

70620

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERİŞKİN PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA
KÖK YÜZEYİ DÜZLEŞTİRMESİ İLE BİRLİKTE
SUBGİNGİVAL METRONİDAZOL UYGULAMASININ
KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Periodontoloji (Dişhekimliği) Programı

DOKTORA TEZİ

Dişhekimi Eralp BUDUNELİ

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Evren EVRENOSOĞLU

T.C. T.C.
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR – 1998

ÖNSÖZ

Periodontolojide, lokal salınım sistemleri ile antimikrobiyal ilaç uygulamaları her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Ticari firmaların yönlendirmesi dışında bu konuda yapılmış bağımsız çalışmalar, gerek planlama, gerekse sonuçlar açısından lokal uygulamaların gerçek kullanımını tam anlamıyla aydınlatabilmiş değillerdir. Bu soruna bir ölçüde ışık tutmak amacı ile planlayıp yürüttüğüm bu araştırmadan elde edilen sonuçların, bu çalışmaları tamamlayıcı nitelikteki klinik ve mikrobiyolojik uygulamalara yardımcı olacağı kanısındayım.

Bu araştırmanın planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Evren EVRENOSOĞLU'na, mikrobiyolojik çalışmaların gerçekleşmesinde tüm imkanlarını sunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Altınay BİLGİÇ'e, tüm mikrobiyolojik çalışmaları büyük bir özveriyle bizzat yürüten Sayın Uzm. Dr. Alper TÜNGER'e, istatistiksel analiz ve değerlendirmeleri yapan Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği bölümünde görevli Sayın Uzman Timur KÖSE'ye, tezimin şekillenmesinde desteğini eksik etmeyen Sayın Prof. Dr. Nurgün Bıçakçı'ya, değerli fikirlerinden her zaman yararlandığım Sayın Prof. Dr. Haluk Baylas'a, araştırmanın tüm aşamalarında değerli katkılarıyla sürekli yanımda olan Sayın Doç. Dr. Şule SÖNMEZ'e ve ayrıca tüm Periodontoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Bu araştırmada kullanılan Elyzol® Dental Jel Nobel İlaç San. ve Tic. A. Ş. tarafından ücretsiz olarak sağlanmıştır, kendilerine sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dt. Eralp BUDUNELİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM 22

BÖLÜM III

BULGULAR 31

BÖLÜM IV

TARTIŞMA 45

SONUÇ 54

ÖZET 56

SUMMARY 58

KAYNAKLAR 60

ÖZGEÇMİŞ 73

GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıkların, enfeksiyöz karakterde olup kök yüzeyindeki mikrobiyal dental plaktan kaynaklandığı 30 yılı aşkın bir süredir bilinmesine karşın, yakın zamanlara kadar plağın içerdiği spesifik mikroorganizmalardan çok toplam plak miktarının daha önemli olduğu savunuluyordu (non-spesifik plak hipotezi). Bazı spesifik bakterilerin periodontal hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı bilinmesine rağmen (spesifik plak hipotezi), yaygın tedavi biçimi yine de kök yüzeyinin mekanik kazınması sonucu mikroorganizmalardan arındırılması şeklindedir^{51,102}. Bu yöntem, pek çok olguda periodontal hastalığın durdurulması ve önlenmesi için yeterli olurken, bazı olgularda tatminkar sonuçlar vermemektedir. Bunun nedeni, lezyonların iyileşmemesine ya da hızla tekrarlamasına yol açabilen kök yüzeyindeki konkaviteler ve furkasyon açılımları gibi subgingival mekanik temizliği güçleştiren anatomik faktörler olabildiği gibi, bazen de subgingival mikroflorada bulunan ve doku içine yayılan spesifik patojenik bakterilerdir^{4,12,60}. Bu noktadan hareketle, spesifik olsun ya da olmasın, tüm patojenik bakterilerin eliminasyonu ve kök yüzeyindeki rekolonizasyonunun önlenmesi amacı ile, günümüzde konvansiyonel tedaviye ek olarak antimikrobiyal uygulamalar da yapılmaktadır^{22,69}.

Herhangi bir antimikrobiyal ajanın etkili olabilmesi için öncelikle cep içerisine kolayca ulaşabilmesi ve burada yeterli konsantrasyon seviyesine yükselerek, tedaviye olanak sağlayacak ölçüde uzun süre kalması gerekmektedir^{17,57}. Bu amaçla uygulanan yöntemler arasında sistemik antibiyotikler, ağız gargaraları, subgingival irrigasyonlar ve lokal salınım

sistemleri sayılabilir. Ancak bunların içinde yukarıda sayılan gereksinimleri tam anlamı ile karşılayan yöntem lokal salınım sistemleridir; zira periodontal cep içinde etkin antimikrobiyal konsantrasyon elde etmek için, sistemik yoldan yüksek dozda ve uzun süreli ilaç vermek gerekirken, lokal uygulamada, çok daha düşük dozda ve kısa süreli uygulamalarla cep içerisinde uzunca bir süre yüksek terapötik dozlara ulaşmak mümkündür. Bunun yanısıra, ilacın çok düşük dozlarda uygulanması nedeni ile, sistemik emilimi ve buna bağlı olarak da ilaç toksisitesi ve bakteriyel rezistans gibi olumsuzlukları azalmaktadır^{17,22,106}.

Günümüzde lokal olarak uygulanan antimikrobiyal ajanlar arasında tetrasiklin emdirilmiş lif, minosiklin ve metronidazol dental jel, doksisisiklin polimer ve klorheksidin çip sayılabilir^{25,28}. Bu güne kadar yapılan çalışmaların ışığında, sağlıklı mikroflorayı etkilememesi, periodontitisten sorumlu gram negatif anaerob mikroorganizmalara karşı aktifliği, direnç oluşturmaması, çok düşük konsantrasyonlarda etkili olması ve bu özelliğini uzun süre koruması yanı sıra, uygulama kolaylığı ve seyrekliği açısından en uygun olanı metronidazol jel gibi görünmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların kısa süreli olması, ilacın gerçek klinik faydasını ortaya çıkarmaya yönelik planlanmaması ve ilacın mikrobiyolojik etkisinin kültür yöntemi kullanılarak saptanmamış olması nedeni ile, %25 metronidazol dental jel uygulamasının uzun dönem etkilerinin, klinik ve mikrobiyolojik parametreler açısından, incelenmesini ve istatistiksel olarak değerlendirmesini amaçlayan bir çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Gingivitis ve periodontitis, çeşitli mikroorganizma gruplarının neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlardır^{14,19,45,53,84,99}. Bakterilerin, periodontal hastalığın etyolojisindeki rolleri tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmiş ve 1970'li yıllardan beri ilgi odağı olmuştur^{8,45}.

Sağlıklı ağızlarda mikrobial flora, diş yüzeyinde supragingival yerleşmiş olup gram pozitif koklardan oluşmaktadır^{16,19}. Kronik gingivitiste, mikrobiyal dental plağı esas olarak gram pozitif mikroorganizmalar, subgingival bölgede ise %25'ini gram negatif bakteriler oluşturmaktadır^{16,86}. Periodontitisde, özellikle aktif olan bölgelerden elde edilen subgingival plak örneklerinde, *Porphyromonas*, *Fusobacteria*, *Eikenella*, *Wollinella*, *Eubacterium* gibi gram negatif anaerob mikroorganizmaların; Juvenil periodontitiste ise *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ve *Capnocytophaga* türleri gibi gram negatif fakültatif anaerob çubukların hakim olduğu belirlenmiştir^{16,88,101,116}.

Moore⁵³, ağız boşluğunda yaklaşık 300 değişik bakteri türü saptamış ancak, periodontal hastalığın gelişiminde az sayıdaki mikroorganizmanın etyolojik faktör rolü oynadığı belirlenmiştir^{8,67}. Son 20 yılda, belirli tip periodontal enfeksiyonlarla olan ilişkiyi saptamak amacı ile, periodontitisle ilgili tüm bakteriler incelenmiş ve sonuçta erişkin periodontitis ve inatçı periodontitis ile *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Campylobacter rectus*, *Selenomonas* ve *Porphyromonas* türleri ve spiroketler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra hızlı ilerleyen periodontitis ile *A. actinomycetemcomitans*,

Capnocytophaga türler, *P. intermedia* ve *E. corrodens* arasında da ilişkinin varlığı belirlenmiştir^{8,10,39,101,116}. Subgingival plak örneklerinden elde edilen mikroorganizmaların bazıları periodontopatojendir. Nitekim, mikrobiyolojik çalışmalarda *P. gingivalis* sayısının hastalıklı bölgelerde çok yüksek bulunduğu saptanmış ve olası periodontal yıkımlar için risk faktörü olduğu vurgulanmıştır^{39,42,76}. *P. intermedia* ise erişkin periodontitis, akut nekrotizan gingivitis ve hamilelik gingivitisi gibi hastalıklarda patojenik öneme sahiptir^{39,101}.

Erişkin periodontitisin bakteriyel özelliklerini araştıran Slots⁸⁴, ileri periodontitisli 196 bireyin 475 periodontal bölgesini incelemiş ve ilerleyen lezyonların %42-52'sinde *P. gingivalis*'in, %59-89'unda *P. intermedia*'nın, ilerlemeyen lezyonların %14'ünde *P. gingivalis*'in %36-53'ünde ise *P. intermedia*'nin baskın olduğunu vurgulamıştır.

Erişkin periodontitisten sorumlu ana patojen mikroorganizmaları inceleyen Slots ve Listgarten⁸⁵, ilerleyen periodontal lezyonlarda, pasif periodontal lezyonlara kıyasla, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis*'in daha yüksek prevalans ve oranda olduğunu, sağlıklı bireylere kıyasla periodontitisli bireylerin serum ve dişeti oluğu sıvılarında *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*'a karşı yüksek seviyede antikor oluştuğunu saptamışlardır.

Periodontal hastalığı hazırlayıcı faktörler, etyoloji ve patogeneze hakkında elde edilen bilgiler geliştikçe, tedavi planlaması daha kolay gerçekleşmektedir. Amerikan Periodontoloji Akademisi, cerrahisiz periodontal tedavinin basamaklarını beş aşamada özetlemiştir¹¹.

1. Mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması
2. Ağız bakımı eğitimi
3. Diş yüzeyi temizliği
4. Kök yüzeyi düzleştirilmesi
5. Kimyasal ajanların kullanılması

Periodontal hastalık, etkenin mekanik olarak uzaklaştırılmasının gerektiği ender bakteriyel hastalıklardan biridir²¹. Uzun süreli klinik çalışmalarda, iyi ağız bakımı, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile başarılı sonuçlar alındığı saptanmışsa da başarısızlık da sık karşılaşılan bir durumdur^{3,8}. Bunun sebebi, ayrıntılı motivasyon yapılmasına rağmen, periodontal hastalığa sahip bireylerin plak kontrolünü yeterli düzeyde yapamamalarıdır. Periodontal defektlerin morfolojileri ve dişlerin anatomik yapıları, plağın kontrol altına alınmasını güçleştirmekte ve hastalıktan sorumlu mikroorganizmaların bu bölgelere kolayca yayılmasını sağlamaktadır³. Bu mikroorganizmaların dil sırtı da dahil olmak üzere, ağız boşluğunun çeşitli bölgelerinde yerleşebileceği, hatta eşler tarafından birbirine bulaştırılabileceği de gösterilmiştir^{107,110}.

Sondalanan cep derinliğinin 5 mm'nin üstünde olması halinde manipülasyonun zorlaşması, kök yüzeyinde fissür, konkavite ve düzensizliklerin varlığı, furkasyon girişinin ve çatısının dar olması gibi durumlar mekanik tedaviyi güçleştirmekte ya da etkinliğini azaltmaktadır^{12,60}. Periodontal aletlerle ulaşılamayan bölgelerde, derin cep tabanlarında bulunan, yumuşak dokulara penetre olmuş ve dentin tübüllerindeki mikroorganizmaların yeniden çoğalması periodontal hastalığın tekrarlamasına neden olur⁴. Mekanik tedavi ile patojen mikroorganizmaların sayısı önemli miktarda azalmakla birlikte, 4-8 hafta sonra rekolonizasyonun olduğu Sbordone ve arkadaşları⁷⁹, Magnusson ve arkadaşları⁴⁶ tarafından gösterilmiştir.

Araştırmacılar, konvansiyonel tedavinin yukarıda bildirilen bu olumsuzluklarını ortadan kaldırabilmek ve cerrahi tedaviye belli ölçüde alternatif getirebilmek amacı ile, subgingival floradaki periodontopatojenleri yok edebilmek ve böylece de uzun dönemde periodontal tedavide başarı sağlayabilmek düşüncesinden yola çıkarak mekanik tedaviye ek, antimikrobiyal ajanlardan yararlanmayı hedeflemişlerdir^{22,25,69,106}. Periodontal hastalığın tedavisinde uygulanan antimikrobiyal ajanlar, konvansiyonel mekanik tedavi yöntemlerinin

yerini almaktan çok, onu desteklemek amacını taşımaktadır³. Cerrahisiz periodontal tedaviye yardımcı olması için kullanılan antimikrobiyal ajanlar üç grup altında toplanmıştır²².

1. Sistemik antibiyotikler
2. Gargaralar, jeller, dişmacunları ve irrigasyon sistemleri
3. Lokal salınım sistemleri

1. Sistemik antibiyotikler . Periodontal hastalıklarda antibiyotik kullanımının amacı, spesifik patojenleri yok etmek ya da kontrol altına alabilmektir⁸⁷. Sistemik antibiyotik tedavisinin gerekli olabileceği durumlar; dikkatli bir konvansiyonel mekanik periodontal tedaviye rağmen, ataşman kaybının devam ettiği ve uzaklaştırılamayan subgingival patojenlerle yakından ilişkili inatçı periodontitis; konak cevabının yetersiz olduğu erken yerleşen periodontitis formları; diyabet, AIDS, epilepsi, Papillon-Lefevre sendromu gibi periodontal hastalığa duyarlılığı arttıran hastalıklar; periodontal abse, ANUG, streptokokal gingivostomatitis gibi akut ve şiddetli periodontal enfeksiyonlardır^{11,34,69,80}.

Antibiyotiklerin etkili olabilmesi için, periodontal hastalıktan sorumlu mikroorganizmalara etkili olması, periodontal cepte yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi, rezistansın oluşmaması ve yan etkilerinin en az olması gerekmektedir¹⁰⁶. Ancak, dişeti oluğu sıvısında yüksek konsantrasyona ulaşılamaması, ilaç etkileşimleri, mikroorganizmaların rezistans kazanması, yan etkiler ve hasta uyumunun iyi olması gerekliliği gibi olumsuzluklardan dolayı, son yıllarda sistemik antibiyotik kullanımı yerine lokal uygulamalar araştırmacıların ilgi odağı olmuştur¹⁷.

