisesi-Ürdün | 1993 |

## İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| | **Görevi** | **Kurum** | **Süre (Yıl - Yıl)** |
|---|---|---|---|
| **1.** | | | - |
| **2.** | | | - |
| **3.** | | | - |

| **Yabancı Dilleri** | **Okuduğunu Anlama*** | **Konuşma*** | **Yazma*** | **KPDS/ÜDS Puanı** | **(Diğer) Puanı** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Türkçe** | | Çok iyi | Çok iyi | | |
| **Inglizce** | | Iyi | Iyi | | |

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

| | **Sayısal** | **Eşit Ağırlık** | **Sözel** |
|---|---|---|---|
| **LES Puanı** | | | |
| **(Diğer) Puanı** | | | |

## Bilgisayar Bilgisi

| **Program** | **Kullanma becerisi** |
|---|---|
| Windows office | Çok iyi |
| | |
| | |