2. Gargaralar, jeller, dişmacunları ve irrigasyon sistemleri . Gargaralar, jeller ve dişmacunları, supragingival bölgede kaldıklarından, gingivitis tedavisinde yardımcı olabilmektedirler²². Gargara periodontal ceplere ulaşmada

yetersiz kalmakta ve bu nedenle şırınga basıncı ile yapılan uygulamalar bu problemi ortadan kaldırmaktadır⁹.

İrrigasyon sistemleri; hasta ve hekim uygulamaları olmak üzere ikiye ayrılabilir. Birincisi, supragingival veya subgingival olarak hasta tarafından evde yapılan irrigasyonlardır. Hekim uygulamaları ise, şırınga ya da düzenli aralıklarla püskürtme yapan (pulsatif) jet irrigatör cihazları kullanılarak yapılan supgingival yöntemdir. İrrigasyonun amacı, periodontal hastalığın başlamasına veya ilerlemesine neden olan bakteri ve bakteri ürünlerini uzaklaştırmaktır. Supragingival irrigasyon, dişeti kenarındaki bakteri ve ürünlerini uzaklaştırarak gingivitisin oluşmasını önlemekte ve tedaviyi sağlamakta, subgingival irrigasyon ise, hastalığa eğilimli bireylerde periodontal yıkımı başlatan kompleks ekosistemi bozarak etkili olmaktadır.

Konvansiyonel irrigatör uçları, uygulanan solusyonu 7 mm'den daha derine ulaştıramadığından, bu sınırı aşan bakteri florasına etkili olamamaktadır. Bu noktadan yola çıkarak geliştirilen pulsatif jet irrigatörlerin modifiye uçlarının solusyonu periodontal cep tabanına daha etkili şekilde ulaştırdığı belirlenmiştir^{14,32}.

İrrigasyon amacı ile, çeşitli konsantrasyonlarda klorheksidin, peroksit, florür, iyot, fenol, tetrasiklin-HCl, metronidazol, nonsteroid antienflamatuarlar gibi birçok solusyon kullanılmıştır. Araştırmaların büyük bir çoğunluğunda kontrol grubu olarak kullanılan plaseboların başında su, kuinin sülfat veya serum fizyolojik gelmektedir^{14,32,96}. Alınan sonuçlara göre, uygulanan test ilaçları ile plaseboların, uzun dönemde eşit etki gösterdikleri saptanmıştır. Subgingival flora ile temasta kalabilme zamanının çok kısa olmasından dolayı, irrigasyonun esas tedavi edici etkisinin, kullanılan solusyondan çok, mekanik yıkama etkinliğine bağlı olduğu düşünülmektedir⁸³.

3. Lokal salınım sistemleri. Gargaralar, jeller, dişmacunları ve irrigasyonlar ile uygulanan antimikrobiyal ajanın ağızda ya da periodontal cep içinde kalma

süresi kontrol edilemediğinden, günümüzde cep içinde uzun süre ilacın kalmasını ve salınımını sağlayan lokal salınım sistemleri önem kazanmıştır.

Doğrudan subgingival bölgeye yerleştirilen lokal uygulamalar için farklı terimler kullanıldığından, sadeleştirmeyi sağlamak için bu konuya açıklık getirmek gerekmektedir. Bu terimlerin bazıları eş anlamlı, bazıları ise farklı anlamlara gelmekte ve değişik medikal uygulamaları anlatmaktadır. 1970'lerde hücre biyolojisi ile ilgili gelişmeler sonucu, *hedefli ilaç salınımı* (targeted drug delivery) kavramı ortaya çıkmıştır. Hedeflendirilmiş ilaç salınımı; diğer hücreler üzerinde en az, ancak hedef hücrelerin doğrudan ve en fazla etki ile tedavi edilmesini sağlayan ajanların özel hücrelere salınımı anlamına gelmektedir⁴¹.

Lokal salınım (local delivery) ve *bölgeye özel salınım* (site-specific delivery) terimleri, bazen hedeflendirilmiş ilaç salınımı terimi ile eş anlamda kullanılmakta ise de, hedeflendirilmiş ilaç salınımı terimi hücresel düzeyde bir hedefi ifade ettiğinden, aynı anlama gelmemektedir. Ancak, son zamanlarda periodontoloji alanında geliştirilen ilaçların subgingival sahaya uygulanması, lokal salınım ya da bölgeye özel salınım olarak tanımlanabilir⁴¹.

Lokal salınım sistemleri, ilacın salınım süresine göre iki gruba ayrılır⁵⁷.

1- Kontrollü salınım sistemleri (*controlled-release*): Bir taşıyıcı sistem ile salınım oranını kontrol edebilen ve belirli oranlarda 24 saatten daha uzun süre salınım yapabilen sistemlerdir.

2- Yavaş salınım sistemleri (*slow-release*): 24 saatten daha kısa süre salınım yapabilen sistemlerdir.

Kontrollü salınım sistemleri, ilacın periodontal cep içindeki konsantrasyonu açısından, yavaş salınım sistemlerinden çok farklıdır. Kontrollü salınım sistemlerinde tedavi süresince yüksek ilaç konsantrasyonu 7-10 gün değişmeden veya bir miktar azalarak kalır ve buna sıfırıncı derece kinetik (*zero-order kinetic*)

adı verilir. Yavaş salınım sistemlerinde ise bu konsantrasyon 24 saat içinde hızla azalır ve buna da birinci derece kinetik (*first-order kinetic*) denir^{7,21,103}.

Yavaş ve kontrollü salınım sistemleri; hasta uyumunun daha iyi olması, farmakokinetik cevabın artması, hastalıklı bölgeye doğrudan etki ve daha düşük dozda yüksek konsantrasyonun sağlanması gibi yararlarla sahiptirler^{14,22,89} ve şöyle sınıflandırılabilirler:

Lokal Salınım Sistemleri

1. Kontrollü salınım sistemleri

1.1. Rezorbe olanlar

Film, strip, membran, bioresorbable polimer, mikroenkapsülenmiş polimer

- Ofloksasin
- Doksisisiklin (Atridox™)
- Tetrasiklin
- Klorheksidin (Perio Chip®)
- Metilenblue

1.2. Rezorbe olmayanlar

- Tetrasiklin içeren etilen vinil asetat fibril (Actisite®)

2. Yavaş salınım sistemleri

2.1. Dializ tüpü veya akrilik stripler

- Klorheksidin
- Metronidazol
- Tetrasiklin-HCl

2.2. Jeller

- Klorheksidin jel
- Tetrasiklin jel
- Klindamisin-HCl jel
- Minosiklin-HCl jel (Dentomycine®Periodontal Jel, Periocline®)
- Filurbiprofen jel
- Sanguinarin klorid jel (Atrigel™)
- Metronidazol jel (Elyzol®Dental Jel)

1. Kontrollü salınım sistemleri

1.1. Rezorbe olanlar

Ofloksasin. Yamagami ve arkadaşları¹¹⁷, hızlı-yavaş salınan bölümleri olan, %10 ofloksasin içeren ve suda eriyebilen film şeklindeki stripin (PT-01), birçok patojenik mikroorganizmaya karşı minimum antibakteriyal konsantrasyon olan 7 gün boyunca 2 µg/ml'nin üzerinde, sabit seviyede kaldığını, 4 haftalık uygulama sonucunda kontrol grubuna kıyasla periodontal enflamasyon ve sondalanan cep derinliğinde azalma sağlandığını ve supragingival plak birikimini önlediğini bildirmişlerdir.

Doksisiklin. %40 doksisiklin içeren ve rezorbe olabilen biri hidrokisipropilmetilseliloz diğeri metilseliloz olan iki değişik strip Taner ve arkadaşları⁹⁷ tarafından periodontitisli hastalarda kullanılmış ve sonra yapılan in-vitro karşılaştırmada hidrokisipropilmetilseliloz stripten daha fazla doksisiklin salındığı görülmüştür. Aynı araştırmada kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan ve doksisiklin uygulanan grupta, 10. hafta sonunda klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır.

Tetrasiklin. Minabe ve arkadaşları⁴⁹, periodontal hastalıklı 11 bireyde, >4 mm cepleri olan 33 diş, 1 hafta aralıklarla, lokal olarak 4 defa tetrasiklin (TCN) içeren kollagen film ve plasebo film uygulamışlardır. Sonuçta, periodontal cepteki total bakteri sayısı azalma eğilimi göstermiş, siyah pigmentli *bacteriodes* oranı 4. ve 7. haftalar sonunda, tedavi öncesi değerlerine göre önemli derecede azalmıştır. TCN içeren film, plasebo ile kıyaslandığında, test grubunda 4. ve 7. haftada yapılan incelemede, kanamanın ve spiroket sayılarının anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Minabe ve arkadaşları⁴⁸, 46 sınıf II furkasyon lezyonlu diş içeren benzer çalışmalarında, bir grup dişte 1 hafta ara ile 4 kez TCN film, diğer bir grupta sadece diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, bir başka grupta da bu iki yöntemin kombinasyonunu uygulamışlar, kontrol grubunda

ise herhangi bir tedavi yapmamışlardır. Sonuç olarak, kombine tedavi grubunda sondalamada kanamada azalma ve ataşman seviyesinde artma sağlandığını belirlemişlerdir. Maze ve arkadaşları⁴⁷ bir pilot çalışmada, 10 erişkin periodontitisli bireye %25 TCN içeren kontrollü salınan poly (D, L-laktik/glikolit) film strip uygulamışlar ve başlangıç noktasına kıyasla 26. hafta sonunda antibiyotikli striplerin cep derinliğinde anlamlı azalmalar oluşturduğunu, 3. ay sonunda ise ataşman seviyesinde artma ve hareketli çubuklarda azalmalar olduğunu göstermişlerdir.

Klorheksidin. Soskolne ve arkadaşları⁹⁰, klorheksidin (CHX) içeren kontrollü salınım sistemini, 6 ay boyunca, 118 periodontitisli hastada incelemişler ve CHX uygulanmayan gruba kıyasla, 3. ve 6. ayda sondalanan cep derinliğinde azalmanın, 6. ayda da ataşman kazancının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Metilen mavisi. Gibson ve arkadaşları²⁰, periodontitisli hastalarda yürüttükleri bir çalışmada, redoks boya, %0.1 metilen mavisi jel, steril su ve subgingival kök yüzeyi debridmanı uygulamalarını karşılaştırdıklarında, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi, metilen mavisi irrigasyonu ve yavaş salımlı metilen mavisi uygulamaları sonucu, spiroket ve siyah pigmentli anaerobların sayısında anlamlı azalmalar saptamışlardır.

1.2. Rezorbe olmayanlar

Tetrasiklin içeren etilen vinil asetat fibril. Goodson ve arkadaşları²⁴, tetrasiklin (TCN) fibrille yaptığı bir seri çalışmalar sonunda, sondalamada kanamayı ve sondalama cep derinliğini azalttığı ve ataşman seviyesini arttırdığını belirtmişlerdir. Tonetti ve arkadaşlarına¹⁰³ göre, TCN fibrilleri periodontal ceplerde 10 günden fazla bir sürede yaklaşık 1.590 µg/ml ortalama konsantrasyonda sabit kalabilmektedir .

Heijl ve arkadaşları²⁹ 10 bireylik çalışmalarında TCN fibril, diş yüzeyi temizliği, TCN fibril ve diş yüzeyi temizliğini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, tedavi edilmeyen grupta hiçbir farklılık saptanmazken, TCN fibril uygulananlarda

anlamalı bir mikrobiyal azalma, TCN fibril ve diş yüzeyi temizliği yapılan grupta, 62 gün boyunca siyah pigmentli *bacteriodes*'lerin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Goodson ve arkadaşları²³, 107 birey üzerinde 60 gün boyunca yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, yalnızca diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapılanlarda cep derinliğinde 0.67 mm azalma, 0.04 mm ataşman kazancı, yalnızca TCN fibril uygulanan grupta ise cep derinliğinde 1.02 mm azalma ve 0.56 mm ataşman kazancı bulmuşlardır. Newman ve arkadaşları⁵⁹, 106 rekürrent periodontitisli hastada yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, yalnızca diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile 1.08 mm azalan cep derinliğinin, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesi ve fibril uygulaması ile 1.81 mm azaldığını, yalnızca diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi uygulanan grupta ataşman kazancı 0.40 mm iken, her iki uygulamanın yapıldığı grupta ataşman kazancının 0.65 mm olduğunu belirtmişlerdir.

2. Yavaş salınım sistemleri

2.1. Dializ tüpü veya akrilik stripler

Klorheksidin, Metronidazol, Tetrasiklin-HCl. Salınım sistemi olarak dializ tüpünün kullanıldığı daha önceki çalışmalarda, klorheksidin (CHX)'in %0.2 ile %40 arasında değişen konsantrasyonlarının, subgingival mikroflora ve klinik parametrelere olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak salınım sistemi, ilaç salınımını genellikle ilk 24 saatte yapmaktadır. Addy ve arkadaşları², lokal ilaç salınımı için geliştirdikleri akrilik strip ve dializ tüpü ile yaptıkları bir çalışmada, tetrasiklin (TCN) ve metronidazol (MET)'de olduğu gibi, CHX uygulamasında da ilacın, birçok bakterinin en az inhibe edici konsantrasyon (MIC) değerinin çok üstünde salındığını bildirmişlerdir. Khoo ve Newman³⁶ yalnızca kök yüzeyi düzleştirmesini, 4 hafta boyunca dializ tüpü içinde %0.5'lik MET, akrilik strip içinde %40'luk MET ve günlük uygulanan %0.2'lik CHX irrigasyonu ile karşılaştırmışlar ve sonuçta 3 ay sonunda değişik yöntemlerle uygulanan bu ilaçların, tek başına kök yüzeyi düzleştirmesine göre, daha iyi

sonuçlar verdiğini saptamışlardır. Newman ve arkadaşları⁵⁸ MET'in akrilik strip ve dializ tüpü yöntemlerinin her ikisinin de plak ve periodontal enflamasyonda olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Yeung ve arkadaşları¹¹⁸, 44 hafta boyunca %0.2'lik CHX'in günlük irrigasyonu ile %40 MET içeren strip uygulaması sonuçlarını karşılaştırdıklarında, MET'in kanamayı azaltmada 'daha üstün olduğunu, diğer parametrelerde ise aralarında fark bulunmadığını 'göstermişlerdir. Addy ve arkadaşları¹ %40 CHX, MET, TCN akrilik striplerin 2 ile 3 gün uygulanmasından sonra, özellikle MET ve TCN'nin hareketli organizmaları bazı bölgelerden tamamıyla uzaklaştırdığını, spiroketleri uzaklaştırma açısından MET'in TCN ve CHX'e oranla çok daha üstün olduğunu vurgulamışlar, aynı araştırıcılar, başka bir çalışmalarında, kronik periodontitis tedavisinde MET'in çok iyi sonuçlar verdiğini ve diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile karşılaştırdıklarında sondalanan cep derinliğinde anlamlı azalmalar ve belirgin ataşman kazancı olduğunu saptamışlardır.

2.2. Jeller

Klorheksidin jel . Oosterwaal ve arkadaşları⁶², 10 hastanın 40 periodontal cebinde lokal uygulanan %2'lik klorheksidin (CHX) jel, %1.25'lik amin florür jel, %4'l k kalay florür jel ve plasebo jeli karşılaştırarak, klinik ve mikrobiyolojik etkilerini 4, 12 ve 36. haftalarda incelemişler ve mekanik debridmandan hemen sonra uygulanan subgingival jelin gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadığını bulmuşlardır. Aynı araştırıcılar bir başka çalışmalarında, %2'lik CHX jel, %4 kalay florür jel, %1.25 amin florür jel ve plasebo jel uygulamasından 30 dakika sonra bakterisidal etkinin devam ettiği ve plaseboya oranla siyah pigmentli *bacteroides*'lerin sayısında belirgin azalma olduğunu saptamışlardır⁶³.  nsal ve arkadaşları¹⁰⁴, erişkin periodontitisli bireylerde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapmadan ya da yaparak uyguladıkları %1 CHX jel ve %40 TCN pasta arasında klinik ve mikrobiyolojik parametreler açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine aynı araştırıcılar, 26 juvenil periodontitisli hastada

%1 CHX jel ve %40 TCN pastanın klinik sonuçlarını incelemişlerdir. Her iki grupta da ortalama sondalanan cep derinliğinde belirgin azalma görülmüş fakat gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır¹⁰⁵.

Tetrasiklin jel. Jeong ve arkadaşları³³, cep derinliği 4-6 mm arasında olan tek köklü 64 dişi rastgele 4 gruba ayırmışlar, ilk gruba kök yüzeyi düzleştirmesi, ikinci gruba tek başına tetrasiklin (TCN) jel, üçüncü gruba kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte TCN jel, son gruba da yine kök yüzeyi düzleştirmesiyle birlikte TCN ve sitrik asitli bir jel uygulamışlardır. 2, 4, 8 ve 12. haftalarda elde edilen klinik ve mikrobiyolojik parametrelere göre, diğer gruplarla karşılaştırıldığında, 4. grupta cep derinliğinde anlamlı azalma, tek başına TCN jel uygulanan 2. gruba karşılaştırıldığında, ataşman kazancı bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak, 4. grupta hareketli çubuk ve tüm gruplarda spiroket oranında azalmayı belirtmişler ve yine 4. grupta subgingival mikroflorada yaptığı değişiklik nedeni ile TCN ve sitrik asit içeren jellerin dişeti sağlığını iyileştirmede çok etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Klindamisin-HCl jel. Sauvetre ve arkadaşları⁷⁷, erişkin periodontitisli bireylerde, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra 2 hafta boyunca, cep içine haftada 1 kez %1 klindamisin-HCl uygulanması ile 1. ayın sonunda hareketli çubuk ve spiroketlere hiç rastlanmadığını, 3. ayın sonunda ise başlangıçtaki sayının üçtebirine düştüğünü ve klindamisine dirençli *E. corrodens*'e 3 aylık uygulamanın sonunda bile rastlanmadığını bildirilmişlerdir.

Minoksiklin-HCl Jel. Steenberghe ve arkadaşları¹⁰⁸, çok merkezli çift kör çalışmalarında 103 erişkin periodontitisli bireyde, %2 minosiklin jeli bir araçla uygulanan minosiklin ile karşılaştırmışlar ve sonuçları 2, 4, 6 ve 12. haftalarda incelemişlerdir. Jel grubunda daha yüksek olmak üzere, her iki grupta sondalanan cep derinliğinde ve 12. hafta sonunda, kontrol grubuna kıyasla, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *A. actinomycetemcomitans*'da anlamlı azalmalar saptanmıştır.

Flurbiprofen jel . Periodontal hastalığın tedavisinde antienflamatuar ilaçların olumlu etkilerini araştıran Williams ve arkadaşları¹¹⁵, hastalık oluşturulmuş 12 köpek üzerinde nonsteroidal antienflamatuar bir ilaç olan flurbiprofenin topikal uygulama sonuçlarını incelemişler ve 7 aylık çalışma sonuçlarına göre, dişeti kenarına günlük 0.3 mg flurbiprofen uygulanan köpeklerde daha az diş kaybı olduğunu saptamışlardır.

Sanguinarin klorür jel . Polson ve arkadaşları⁶⁸, %5 sanguinarin içeren biyoçözünür lokal salınım sistemini, taşıyıcı sistem, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ve supragingival plak kontrol sistemiyle kıyasladıkları çalışmalarında, 14, 30, 60 ve 90. günlerde sondalama cep derinliği, sondalamada kanama ve ataşman seviyesi kazancını ölçmüşler ve her grupta bu kriterlerde anlamlı azalmalar saptamışlardır.

Periodontitis tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanları kısaca gözden geçirdikten sonra erişkin periodontitisten sorumlu gram negatif anaerob bakterilere etkili ve jel tabiatında ticari preperatı bulunan metronidazol, yaptığımız araştırmada kullanılan ajan olarak seçildiğinden, özellikleri daha etraflı olarak ele alınmıştır.

Metronidazol. Fransa'da 1950 yılında, protozoa enfeksiyonlarını tedavi etmek amacı ile geliştirilen metronidazol (MET), nitroimidazol grubu bir antibiyotiktir. İlk başlarda anaerobik bakterilere olan etkisi anlaşılamadığından, önceleri trikomoniasis, giardiasis, amibiiazis tedavilerinde kullanılmıştır. Schinn, 1962 yılında, ilacı *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonunu tedavisinde kullanırken, hastadaki akut ülseratif gingivitisin de hızla iyileştiğini gözlemiştir. Bu olay araştırmacıları MET'in anaerob bakterilere etkisini araştırmaya yöneltmiş ve 1970'lerin başında, zorunlu anaeroblar için bakterisit etkili olduğu bildirilmiştir. Periodontal hastalıklar genellikle anaerobik bakteriler ile ilişkili olduğundan, MET tek başına ve konvansiyonel tedavi ile birlikte uygulanarak periodontal sağlık üzerine etkisi araştırılmıştır. Sistemik uygulamadan sonraki 1-2 saat içinde

plasma konsantrasyonunda göreceli olarak ani bir yükseliş sağlanmaktadır. Dişeti oluşu sıvısında ölçülen yoğunluğu genellikle plasmadakinden biraz daha azdır^{21,27,50,81}.

MET, DNA sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir ve anaerobik organizma içine girdikten sonra çeşitli kısa ömürlü ara ürünlere dönüşür. Bu ürünler DNA ve diğer bakteriyel makromoleküllerle ters etkileşerek hücre ölümüne neden olur. MET, fakültatif bir anaerob olan *A. actinomycetemcomitans* hariç, içinde *P. gingivalis* ve diğer siyah pigmentli gram negatif organizmaların bulunduğu ağız florasının zorunlu anaerobik bölümüne özel olarak etkilidir. MET'in antimikrobial aktivitesi, *Fusobacterium* ve *Selenomonas* enfeksiyonlarında seçkin, *Peptostreptococcus* enfeksiyonlarında en iyi, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *Campylobacter rectus* enfeksiyonlarında anlamlı, fakat *A. actinomycetemcomitans* ve *E. corrodens* enfeksiyonları tedavisinde kötü bir seçim olduğunu ortaya koymuştur. Klinik testlerin 20 yıllık sonuçlarına göre, insanlar için genellikle güvenli olduğu kabul edilmektedir^{21,51}.

MET kullanımında en sık görülen yan etki, sindirim sistemi ile ilgili olandır. Baş ağrısının eşlik edebildiği bulantı, iştahsızlık, kusma, diyare ve abdominal kramplar görülür. Oral uygulamayı takiben, sıklıkla ağızda hoş olmayan kuvvetli bir metalik tad alınır. İdrar, kırmızı-kahverengi görünüm kazanır. MET kullanımı sırasında alkol alınmaması gerekir, aksi takdirde batında huzursuzluk, bulantı, kusma ve/veya baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir. Sadece uzun süreli dozlar kullanıldığında görülen daha ciddi yan etkileri, konvulsiv şuur kaybı, ekstremitte hissizliği gibi periferik nöropatidir. Crohn hastalıklı kişiler ve barsak haricinde kanseri olan hastalar uzunca süre yüksek doz tedavi gördüklerinde, sindirim sistemi yan etkileri artar. Oral antikoagülan tedavi, lityum ya da disulfiram alan hastalarda MET bu ilacın etkilerini arttırdığından, dikkatli kullanılmalıdır. Kontrendikasyonu bilinen MET hipersensivitesi, hamilelik ve laktasyon dönemidir^{27,87,114}.

Araştırmada kullanılan ve ticari ismi Elyzol® Dental Jel (Dumex, Kopenhag, Danimarka) olan MET jel %52.6 gliseril mono-oleat ve %7.2 susam yağından oluşan taşıyıcı matriks içinde, etken madde olarak %25 metronidazole (250mg/g) eş değer %40,2 oranında metronidazol benzoat içeren, hafif grimsi-beyaz renkte ve yarı katı bir süspansiyondur. Erime noktası 30°C'nin altındadır ve vücut ısısında rahatlıkla sıvılaşabilir. Dişeti oluğu sıvısı ile temas ettiğinde, yapışkan ve koyu bir jel haline gelir, buna likit kristal ya da mezomorfik faz adı verilir. Elyzol® Dental Jel, kristal hale geçtiğinde tersine çevrilmiş bir heksagonal faz olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu faz kendiliğinden meydana gelir ve yaklaşık %30 su içerir. Tersine çevrilmiş heksagonal faz MET salgılanmasını kontrol eden bir matriks olarak iş görür. Matriks içindeki su, daha sonra diffüzyon ile çevre dokuya dağılacak olan az çözünür MET'i yavaşça eritir³¹.

MET hidroksilasyon ve oksidasyonla metabolize olur ve glukronik asitle birleşir. Başlıca atılma yolu üriner sistemdir, idrarda %15-20'si değişmeden kalır, geri kalanı metabolitler halindedir. Belirli bir kısmı da sindirim kanalı yolu ile atılmaktadır³¹.

Elyzol® Dental Jel'in kontrendikasyonu bilinen MET hipersensitivitesidir. Jel uygulamasından sonra, plazma konsantrasyonu düşük olduğundan sistemik yan etki riski çok düşüktür. En sık rastlanabilen yan etkileri ağızda acı ya da hoş olmayan tat, bulantı, papil hassasiyeti, ağrı ve zonklamadır³¹.

Penisilin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerle yapılan tedavinin bir dezavantajı rezistans gelişmesidir. Oysa ki 30 yıldan fazla bir zaman içinde, MET ile yapılan yüksek doz ve uzun süreli tedavilerden sonra sadece birkaç hastada rezistans görülmüştür. Böylece Elyzol® Dental Jel ile tedavi yapıldığında, rezistans gelişmesinin bir problem olmayacağı ortadadır^{25,31}.

Klinge ve arkadaşları³⁷, her yarım çenede en az bir dişte >5 mm periodontal cep olması göz önünde bulundurularak 61 hastayı 4 grupta toplayıp; 1. gruba 2 hafta boyunca haftada 1kez %25 MET jel, 2. gruba 2 hafta boyunca haftada

1 kez %15 MET, 3. gruba 2 hafta boyunca haftada 2 kez %15 MET uygulamışlar, 4. gruba da haftada 1 kez diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapmışlar ve 2, 4, 6 ve 12. haftalarda sondalanan cep derinliği ve sondalamada kanama değerlerini kaydetmişlerdir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine kıyasla, her 3 antibiyotik uygulamasının da periodontal patoloji belirtilerini azalttığını ve en iyi sonuç veren MET oranının 2 hafta boyunca haftada bir kez uygulanan %25'lik konsantrasyon olduğunu bulmuşlardır. Elyzol® Dental Jel'in dozu da 2 hafta boyunca haftada bir kezdir.

MET jel, anaerob mikroorganizmalara selektif etkinliği nedeni ile, antimikrobiyal ajan olarak oldukça ilgi çekmiştir. Ainamo ve arkadaşları⁵, 206 hasta üzerinde yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada, rastgele seçilmiş, iki yarım çeneye MET jel, diğer iki yarım çeneye de diş yüzeyi temizliği uygulayarak sonuçları kıyaslamışlardır. Her iki grupta da sondalamada kanama %88, sondalanan cep derinliği ise jel grubunda 1.3 mm, diş yüzeyi temizliği grubunda ise 1.5 mm azalmıştır. 6 ay sonra tedavi grupları arasında klinik olarak önemsiz, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Pedrazzoli ve arkadaşları⁶⁶, erişkin periodontitisli bireylerde bir hafta arayla 2 kez subgingival uyguladıkları %25 MET jeli diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile karşılaştırmışlar, 6 ay sonra, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesi ve MET kombine grubunda *A. actinomycetemcomitans*'nın repopülasyonunun görülmediğini, sadece kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan grupta *A. actinomycetemcomitans*'nın istatistiksel olarak arttığını, bunun dışında gruplar arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Lokal MET ve sistemik MET uygulamasının erken yerleşen periodontitis olgularındaki etkisini inceleyen Yılmaz ve arkadaşları¹¹⁹, 12 hastayı rastgele 6 gruba ayırmışlar ve şu uygulamaları yapmışlardır: (1) diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi (2) lokal MET (3) sistemik MET (4) diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirmesi ve lokal MET (5) diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi

düzleştirmesi ve sistemik MET (6) ağız hijyeni eğitimi. Uygulanan yöntemlerin mikrobiyolojik ve klinik etkinliği tedavi sonrası 6. haftada değerlendirmişlerdir. Ağız hijyeni dışındaki tüm gruplarda klinik iyileşme ile birlikte zorunlu anaerob ve kapnofilik mikroorganizmalarda sayıca azalma olmuştur. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi, zorunlu anaerob mikroorganizmalarda %96.2, kapnofilik mikroorganizmalarda ise %42.9 oranında azalma meydana getirirken, kombine tedavinin yapıldığı gruplarda kapnofilik mikroorganizma oranındaki azalma, sırasıyla %93.7 ve %93.4 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, erken yerleşen periodontitiste kullanılacak antibiyotik tipinin ve uygulama yolunun seçimi için mikrobiyolojik testlerin yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir.

Noyan ve arkadaşları⁶¹, Yılmaz ve arkadaşlarının¹¹⁹, grup kriterlerini kullandıkları benzer bir uygulamayı, erişkin periodontitisli 5 bireyde yapmışlar ve 42 günlük gözlem sonucunda, ağız hijyeni dışındaki tüm gruplarda klinik iyileşmenin olduğunu, total bakteri sayısı ve anaerob mikroorganizma oranının da azaldığını bildirmişlerdir. Yalnızca mekanik ve yalnızca MET uygulamasına oranla kombine tedavi gruplarında, enfeksiyonun daha iyi baskılanması nedeni ile, klinik ve mikrobiyolojik iyileşme elde edebilmek için, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte lokal MET uygulamasının olumlu sonuçlar verdiği saptanmıştır.

Hitzig ve arkadaşları³⁰, 28 hastada debridman uygulamasından sonra >5 mm ceplere 5x5 mm boyutundaki Tip I kollagene emdirilmiş %5 MET yerleştirmişler ve 15, 30 ve 90. günlerde sondalanan cep derinliği, ataşman seviyesi, sondalamada kanama gingival indeks ve plak indeks değerlerini tedavi öncesiyle kıyaslanmışlardır. Debridman yapılan gruba kıyasla, MET uygulanan grupta yalnızca sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama, gingival indeks değerlerinde anlamlı azalmalar saptanmış, bu nedenle ileri periodontitis olgularında topikal MET uygulamasının olumlu sonuçlar verdiği düşünülmüştür.

Stoltze⁹⁴, 12 hastaya uyguladığı %25 Elyzol® Dental Jel'in cep içinde kalış süresini belirlemek amacı ile, uygulamadan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 ve 24 saat sonra aldıkları dişeti oluğu sıvısı örneklerini yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) ile incelemiş, sonuçta yalnızca 1 hastada jelin 24 saat boyunca cep içinde kaldığını, diğerlerinde ise bu sürenin en fazla 12 saat olduğunu belirlemiştir.

Yine Stoltze⁹³, bir başka araştırmasında, 12 hastanın >5 mm cep derinliğine sahip 10 dişine tek seferlik uygulanan %25 jelin dişeti sıvısındaki en az inhibe edici konsantrasyonu (MIC)'nu yine yüksek performans sıvı kromatografi ile incelemiş, 4 ve 8 saat sonra alınan örneklerin tümünde, 12, 24, 36 saat sonra alınan örneklerin, sırası ile %92, %50, % 8'inde MET'e duyarlı anaerobik periodontopatojenler için 1 µg/ml olan MIC₅₀ değerinden yüksek olduğunu saptamıştır. Araştırmacıya göre, tek seferlik %25 MET uygulamasından 24 saat sonra cep içindeki konsantrasyonu genellikle periodontapatojenlere etkili MIC değerinden yüksek olmaktadır.

Stelzel ve Jacoby⁹¹, her yarım çenede >5 mm cebe sahip en az 1 diş olan 30 hastanın rastgele 2 yarım çenesine 0. ve 7. günlerde %25 MET jel uygulamışlar, diğer iki yarım çenesine de diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapmışlardır. Sondalanan cep derinliği ve sondalamada kanama açısından 6 ay boyunca izledikleri hastalarda, jel uygulanan bölgelerde cep derinliğindeki azalmanın ortalama 1.3 mm, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan bölgede ise bunun 1.5 mm olduğunu vurgulamışlardır. Sondalamada kanama miktarındaki azalma ise sırasıyla %35 ve %42 olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Karanlık saha mikroskopisi için her dişin mezyal yüzünden alınan subgingival örnekler incelendiğinde, her iki tedavi yönteminin de 6 ay süreyle sağlıklı bir mikroflora oluşmasını sağladığı belirlenmiştir. Yine aynı araştırmacılar, 24 ay sonra uzun dönem sonuçlarını verdikleri çalışmaları sondalanan cep derinliğinin jel grubunda ortalama

0.6 mm, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi grubunda ise 0.5mm daha azaldığını bildirmişlerdir⁹².

Klinge ve arkadaşları³⁸, mandibular 2, 3 ve 4. premolarlarında ligatürle periodontitis oluşturulmuş 6 köpeğin yarım çenesine 4 hafta boyunca günde 2 kez %10 MET pasta, diğer yarım çeneye de plasebo uygulamışlar ve sonuçta, test bölgesinde sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama ve gingival indeks değerlerinde anlamlı azalmalar şaptamışlardır. MET uygulanan bölgelerde, 1. hafta sonundan 4. hafta sonuna kadar siyah pigmentli *bacteroides* ve spiroketlere hiç rastlanmadığı bildirilmişler ve bu çalışma sonuçlarına göre, topikal MET uygulamasının deneysel periodontitis belirtilerini hafiflettiği ve hastalıkla ilgili mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırdığını ileri sürmüşlerdir.

Sander ve arkadaşları⁷⁵ klinik, Frandsen ve arkadaşları¹⁸ ise mikrobiyolojik olarak, çift taraflı vertikal kemik defekti bulunan 12 hastada, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği ile birlikte %25 MET uygulamasını karşılaştırmışlardır. Vertikal defektlerin birine geliştirilmiş polytetrafloretillen membran, diğerine ise membran ile birlikte %25 MET uygulayan araştırmacılar, sonuç olarak, kontrol ve deney grubu bulgularında istatistiksel olarak fark olmamakla beraber, iyileşme açısından MET jelin faydalı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu araştırmada, bütün bu bilgilerin ışığı altında, etkinliği, endikasyonu, yan etkileri ve kontrendikasyonları göz önünde bulundurularak tercih edilen %25 MET jel (Elyzol® Dental Jel) uygulamasının, uzun dönem etkilerinin klinik ve mikrobiyolojik parametreler açısından incelenmesi ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine başvuran ve yaşları 35-50 arasında değişen (ortalama 41.11 ± 1.11) 10 kadın, 8 erkek toplam 18 hastada, 80 diş araştırmaya dahil edildi. Hastalara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra, katılımları için onay alınarak protokol oluşturuldu.

Hasta seçiminde, 35 yaşın üzerinde olması, sistemik rahatsızlığının ve metronidazol alerjisinin bulunmaması, son 6 ay süresince antibiyotik tedavisi görmemiş olması, hamilelik veya laktasyon döneminde olmaması, 6 ay öncesine kadar kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmamış ve erişkin periodontitisli olması koşulları arandı.

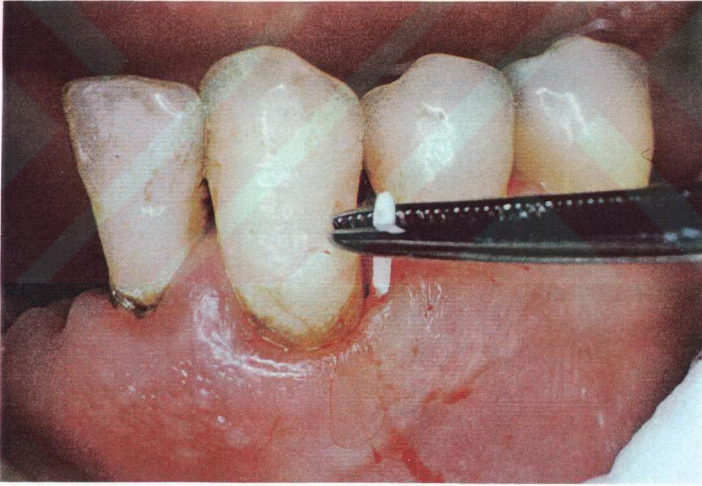
Hastaya erişkin periodontitis tanısı konmasında, klinik ve radyolojik tetkikler yapılarak, erken yerleşen periodontitise ait belirtilerin bulunmamasına, horizontal kemik kayıplarının yaygınlığı ile mevcut mikrobiyal dental plak miktarının uyumlu olmasına ve her yarım çenede en az iki dişte, her dişin de en az bir yüzünde ≥ 6 mm sondalanan cep derinliği ve ≥ 4 mm ataşman kaybının bulunmasına dikkat edildi^{43,73,113}.

Endodontik ve/veya protetik restorasyon içeren, yakın zamanda komşu dişi çekilmiş olan ve çok köklü dişler araştırmaya dahil edilmedi.

Periodontal sondalama ile subgingival flora yapısı bozulabileceğinden, hastalara herhangi bir işlem yapılmadan, ilk olarak mikrobiyolojik örnekler alındı.

Mikrobiyolojik işlemler

Mikrobiyolojik örnek alınacak bölge, steril pamuk rulo ile izole edildikten sonra, supragingival plak steril küret ve pamuk peletlerle uzaklaştırılıp bölge hava ile kurutuldu. Mikrobiyolojik örnekler, klinik ve radyolojik olarak derin cep varlığı tespit edilen bölgelere, cep içerisine direnç hissedilinceye kadar yerleştirilerek 30 numara steril kağıt konların[†] 15 saniye bekletilmesiyle alındı. Bu işlem her periodontal cep için, 3 adet kağıt kon kullanılarak tekrarlandı (Resim 1).



Resim 1. Subgingival örnek alınmasında, kağıt konun periodontal cep içine yerleştirilmesi

[†] Zipperer (United Dental Manufactures Inc., A.B.D.)

Periodontal cepten çıkarılan, subgingival flora ile kontamine kağıt konlar, steril küçük şişelerde bulunan sabit hacimli tiyoglikolat[‡] besiyerine (Tablo 1) konularak, vakit geçirmeden Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bakteriyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Tablo 1. Tiyoglikolat Besiyeri

İçerik	Miktar (g/lt)
Maya ekstresi	5.000
Tripton	15.000
Glikoz	5.500
Sodyum tiyoglikolat	0.500
Sodyum klorür	2.500
L-sistin	0.500
Resazurin	0.001
Agar	0.750

Laboratuvarda subgingival plak örneği içeren tiyoglikolat besiyeri şişeleri 60 saniye süresince vorteks ile karıştırıldı ve 10 µl'lik ölçekli özeler ile Centers for Disease Control and Prevention (CDC) anaerob kanlı agar (Tablo 2) besiyerine ekimleri yapıldı.

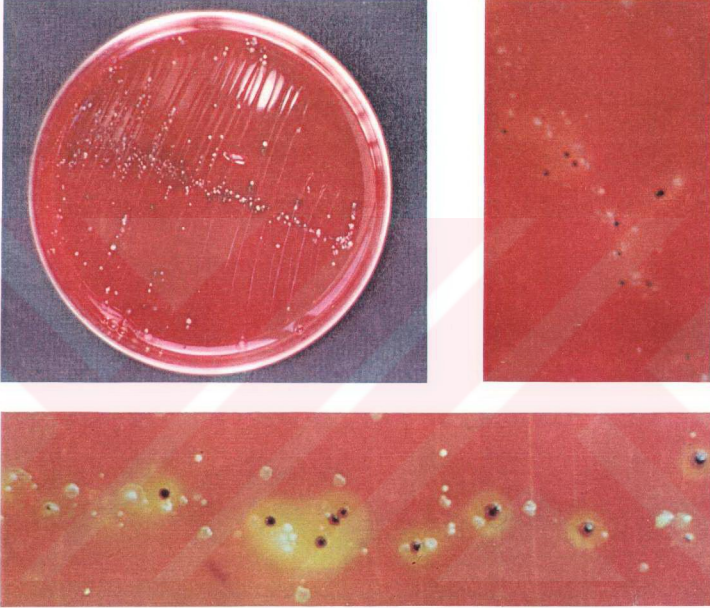
Tablo 2. CDC Anaerob Kanlı Agar

İçerik	Miktar
Triptikaz soy agar	15.0000 g
Fiton	5.0000 g
Sodyum klorür	5.0000 g
Agar	20.0000 g
Maya ekstresi	5.0000 g
Hemin	0.0005 g
K ₁ vitamini	0.0010 g
L-sistin	0.4000 g
Distile su	1 lt
Defibrine koyun kanı	50 ml

[‡] Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

Ekilen plaklar anaerobik jar[#] içinde 37°C'de 48-96 saat boyunca inkübe edildi. Anaerob ortam oluşturmak amacı ile anaerob ortam kiti* kullanıldı.

İnkübasyon süresinden sonra plaklardaki tüm siyah pigmentli ve beta hemolitik kolonilerin gözle sayıları kaydedildi (Resim 2).



Resim 2. CDC anaerob kanlı agar besiyerinde siyah pigmentli kolonilerin görünümü

Bu kolonilerin her birinden, önce Gram boyalı preparatlar hazırlandı ve asılı damla yöntemi ile bakterilerin hareketleri incelendi. Aynı zamanda, bu mikroorganizmaların aerotoleranslarını belirlemek amacı ile, CDC anaerob kanlı agar besiyerine subkültürleri yapılarak aerob koşullarda 48 saat süre ile inkübe edildi. Siyah pigmentli, beta hemolitik koloni yapısında, aerob ortamda üreyemeyen, Gram negatif basil morfolojisinde ve hareketsiz bakterilerin CDC

[#] Anaerojar Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

anaerob kanlı agar besiyerinde, antibiyotik duyarlılıkları belirlendi. Bu amaçla, penisilin (2 U), rifampin (15 µg) ve kanamisin (1 µg) diskleri[§] kullanıldı ve plaklar 35°C'de 24-48 saat boyunca inkübe edildi. Sonuç olarak, rifampine duyarlı (zon çapı ≥10 mm), kanamisin ve penisiline dirençli (zon çapı <10 mm) bakteriler *Prevotella intermedia* / *Prevotella nigrescens* olarak tanımlandı.

Rifampin ve penisiline duyarlı, kanamisine dirençli bakterilerin tanımlanması için API[¶] sisteminden yararlanıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan kitler 37°C'de, aerob koşullarda 4 saat boyunca inkübe edilerek, bakterilerin indol, β-galaktozidaz 6 fosfat ve N-asetil-β-glukozaminidaz aktiviteleri kaydedildi. Bu üç testi pozitif olan bakteriler *Porphyromonas gingivalis*; indol pozitif, β-galaktozidaz 6 fosfat ve N-asetil-β-glukozaminidaz testleri negatif olanlar ise *Prevotella intermedia* / *P. nigrescens* olarak tanımlandı^{13,35,40,55,109} (Tablo 3).

Tablo 3. *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* Kökenlerinin Tanımlanmalarında Kullanılan Özellikleri

	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. intermedia</i> / <i>P. nigrescens</i>
Zorunlu anaerob	+	+
Beta hemoliz	+	+
Hareket	-	-
Siyah pigment	+	+
Penisilin (2 U) duyarlılık	Duyarlı	Duyarlı veya dirençli
Rifampin (15 µg) duyarlılık	Duyarlı	Duyarlı
Kanamisin (1 µg) duyarlılık	Dirençli	Dirençli
İndol	+	+
β-galaktozidaz 6 fosfat	+	-
N-asetil-β-glukozaminidaz	+	-

* Anaerogen Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

§ An-Ident Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

¶ Rapid ID32A BioMérieux

Tiyoglikolat besiyeri içindeki örneklerin 10 µl'lik ekimlerinden sonra, primer ekim plaklarında üreyen ve sayıları kaydedilen, sonuç olarak da *P. gingivalis* veya *P. intermedia* / *P. nigrescens* olarak tanımlanan bakterilerin her bir örnek için koloni sayıları hesaplandı. En yüksek hastalık aktivitesine sahip dişleri çalışmaya dahil etmek amacı ile, mikrobiyolojik sonuçlara göre, ağızda en fazla *P. gingivalis*, *P. intermedia* / *P. nigrescens* kolonisi içeren periodontal cepli dişler seçildi ve 2. seansta klinik ölçümlere geçildi.

Klinik işlemler

Mikrobiyolojik örnek sonuçlarına göre seçilen dişlerde ilk olarak papil kanama indeksi (Saxer & Mühlemann⁷⁸) ölçümleri yapıldı ve daha sonra her dişte mikrobiyolojik örneğin alındığı bölgelerde interproksimal temas noktalarına en yakın yerlerde Williams sondası (1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 mm) ile sondalanan cep derinliği ve relatif ataşman seviyesi ölçüm işlemlerine geçildi. Her dişte mine-sement sınırı saptanamadığından, dişin kesici kenarı veya tüberkül tepesi sabit nokta alınarak ataşman seviyesi ölçümleri yapıldı ve sonuçlar ataşman kazancı/kaybı şeklinde kaydedildi.

Mikrobiyal dental plak durumunu belirleyebilmek için, dişler bazik füksin^{††} ile boyanarak plak indeksi (Quigley & Hein⁷¹) ölçümleri yapıldı. Bu işlem tamamlandıktan sonra hastalara Modifiye Bass tekniğine göre fırçalama ve dişipi ve/veya ara yüz fırçası ile arayüz temizliği anlatılarak ağız bakımı eğitimi verildi. Araştırma süresince hastalar kimyasal plak kontrolü yapmamaları konusunda uyarıldı.

Tüm dişlere diş yüzeyi temizliği ve bunu takiben, prilokain hidroklorür-felipressin^{‡‡} kullanılarak yapılan lokal anestezi altında pürüzsüz, sert bir kök yüzeyi elde edilinceye kadar kök yüzeyi düzleştirmesi yapıldı.

^{††} Riedel-de Haën AG Almanya

^{‡‡} Citanest® Octapressin® %3 (Eczacıbaşı)

Kontrol ve deney gruplarını oluşturmak için, her hastada 4 ya da 6 diş seçilerek rastgele 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu dişlerine sadece diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılırken, deney grubu dişlerine diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte periodontal cep içerisine %25 metronidazol jel (Elyzol® Dental Gel)^{§§} uygulandı. Kontrol ve deney grubu dişlerin komşu olmamasına özen gösterildi. Periodontal cepler arasında bakteri kontaminasyonunu önlemek için, aplikatör iğnesi bir cepten diğerine geçirilmeden önce %70 etanol ile dezenfekte edildi⁷⁰.

Elyzol® Dental Jel, karton bir kutuda, iki adet, tek kullanımlık, içinde 1 g %25 metronidazole (250 mg/g) eş değer %40,2 oranında metronidazol benzoat bulunan özel aplikatör ve periodontal cebin yumuşak dokularının zedelenmesini önlemek ve cep içerisine girişi kolaylaştırmak için, bükülerek şekillendirilebilir özellikle künt uçlu iğneyi içermektedir (Resim 3).



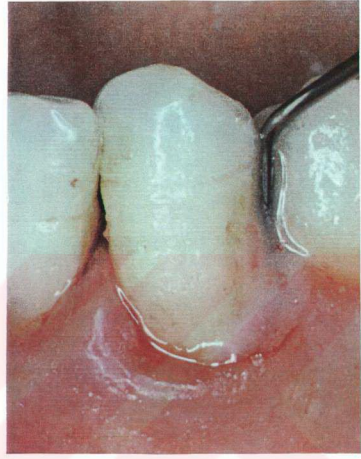
Resim 3. Ticari kullanımdaki Elyzol® Dental Jel

^{§§} Dumex, Kopenhag, Danimarka

İğne ucu periodontal cep içine sokulduktan sonra, jelin cebi doldurmasını sağlamak için, aplikatör mandalına basılarak, iğne ucu cep içinde dolaştırıldı. Jelin, dişeti kenarından taştığı görülünce uygulama tamamlandı (Resim 4).



a



b

Resim 4. (a) Periodontal cep içine, aplikatör iğnesinin yerleştirilmesi
(b) Dişeti kenarından jelin taşması ile uygulamanın tamamlanması

Uygulamadan sonra hastalara normal yeme ve içmelerine devam etmeleri söylendi ve uygulama gününde ara yüz bakımı yapmamaları ve sonraki iki gün boyunca alkol almamaları ısrarla vurgulandı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda, Elyzol® Dental Jel ilk uygulamadan 7 gün sonra tekrarlandı. Kontrol ve deney grubu dişleri arasında araştırmanın başlangıç zamanı açısından fark olmamasını sağlamak için, ikinci uygulamanın yapıldığı seansta daha önceden sadece kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan dişlerde, cep içi serum fizyolojikle yıkandı.

Hastalara jel uygulamasından sonra acı tad, dişeti hassasiyeti, ağrı, bulantı, kusma gibi herhangi bir yakınmalarının olup olmadığı soruldu.

Hastalar araştırma boyunca, başlangıç zamanından itibaren 1, 3, 7, 13, 26, 38 ve 52. haftalarda çağırılarak kontrolleri yapıldı ve her seansta aynı yöntemlerle dişlerden mikrobiyolojik örnekler alınıp klinik ölçümler tekrarlandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta takip çizelgesi

	0	1.	3.	7.	13.	26	38.	52. hafta
								
Subgingival örnek alınması	x	x	x	x	x	x	x	x
Klinik ölçümler	x	x	x	x	x	x	x	x
Diş yüzeyi temizliği	x							
Kök yüzeyi düzleştirilmesi	x							
Elyzol® uygulaması	x	x						
Bilinçlendirme ve yaptırım	x	x	x	x	x	x	x	x
Yan etkilerin sorulması	x	x	x	x	x	x	x	x

İstatistiksel değerlendirmeler

Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği bölümünde SPSS, STATGRAPH ve GENSTAT 5 paket programları kullanılarak, Friedman iki yönlü varyans analizi ve Newman-Keuls t-testi ile, araştırma süresince elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait klinik ve mikrobiyolojik bulgular, hem kendi içlerinde hem de birbirleriyle karşılaştırılarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi.

BULGULAR

Araştırma için seçilen 18 erişkin periodontitisli hastada 40'ı kontrol 40'ı deney olmak üzere toplam 80 diş bir yıl boyunca takip edilerek çalışma tamamlandı.

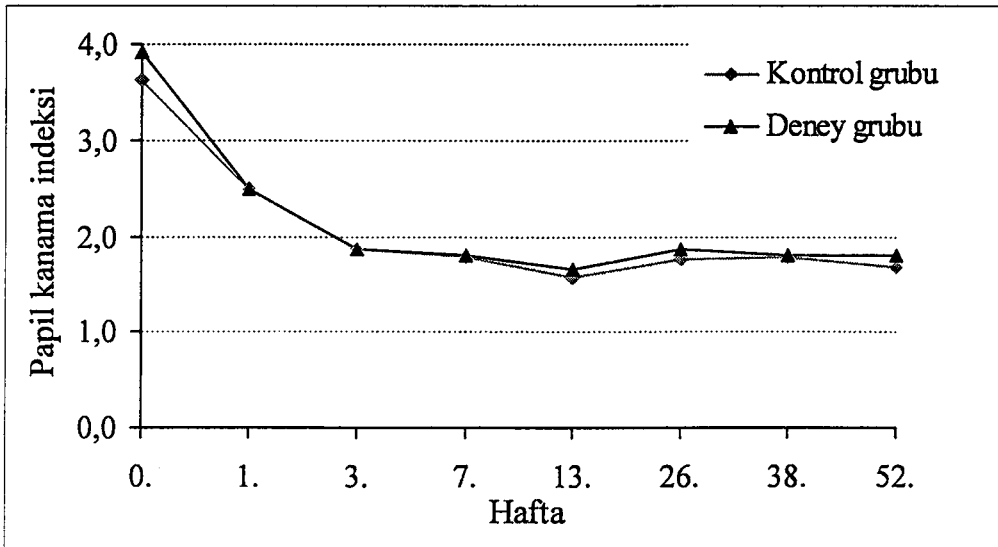
%25 metronidazol jel uygulamasını takiben 2 hastada uygulama gününde bulantı, 5 hastada da ağızda acı tad yakınması saptandı.

Friedman iki yönlü varyans analizi yapılarak her hastanın kontrol ve deney grubunu oluşturan dişlerinin, kendi grupları içinde istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı. Bu bulgulardan yola çıkarak tüm kontrol seanslarında her hastanın kontrol ve deney grubu dişlerine ait bulguların (papil kanama indeksi, plak indeksi, sondalanan cep derinliği, ataşman kazancı, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayısı) ortalamaları hesaplandı (Tablo 5-10) ve (Grafik 1-6).

Tablo 5. Papil kanama indeksi ortalamaları

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	3.63 ± 0.11*	3.91 ± 0.60*
1. hafta	2.50 ± 0.13	2.50 ± 0.11
3. hafta	1.87 ± 0.19	1.87 ± 0.16
7. hafta	1.78 ± 0.15	1.81 ± 0.15
13. hafta	1.57 ± 0.20	1.65 ± 0.12
26. hafta	1.75 ± 0.15	1.86 ± 0.15
38. hafta	1.78 ± 0.17	1.80 ± 0.13
52. hafta	1.67 ± 0.14	1.80 ± 0.11

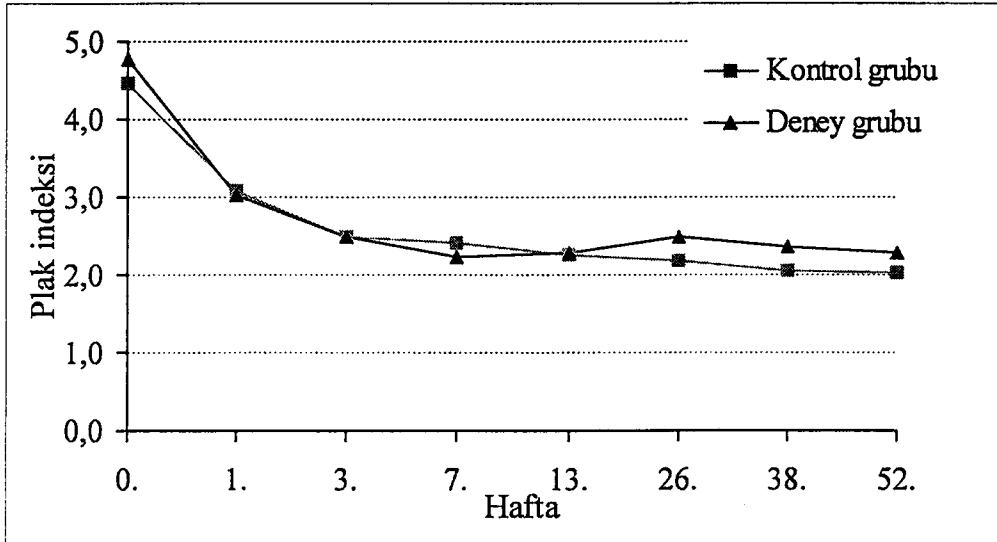
*Ortalama ± ortalamanın standart hatası

**Grafik 1.** Papil kanama indeksi ortalamaları

Tablo 6. Plak indeksi ortalamaları

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	4.45 ± 0.19*	4.76 ± 0.11*
1. hafta	3.07 ± 0.19	3.03 ± 0.16
3. hafta	2.48 ± 0.14	2.48 ± 0.17
7. hafta	2.42 ± 0.19	2.22 ± 0.21
13. hafta	2.26 ± 0.18	2.27 ± 0.16
26. hafta	2.17 ± 0.18	2.48 ± 0.18
38. hafta	2.06 ± 0.17	2.36 ± 0.18
52. hafta	2.03 ± 0.16	2.29 ± 0.16

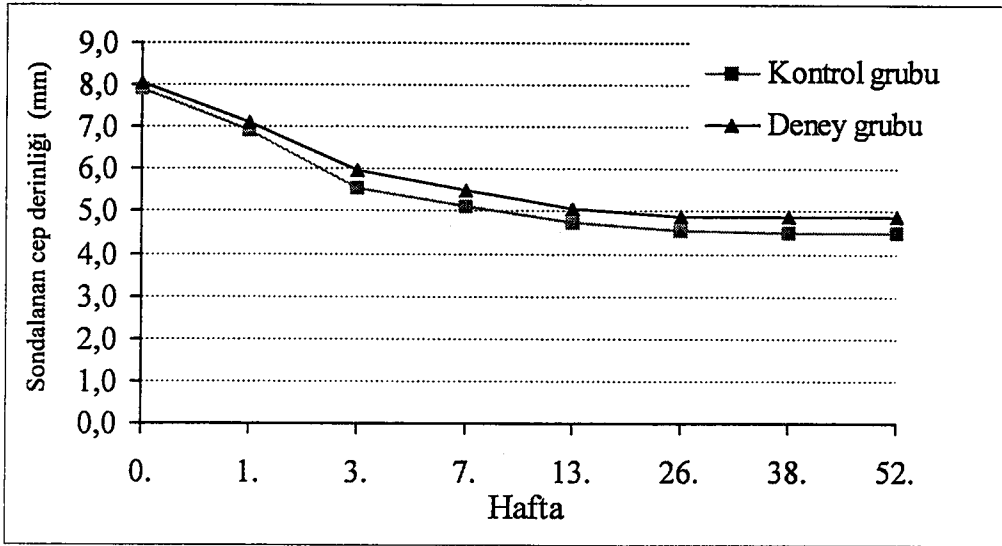
*Ortalama ± ortalamanın standart hatası

**Grafik 2.** Plak indeksi ortalamaları

Tablo 7. Sondalanan cep derinliği (mm) ve sondalanan cep derinliğindeki azalma ortalamaları (-mm)

	KONTROL G.	DENEY G.	KONTROL G.	DENEY G.
Başlangıç	$7.89 \pm 0.21^*$	$8.06 \pm 0.22^*$	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
1. hafta	6.91 ± 0.22	7.09 ± 0.20	$0.98 \pm 0.13^*$	$0.97 \pm 0.08^*$
3. hafta	5.56 ± 0.21	5.97 ± 0.20	2.32 ± 0.20	2.09 ± 0.13
7. hafta	5.12 ± 0.19	5.49 ± 0.20	2.77 ± 0.19	2.57 ± 0.19
13. hafta	4.75 ± 0.18	5.09 ± 0.17	3.14 ± 0.17	2.97 ± 0.18
26. hafta	4.56 ± 0.15	4.88 ± 0.18	3.32 ± 0.18	3.19 ± 0.19
38. hafta	4.48 ± 0.18	4.86 ± 0.17	3.41 ± 0.17	3.20 ± 0.19
52. hafta	4.48 ± 0.18	4.86 ± 0.17	3.41 ± 0.17	3.20 ± 0.19

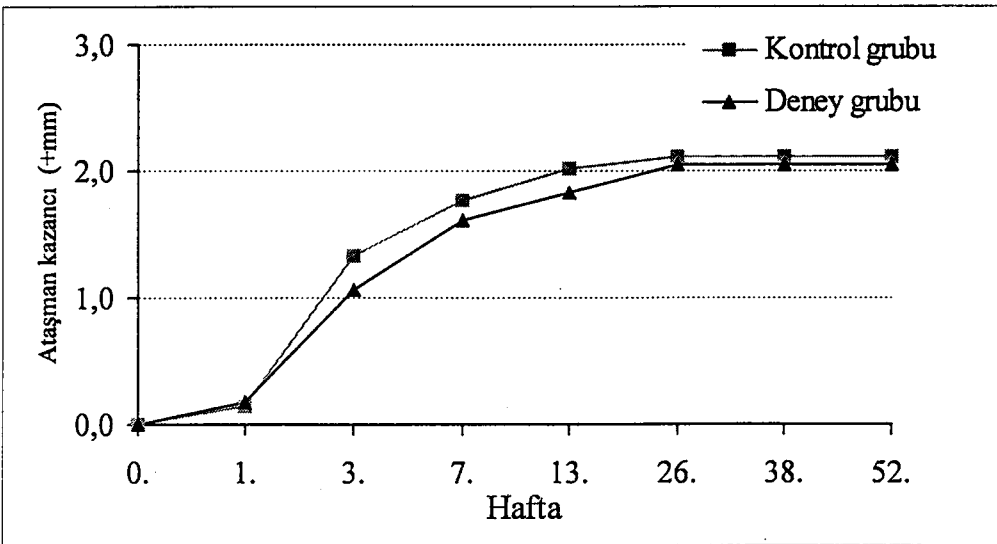
*Ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası



Grafik 3. Sondalanan cep derinliği ortalamaları

Tablo 8. Ataşman kazancı ortalamaları (+ mm)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç - 1. hafta	$0.14 \pm 0.05^*$	$0.17 \pm 0.07^*$
Başlangıç - 3. hafta	1.33 ± 0.15	1.06 ± 0.14
Başlangıç - 7. hafta	1.77 ± 0.13	1.61 ± 0.15
Başlangıç - 13. hafta	2.02 ± 0.14	1.83 ± 0.16
Başlangıç - 26. hafta	2.12 ± 0.12	2.06 ± 0.14
Başlangıç - 38. hafta	2.12 ± 0.12	2.06 ± 0.14
Başlangıç - 52. hafta	2.12 ± 0.12	2.06 ± 0.14

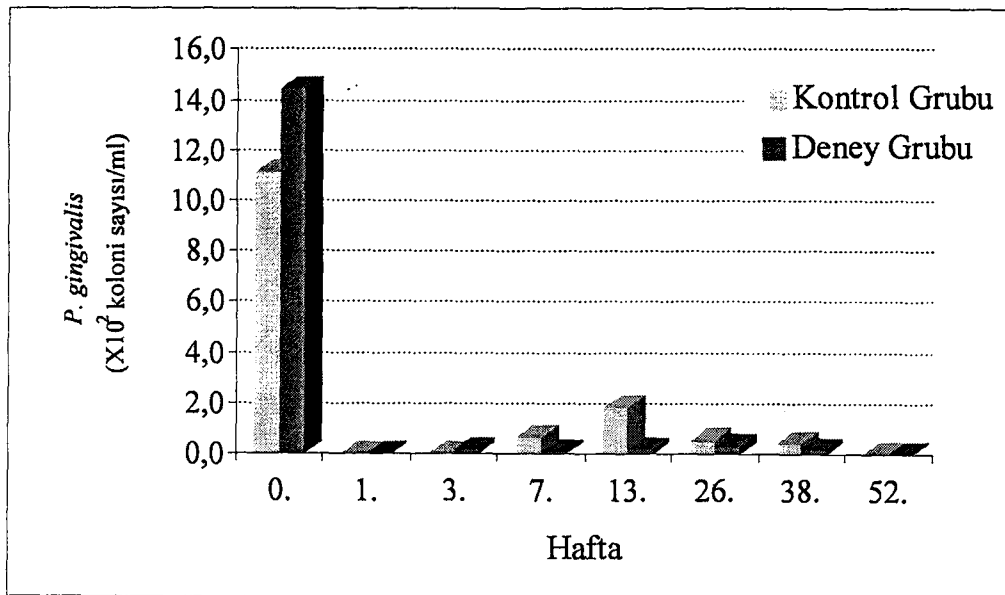
*Ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası**Grafik 4.** Ataşman kazancı ortalamaları

Tablo 9. *P. gingivalis* koloni sayıları ortalamaları ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)

	KONTROL GRUBU		DENEY GRUBU	
Başlangıç	11.11*	0.0 - 35.00**	14.42*	0.0 - 50.00**
1. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0
3. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.14	0.0 - 2.00
7. hafta	0.61	0.0 - 7.00	0.05	0.0 - 1.00
13. hafta	1.81	0.0 - 10.00	0.12	0.0 - 1.50
26. hafta	0.50	0.0 - 2.66	0.25	0.0 - 2.50
38. hafta	0.37	0.0 - 6.66	0.13	0.0 - 2.50
52. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0

*Ortalama

**min - max

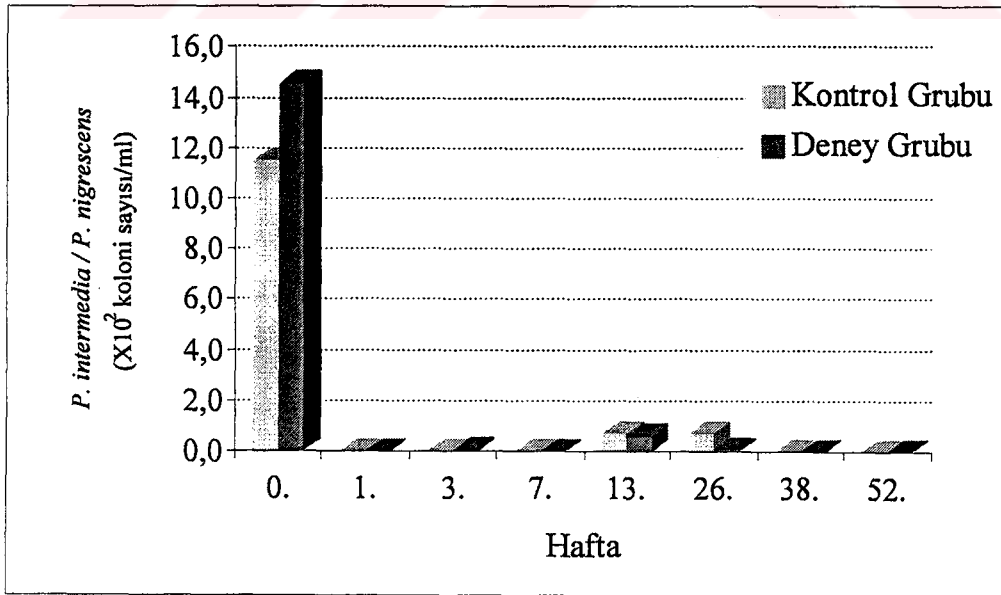
**Grafik 5.** *P. gingivalis* koloni sayıları ortalamaları ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)

Tablo 10. *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayıları ortalamaları
($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)

	KONTROL GRUBU		DENEY GRUBU	
Başlangıç	11.48*	0.0 - 40.00**	14.56*	0.0 - 35.00**
1. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0
3. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.01	0.0 - 0.33
7. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0
13. hafta	0.68	0.0 - 5.00	0.59	0.0 - 10.00
26. hafta	0.69	0.0 - 7.50	0.07	0.0 - 1.33
38. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0
52. hafta	0.0	0.0 - 0.0	0.0	0.0 - 0.0

*Ortalama

**min - max



Grafik 6. *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayıları ortalamaları
($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)

STATGRAF paket program içinde tesadüf blokları modeli kullanılarak yapılan varyans analizi sonucu, incelenen tüm kriterler için geçerli olmak üzere, kontrol seansları süresince elde edilen veriler arasında anlamlı farklar bulundu ($p<0.05$). Daha sonra Newman-Keuls t-testi uygulanarak kontrol seanslarında bulunan bu farklılıkların ikili analizi yapıldı.

Kontrol ve deney grubundaki dişlere ait bulguların (papil kanama indeksi, plak indeksi, sondalanan cep derinliği, sondalanan cep derinliğindeki azalma, ataşman kazancı, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayısı) kontrol seanslarıyla etkileşimi incelendi ve iki grubun da zaman açısından kendi içinde aynı oranda etkilendiği görüldü.

Bulguların başlangıç zamanı ile 1, 3, 7, 13, 26, 38 ve 52. haftalar arasındaki etkileşiminin, istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Tablo 11-18'de gösterilmekte ve “*” ile işaretli bölgelerin kesiştiği kontrol seansları kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 13’de görüldüğü gibi sondalanan cep derinliğinde azalma miktarları incelendiğinde, başlangıç, 1, 3 ve 7. hafta ile geri kalan haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). (Bkz. Grafik 3).

Tablo 13. Sondalanan cep derinliğinin kontrol seansları arasındaki istatistiksel farklılıkları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)

	K D			K D			K D			K D			K D			K D	
1. hafta	*	*															
3. hafta	*	*	*	*													
7. hafta	*	*	*	*	*	*											
13. hafta	*	*	*	*	*	*	*	*									
26. hafta	*	*	*	*	*	*	*	*									
38. hafta	*	*	*	*	*	*	*	*									
52. hafta	*	*	*	*	*	*	*	*									
	Başlangıç		1. hafta		3. hafta		7. hafta		13. hafta		26. hafta		38. hafta				

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 14’de görüldüğü gibi ataşman kazancı değerleri incelendiğinde, 1, 3 ve 7. hafta ile geri kalan haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). (Bkz. Grafik 4).

Tablo 14. Ataşman kazancının kontrol seansları arasındaki istatistiksel farklılıkları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)

	K D																
3. hafta	*	*	K	D													
7. hafta	*	*	*	*	K	D											
13. hafta	*	*	*	*	*	*	K	D									
26. hafta	*	*	*	*	*	*			K	D							
38. hafta	*	*	*	*	*	*					K	D					
52. hafta	*	*	*	*	*	*											
	1. hafta		3. hafta		7. hafta		13. hafta		26. hafta		38. hafta						

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

P. gingivalis ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayılarının kontrol seansları arasında sayısal olarak büyük farklılıklar olduğu için, ayrıca logaritmik dönüşümleri yapılarak varyans analizleri uygulandı.

Logaritmik dönüşümler yapıldıktan sonraki istatistiksel değerlendirmelerde, çok az rastlanan bu mikroorganizmalardan, Tablo 17’de görüldüğü gibi başlangıç değerlerine ek olarak, sadece kontrol grubundaki *P. gingivalis* koloni sayısında 13. hafta ile 1, 3, 38 ve 52. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 17. *P. gingivalis* koloni sayılarının (logaritmik) kontrol seansları arasındaki istatistiksel farklılıkları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)

	K	D											
1. hafta	*	*	K	D									
3. hafta	*	*			K	D							
7. hafta	*	*					K	D					
13. hafta	*	*	*		*				K	D			
26. hafta	*	*									K	D	
38. hafta	*	*							*				K D
52. hafta	*	*							*				
	Başlangıç	1. hafta	3. hafta	7. hafta	13. hafta	26. hafta	38. hafta						

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

P. intermedia / *P. nigrescens* koloni sayılarının logaritmik dönüşümleri yapıldığında bile, Tablo 18'de görüldüğü gibi başlangıç değerlerinin dışında kontrol seansları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0.05$).

Tablo 18. *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayılarının (logaritmik) kontrol seansları arasındaki istatistiksel farklılıkları (K: kontrol grubu, D: deney grubu)

	K D																	
1. hafta	*	*	K	D														
3. hafta	*	*			K	D												
7. hafta	*	*					K	D										
13. hafta	*	*							K	D								
26. hafta	*	*									K	D						
38. hafta	*	*											K	D				
52. hafta	*	*																
	Başlangıç		1. hafta		3. hafta		7. hafta		13. hafta		26. hafta		38. hafta					

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Kontrol ve deney grubu dişlerine ait bulgular (papil kanama indeksi, plak indeksi, sondalanan cep derinliği, sondalanan cep derinliğindeki azalma, ataşman kazancı, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayısı) arasında istatistiksel olarak farklılık olup olmadığını anlamak için split plot model uygulandı ve kontrol ve deney grupları arasında zaman etkileşimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0.05$), (Tablo 19).

Tablo 19. Dişlere ait bulguların tüm kontrol seanslarındaki ortalamaları

	KONTROL	DENEY
Papil Kanama İndeksi	2.068	2.148
Plak İndeksi	2.618	2.736
Sondalanan cep derinliği (mm)	5.470	5.789
Sondalanan cep derinliğindeki azalma (-mm)	2.765	2.601
Ataşman kazancı (+mm)	1.660	1.552
<i>P. gingivalis</i> ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)	1.80	1.89
<i>P. intermedia</i> / <i>P. nigrescens</i> ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml)	1.61	1.91
<i>P. gingivalis</i> koloni sayısı (logaritmik)	0.592	0.452
<i>P. intermedia</i> / <i>P. nigrescens</i> koloni sayısı (logaritmik)	0.371	0.403

TARTIŞMA

Bu araştırma, erişkin periodontitisli hastalarda, subgingival %25 metronidazol (MET) jel uygulamasının, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak, klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak üzere planlanmıştır.

Sistemik MET uygulamasının farmakokinetik etkilerini inceleyen çalışmalar, ilaç alındıktan 1 saat sonra en az %80'ninin emildiğini ve 250, 500, 2000 mg'lık doz uygulamalarından sonra sırasıyla ortalama 6, 12, 40 µg/ml plazma konsantrasyonuna ulaştığını göstermiştir^{27,95,111}. Stoltze ve arkadaşları⁹⁵, MET jel lokal uygulamasından 2 saat sonra, plazma konsantrasyonun 0.2 µg/ml'ye, 4. ve 8. saatler de ise ancak 0.6 ve 1.3 µg/ml'ye ulaştığını göstermişlerdir. İlacın lokal uygulamasında plazma konsantrasyonu çok düşük seviyede olduğundan, sistemik kullanımda görülebilen sindirim sistemi düzensizlikleri, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, ağızda metalik tad, mide krampları gibi yan etkilerin ortaya çıkma riski çok azdır. Stoltze'nin⁹³ başka bir çalışmasında, jel uygulamasından 4 saat sonra dişeti oluğu sıvısı konsantrasyonunun 461 µg/ml'yi aştığını bildirilmiştir ve bu konsantrasyon, sistemik MET uygulamalarında ancak 8-10 µg/ml'ye ulaşabilmektedir^{51,111}. Sistemik uygulamalara göre, yukarıda sayılan üstünlüklerinden dolayı, bu araştırmada lokal %25 MET dental jel kullanımı tercih edilmiştir.

Erişkin periodontitisli bireylerde tek başına subgingival %25 MET jel uygulaması ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini klinik ve

mikrobiyolojik açıdan karşılaştıran Pedrazzoli ve arkadaşları⁶⁶ ile Ainamo ve arkadaşları⁵, jel uygulamasından önce mekanik tedavi yapılmamasına karşın, her iki yöntemin de benzer sonuçlar verdiğini saptamışlardır. Buna karşın Greene²⁶, Moore ve arkadaşları⁵², Noyan ve arkadaşları⁶¹, yaptıkları araştırmalarında, antibiyotik tedavisinin tek başına mekanik debridmana alternatif bir tedavi olamayacağını belirtmişlerdir. Gerçekten de, periodontal hastalığın gelişmesinde, ana iritan faktörün subgingival plak ve onun ürünlerinin neden olduğu bilindiğine göre, istenen düzeyde iyileşme sağlayabilmek için, öncelikle bu iritanların mekanik olarak uzaklaştırılması gerekmektedir^{26,52}. Mekanik tedavinin amacı, subgingival patojenleri ortadan kaldırmak ve iyileşen yumuşak dokuların diş yüzeyine yapışmalarını sağlamaktır. Kök yüzeyindeki kalsifiye eklentiler komşu yumuşak dokularda yaptıkları irritasyonun yanı sıra, pürüzlü yüzeyleri ile hızlı plak oluşumu için uygun ortam oluştururlar ve mevcut plağın eliminasyonunu zorlaştırır ya da imkansızlaştırırlar. Bunun yanı sıra, Needleman ve arkadaşları⁵⁷, subgingival mikrobiyal dental plak ve diştaşının, lokal uygulamalarda cep içi ilaç penetrasyonunu engellediğini ve bakteri repopülasyonunu hızlandırarak idame tedavisini olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Bütün bu nedenlerden ötürü, periodontal tedavinin temelini mekanik debridman oluşturmaktadır. Bununla birlikte Magnusson ve arkadaşlarına⁴⁶ göre, diş yüzeyi temizliği ile kök yüzeyi düzleştirmesi sonrasında derin periodontal cepler mevcut ise, etkin supragingival plak kontrolüne rağmen subgingival rekolonizasyon oluşmaktadır. Gerçekten de gerek subgingival plak, gerekse kök yüzeylerindeki rezidüel diştaşları ve düzensizlikler gibi cep içi plak retansiyon faktörleri ile sement yüzeyindeki endotoksinler, patolojik mikroorganizmaların rekolonizasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Görüldüğü gibi cep içi uygulamalarında lokal salınım sistemleri, tek başına periodontal tedavinin temelini oluşturan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine alternatif bir tedavi seçeneği olamayacağından, Drisko ve ark.¹⁵, Paquette ve ark.⁶⁵, Palmer ve ark.⁶⁴, Hitzing ve arkadaşlarının³⁰ yaptıkları gibi, bu araştırmada da, lokal MET uygulamasının gerçek etkinliğini

araştırabilmek üzere %25 MET jel, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak uygulanmıştır.

Birçok araştırmacı *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *B. forsythus*'un erişkin periodontitisten sorumlu periodontopatojenler olduğunu bildirmişlerdir^{10,51,84}. MET jelin *A. actinomycetemcomitans*'a direkt etkili olmaması ve mikrobiyolojik tanımlanmasının olanaklar dahilinde yapılamaması nedeni ile bu mikroorganizma çalışmaya dahil edilmemiştir. Slots⁸⁴ ileri periodontal lezyonların %42-52'sinde *P. gingivalis*'in, %59-89'unda da *P. intermedia*'nın baskın olduğunu vurgulamış ve bu nedenle mevcut araştırmada bu mikroorganizmalar kültür yöntemi ile saptanmaya çalışılmıştır.

MET dental jelin subgingival uygulanmasının etkilerini çeşitli boyutlarıyla inceleyen mikrobiyolojik çalışmalarda, mikroorganizmaların tanımlanması amacı ile genellikle karanlık saha mikroskobu kullanılmıştır. Uygulanması kolay ve anında sonuç alınabilen bu yöntemin dezavantajı ise, mikroorganizmaların türleri hakkında bilgi verememesidir. Oysa, kültür yöntemi, daha zahmetli olması ve geç sonuç vermesine karşın, mikroorganizmaların tanımlanmasında sağlıklı sonuçlar vermektedir. Bu nedenle çalışmada, subgingival MET uygulamaları ile ilgili literatür taramasında az sayıda rastlanan kültür yöntemi kullanılmıştır.

Daha önceden *P. intermedia*'nın bir alt türü olarak bilinen ve yeni tanımlanmış bir tür olan *P. nigrescens*'in klonal dağılımı hakkında fazla bir bilgi bulunmamaktadır. Bu iki tür rutin biyokimyasal testlerle birbirinden ayırt edilememektedir. Aralarındaki ayrım serotiplendirme ve SDS-PAGE yöntemi ile protein profilleri belirlenerek yapılabilmektedir. Ancak mikrobiyolojik çalışmaların yürütüldüğü laboratuvarlarda bu iki bakteriyi genetik olarak birbirinden ayırma imkanı olmadığı için, örneklerden izole edilen bu bakteriler biyokimyasal testlerle tanımlanarak *P. intermedia* / *P. nigrescens* olarak değerlendirilmiştir^{82,98,100,101}.

Bugüne kadar yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda araştırmacılar, subgingival örnek alınmasında cep içi yıkama yönteminin yanısıra, ekskavatör, kanal aleti, küret ve kağıt konlardan yararlanmışlardır. Son yıllarda ise, bu işlem için en çok periodontal küret ve kağıt kon kullanılmaktadır. Renvert ve arkadaşları⁷⁴, subgingival mikrobiyolojik örnekleme amacıyla periodontal küret ile kağıt kon kullanılmasını, 12 periodontitisli hasta üzerinde karşılaştırmışlardır. Tedavi öncesi ve sonrası mikrobiyolojik incelemelerde, kağıt kon ile alınan örneklerde, küretle alınanlara kıyasla anlamlı sayıda daha fazla bakteri ve sipiroket saptamışlar ve küretle alınan örneklerde, floradaki *P. gingivalis* sayısında azalma tespit etmişlerdir. Bunun olası sebebi, tek bir küret darbesi ile subgingival mikrofloranın bütünlüğünün bozulup *P. gingivalis*'in yaşam şartlarının değişmesidir. Ayrıca, küretle alınan örneklerde standardizasyon, kökün ve cebin şekline bağlı olarak değişebilmekte ve örnek alımı sırasında cep yumuşak dokuları travma görebilmektedir. Bu bilgiler ışığında, araştırmada mikrobiyolojik örnekler kağıt kon ile alınmıştır.

Çok sayıda dişin incelendiği uzun süreli araştırmalarda yaygın olarak “sondalamada kanama indeksi” kullanılmaktadır. Ancak bu indeks sadece kanamanın var olup olmadığını değerlendirmekte, kanamanın derecesini ise saptayamamaktadır. Bu yüzden mevcut çalışmada, kalitatif bir indeks olan ve kanama miktarını 4 ayrı kademedede değerlendirebilen “papil kanama indeksi” kullanılmıştır. Yine uzun süreli klinik çalışmalarda, plak miktarının tayini için genellikle “Silness & Loe”nın plak indeksi kullanılmaktadır. Ancak bu indekste kullanılan 0-3 arasındaki kriterlerin değerlendirilmesi subjektif olup gözlemciler arasında farklılık yaratabilmektedir. Bu olumsuzluğu giderebilmek ve plak miktarını daha detaylı ölçebilmek için, çalışmada 0-6 arası objektif kriterler içeren ve plağı boyayarak aynı zamanda hasta motivasyonuna da faydalı olan “Quigley & Hein”ın plak indeksi tercih edilmiştir.

Sondalanan cep derinliği ve ataşman seviyesi ölçümlerinde okluzal stentlerden yararlanıldığı bilinmektedir. Ancak, uzun süreli çalışmalarda, periodontal hastalıklı dişlerin hareketliliği, akril stentin adaptasyonunu güçleştirmekte, birden çok dişle çalışılması ve kontrol seans sayısının fazlalığı hastaya aşırı külfet yüklemekte, tedavi dışı araştırmaya yönelik incelemelerin zaman sürecini uzatması, hasta takip devamlılığını olumsuz yönde etkilemektedir. Literatür taramalarında, stent kullanımını az sayıda diş ve kısa süreli araştırmalarda tercih edildiği, bir yıl ve daha uzun süreli çalışmalarda bu ölçümlerde stentten yararlanılmadığı görölmüştür. Bu sebeplerden dolayı çalışmada okluzal stent kullanımını tercih edilmemiştir.

Araştırma süresince, mikrobiyolojik çalışmaları etkileyeceğinden dolayı kontrol seanslarında kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmamıştır.

Kontrol ve deney grubunda başlangıçta sırasıyla 4.45 ve 4.76 olan plak indeksi ortalamaları, iki grupta da 3. haftada 2.48'e düşmüş ve çalışma sonunda 2.03 ve 2.29 olarak bulunmuştur. Ancak her iki grupta da, kontrol seansları arasındaki indeks ortalamalarındaki azalmalar eşit düzeyde olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$).

Plak indeksindeki azalmaya paralel olarak, kontrol ve deney grupları için sırasıyla 3.63 ve 3.91 olan başlangıç papil kanama indeksi ortalamaları, tedavi sonrası 3. haftada her iki grupta da 1.87'ye inmiş ve çalışma sonuna kadar bu değerlerde daha fazla bir değişme olmamıştır. Her iki indeks için de başlangıç ve 1. hafta değerleri ile geri kalan tüm kontrol seansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Başlangıç tedavisinden hemen sonra papil kanama ve plak indeksi ortalamalarında gözlenen bu azalmanın tüm çalışma boyunca korunması, hastaların sık kontrollere çağrılmasına ve dolayısıyla ağız bakımı motivasyonlarının yüksek seviyede tutulmasına bağlanabilir.

Araştırmanın başlagıcında kontrol grubunda 7.89 mm, deney grubunda 8.06 mm olan sondalanan cep derinliği ortalamaları 7. hafta sonunda sırasıyla 2.77, 2.57 mm, 38 ve 52. hafta sonunda da 3.41 ve 3.20 mm azalma göstererek 4.48 ve 4.86 mm'ye inmiştir. Hem kontrol hem de deney grubunda sondalanan cep derinliğindeki azalma, 1, 3 ve 7. hafta ile geri kalan kontrol seansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Ataşman kazancı ortalamaları incelendiğinde, 7. hafta sonunda kontrol grubunda 1.77 mm, deney grubunda ise 1.61 mm olan ataşman kazancı, 26, 38 ve 52. hafta sonunda değişmeden sırasıyla 2.12 ve 2.06 mm olarak kalmıştır. Yine hem kontrol hem de deney grubunda ataşman kazancı ortalamaları açısından 1, 3 ve 7. hafta ile geri kalan kontrol seansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, kontrol ve deney grupları karşılıklı incelendiğinde, ilerleyen haftalar arasında sondalanan cep derinliğindeki azalma ve ataşman kazancı miktarları her iki grupta da aynı seviyede olmuş ve bu kriterler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Görüldüğü gibi, tedaviden 13 hafta sonra sondalanan cep derinliğindeki azalma ve ataşman kazancı değerleri artık belirgin bir değerikliğe uğramamaktadır.

Sondalanan cep derinliği, araştırma süresince, gittikçe artan ataşman kazancına bağlı olarak azalmıştır. Ancak bu azalmada çalışma sonunda kontrol grubunda 1.29 mm, deney grubunda ise 1.14 mm'ye varan dişeti büzölmesinin de rolü vardır.

Bu araştırmanın sonuçlarına koşut olarak, erken yerleşen periodontitis olgularında sistemik ve lokal MET uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik etkilerini inceleyen Yılmaz ve arkadaşları¹¹⁹, farklı tedavi gruplarındaki klinik cevap olumluluğunun ağız bakımının iyi olması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Erişkin periodontitiste %25 MET jel uygulamasının klinik cevaplarını, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile karşılaştıran Ainamo ve arkadaşları⁵ ile erişkin periodontitisli bireylerde 3 değerik MET

uygulamasını, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile kıyaslayan Klinge ve arkadaşları³⁷, farklı tedaviler sonunda, tüm gruplarda sondalamada kanama indeksi ile sondalanan cep derinliğinde anlamlı azalmalar saptamışlardır. Stelzel ve Flores-de-Jacoby⁹¹ de, 6 ay süresince klinik ve mikrobiyolojik açıdan karşılaştırdıkları %25 MET jel uygulaması ile diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi arasında fark bulmamakla birlikte, her iki grupta da sondalamada kanama ve sondalanan cep derinliği değerlerinde anlamlı azalmalar saptamışlar ve bu azalmaları, mevcut çalışmada da saptandığı gibi, kontrollü ağız bakımı uygulamasının doğal sonucu olan dişeti dokularındaki büzülme ve enflamasyondaki çözülmeye bağlamışlardır.

Bu çalışmanın başlangıcında, kontrol ve deney grubunda sırasıyla ortalama 11.11×10^2 ve 14.42×10^2 *P. gingivalis* ile 11.48×10^2 ve 14.56×10^2 *P. intermedia* / *P. nigrescens* kolonisine rastlanmıştır. Ancak 1. yılın sonuna kadar yapılan mikrobiyolojik kontrollerde adı geçen mikroorganizmaların çok az ürediği gözlenmiştir. İki grupta da, sadece başlangıç ile diğer kontrol seansları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Logaritmik dönüşümler yapıldıktan sonraki istatistiksel değerlendirmelerde ise, çok az rastlanan bu mikroorganizmalardan, sadece kontrol grubundaki *P. gingivalis* koloni sayısında 13. hafta ile 1, 3, 38 ve 52. haftalar arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Deney grubunda ise, logaritmik dönüşümler yapılsa dahi, hiçbir kontrol haftasında üremeye rastlanmamasında %25 MET jelin faydası olduğu düşünülebilir. Oysa kontrol grubunda MET jel uygulanmadığı için mikroorganizma sayısında bir miktar artış gözlenmektedir. Haftaların ilerlemesine bağlı olarak motivasyon eksikliği de buna eklenince, *P. gingivalis* koloni sayılarındaki artış, kontrol grubunda 13. haftada en üst düzeye çıkmaktadır. Bu aşamada hastalara verilen detaylı re-motivasyon, sonraki 26, 38 ve 52. haftalarda *P. gingivalis* üremesini azaltmış olabilir. Aynı motivasyon eksikliğinin deney grubunda da söz konusu olabileceği düşünüldüğünde, bu grupta hiçbir üremeye rastlanmaması, tümüyle MET jelin direkt antibakteriyel etkisine bağlanabilir. Gerçekten de

Wade ve arkadaşları¹¹², kronik periodontitisli bireylere uyguladıkları antimikrobiyal akrilik striplerin subgingival mikrofloraya etkilerini inceledikleri araştırmalarında, MET stripin zorunlu anaeroblar üzerinde seçici etki yaparak, subgingival floradaki anaerobik mikroorganizma oranını azaltmada etkili olduğunu saptamışlardır. Bunların içinde *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Wolinella recta* gibi periodontal hastalıklardan sorumlu anaerobik mikroorganizmalar MET'e oldukça duyarlıdır ve bu mikroorganizmalar için MET'in MIC₅₀ değeri 1µg/ml'dir^{6,51,93}. Periodontal ceplerdeki MET konsantrasyonunu inceleyen Stoltze⁹³, tek bir uygulamadan 24-36 saat sonra, cep içinde MIC₅₀ değerinin üzerinde MET bulunduğunu saptamıştır.

Pedrazzoli ve arkadaşları⁶⁶, subgingival MET jel uygulamasından sonra mikroorganizma sayılarındaki azalmanın, uygulamadan hemen sonra ortaya çıkmadığını, istatistiki olarak anlamlı farka 12 ile 18. haftalar arasında ulaşıldığını belirtmektedirler. Bunun nedeni olarak ta, MET ve diğer antibiyotiklerin mix bakteri popülasyonuna etkili olabilecek "subminimal inhibitör konsantrasyona" ulaşmalarının vakit alacağını söylenmektedirler. Oysa bu araştırmada, daha önce de belirtildiği gibi, tedaviden önce cep içinden alınan tüm örneklerde belirgin ölçüde *P. gingivalis* ile *P. intermedia* / *P. nigrescens* ürerken, MET'in ilk dozundan 1 hafta sonra yapılan mikrobiyolojik ölçümlerde hiç bir üremeye rastlanmamıştır. MET uygulanmayan kontrol grubu dişlerinde dahi bu mikroorganizmalara rastlanmaması ve her iki grup arasında zaman etkileşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması (p<0.05), diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin de mikroorganizmaları baskılamada etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Gerçekten de Noyan ve arkadaşları⁶¹, antibiyotik uygulaması ile anaerobik florada azalmanın beklenen bir sonuç olduğunu, ancak periodontal tedavi sırasında yapılan mekanik debridmanın da anaerobik bakterilerde belirgin azalmaya neden olduğunun unutulmaması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Yılmaz ve ark.¹¹⁹ da, erken yerleşen

periodontitis olgularında, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile zorunlu anaerobik mikroorganizmalarda %92.6, kapnofilik mikroorganizmalarda ise %42.9 oranında azalma olduğunu saptamışlardır. Bütün bu verilere dayanarak, bu araştırmada MET uygulanmayan kontrol grubu dişlerinde *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* kolonisine rastlanılmaması, MET'in antibakteriyel etkisinden çok, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin etkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde, periodontal tedavide kullanılan MET'in lokal ve sistemik uygulama sonuçlarını kıyaslayan çok az sayıda bildiriye rastlanmıştır. Erişkin periodontitisli bireylerde lokal ve sistemik MET uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını karşılaştıran Noyan ve arkadaşları⁶¹, subgingival MET jel uygulamasının, klinik parametreler açısından sistemik uygulamaya oranla daha olumlu sonuçlar verdiğini vurgulamışlardır. Tek başına uygulanan sistemik MET, subgingival florada olumlu mikrobiyolojik değişiklikler oluşturmakla birlikte, cep tabanında mekanik tedavi yapılmadığından, enflamasyonun klinik belirtilerinde çok az gerilemeye neden olmaktadır. Palmer ve arkadaşları⁶⁴, sistemik ve lokal MET uygulamasının cerrahisiz tedaviye olan etkilerini araştırmışlar ve periodontitisin rutin cerrahisiz tedavisine ek bir fayda sağlamadığını görmüşlerdir. Bu çalışma da, papil kanama indeksi, plak indeksi, sondalanan cep derinliği, ataşman kazancı, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayıları açısından incelendiğinde, zaman içinde farklılıklar gözlenmesine karşın, kontrol ve deney grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç, Noyan ve arkadaşları⁶¹, Needleman ve arkadaşları⁵⁶, Palmer ve arkadaşlarının⁶⁴ çalışmalarıyla uyum içindedir ve onların da ileri sürdüğü gibi, lokal MET uygulamasının mekanik tedaviye alternatif olamayacağı düşüncesini destekler niteliktedir.

SONUÇ

Erişkin periodontitisli hastalarda, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte %25 metronidazol (MET) dental jelin etkinliğinin, klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirildiği bu araştırmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

Diş yüzeyi temizliği ile kök yüzeyi düzleştirmesinin yapıldığı kontrol grubunda ve diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile beraber %25 MET dental jelin uygulandığı deney grubunda, papil kanama ve plak indeksi ortalamalarında, başlangıç ve 1. hafta ile tüm kontrol seansları (3, 7, 13, 26, 38 ve 52. hafta) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$).

Sondalanan cep derinliğinde azalma, 1. yıl sonunda kontrol grubunda 3.41 mm, deney grubunda 3.20 mm, ataşman kazancı ise sırasıyla 2.12 mm, 2.06 mm olarak bulunmuştur. Sondalanan cep derinliğinde azalma ve ataşman kazancı araştırma boyunca devam etmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yalnızca 1, 3 ve 7. hafta ile tüm kontrol seansları arasında gözlenmiştir. Deney ve kontrol gruplarında, 13. haftadan sonra sondalanan cep derinliğinde azalma ve ataşman kazancı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşmamıştır.

P. gingivalis ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayıları açısından iki grupta da başlangıç ile tüm kontrol seansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.05$).

P. gingivalis ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayılarının logaritmik dönüşümleri incelendiğinde ise sadece kontrol grubunda olmak üzere,

P.gingivalis koloni sayılarında başlangıç değerlerine ek olarak, 13. ile 1, 3, 38 ve 52. haftalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tüm klinik ve mikrobiyolojik bulgular açısından, kontrol ve deney grubu arasında zaman etkileşimi ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, yani seanslar arasındaki farklılıklar her iki grupta da eşit düzeyde olup aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p<0.05$).

Ağız bakımı eğitimi, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi periodontal tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, yavaş salınım yapan %25 MET dental jel, tek başına konvansiyonel periodontal tedavi yöntemlerine alternatif bir seçenek oluşturmamakla birlikte, özellikle *P.gingivalis*'in sorumlu olduğu düşünülen olgularda, mevcut tedavi yöntemlerine ek bir yarar sağlayabilir.

ÖZET

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalığın esas etyolojik faktörüdür. Erişkin periodontitisin konvansiyonel cerrahisiz tedavisi günümüzde yaygın olarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile yapılmaktadır. İleri periodontitis olgularında, enfekte kök yüzeyindeki konkaviteler ve furkasyon bölgelerini direkt görme olanağı olmadığı için subgingival debridmanda tam başarıya ulaşılamamaktadır. Bunu yanısıra, dişeti epitel ve bağdokusuna invaziv potansiyelleri ve dentin tübüllerine olan afiniteleri nedeniyle *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *B. forsythus* gibi bazı periodontopatojenleri mekanik debridmanla uzaklaştırmak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle mekanik tedaviye destek olarak sistemik ve lokal antibiyotik uygulamalarına yönelinmiştir. Periodontal hastalığın tedavisinde destek olarak kullanılan antibiyotikler arasında, anaerob mikroorganizamalara olan etkinliği nedeniyle metronidazol (MET) oldukça ilgi çekmektedir.

Hedef bölgede yüksek konsantrasyona ulaşabilmek ve olası yan etkileri en aza indirmek amacıyla periodontal cep içerisine lokal antibiyotik uygulaması yöntemleri son yıllarda ilgi odağı olmuştur.

Bu çalışmanın amacı, erişkin periodontitiste %25 MET'in subgingival uygulamasıyla, tek seans uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin klinik ve mikrobiyolojik etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemektir.

10 kadın, 8 erkek toplam 18 hastada 80 diş araştırmaya dahil edildi. Hastalarda her yarım çeneye ait en az 2 dişte, ≥ 6 mm sondalanan cep derinliği ve ≥ 4 mm ataşman kaybı bulunmasına özen gösterildi. Kağı konlar ile mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra her hastanın 4 ya da 6 dişi rastgele iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan dişlere 0. günde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapıldı, 7. günde ise cepler serum fizyolojik ile yıkandı. Deney grubunda ise 0. günde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak %25 MET jel subgingival olarak uygulandı; 7. günde ise aynı gruba tek doz MET jel uygulaması tekrarlandı.

Tedavi öncesi ve tedavi devresinin 1, 3, 7, 13, 26, 38 ve 52. haftalarında klinik ve mikrobiyolojik incelemeler yapıldı. Mikrobiyolojik inceleme sırasında *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens*'in koloni sayıları belirlendi. Her iki uygulamanın da papil kanama indeksi, plak indeksi ve sondalanan cep derinliğini azaltmada ve ataşma kazancı sağlanmasında etkili olduğu, ancak iki uygulamanın etkinliği arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulundu.

Zaman kriter olarak alındığında, her iki uygulamada da *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens*'in koloni sayılarında azalma saptandığı görüldü. Her iki uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması göz önüne alınarak sonuçlar logaritmik olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubunda *P. gingivalis* koloni sayıları 13. haftada 1, 3, 38 ve 52. haftalara kıyasla yüksek bulundu.

Sonuç olarak %25 MET dental jelin subgingival uygulamasının konvansiyonel mekanik tedavi yöntemlerine alternatif bir tedavi seçeneği olmadığını, ancak etyolojisinde özellikle *P. gingivalis* gibi spesifik gram negatif anaerob periodontopatojenler bulunan periodontitis formlarında, mekanik tedaviye destek olarak kullanılmasının uygun olduğunu söylemek mümkündür.

SUMMARY

Microbial dental plaque is generally accepted as being the primary etiological factor in periodontal disease. The conventional nonsurgical treatment for adult periodontitis is still scaling with subsequent root planing. In advanced periodontitis, infected root surfaces with concavities or furcation involvement prevent the success of subgingival debridement performed without visual access. Furthermore, mechanical debridement may not eradicate some periodontopathogens, such as *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *B.forsythus* due to their invasive potential into subepithelial connective tissues, and their high affinity for crevicular epithelium and dentinal tubules. For this reason, the use of antibiotics either systemically or locally was preferred supplementary to mechanical therapy. Among the antibiotics that are being considered for treatment of periodontal diseases, metronidazole (MET) is particularly attractive due to its efficacy against anaerobes.

During recent years, there has been an increased interest in local application of antibiotics into the gingival pocket in order to obtain high concentration of the drug at the target site and minimise potential side effects.

The aim of the study was to compare the clinical and microbiological effects of subgingival application of 25% MET gel with a single session of scaling and root planing in the treatment of adult periodontitis.

80 teeth of 18 patients (10 female, 8 male) were included in this study with a split mouth design. All patients had at least 2 teeth in each quadrant with a probing depth of 6 mm or more and an attachment loss of at least 4 mm. At first, microbiological samples were collected with paper point and 4 to 6 teeth of each

patient were randomly separated into two groups. Scaling and root planing was carried out on the control group on day 0 and washed with saline on day 7. In addition to scaling and root planing, 25% MET gel was applied subgingivally on day 0 to the test group, which was followed by a repeated application of a second dose of MET gel on day 7.

Clinical and microbiological examinations were carried out before treatment and on weeks 1, 3, 7, 13, 26, 38 and 52 of the experimental period. The microbiological analysis included the determination of colony forming units (CFU) of *P. gingivalis* and *P. intermedia* / *P. nigrescens*.

Both treatments were effective in reducing papilla bleeding index, plaque index, probing pocket depth and gain of attachment levels, but the difference between the effectiveness of two treatment modalities was not statistically significant.

CFU of *P. gingivalis* and *P. intermedia* / *P. nigrescens* were reduced after both treatments, with respect to time. Besides that there was not a statistically significant difference between the two groups, the CFU of *P. gingivalis* in the control group were statistically higher on week 13 in comparison with weeks 1, 3, 38 and 52 when evaluated logarithmically.

As a result, it can be concluded that the use of a subgingivally applied 25% MET dental gel cannot be an alternative treatment modality to conventional mechanical therapy, but should be used as a supportive treatment in specific forms of periodontitis where gram negative anaerobic periodontopathogens (e.g. *P. gingivalis*) are the main etiological agents.

KAYNAKLAR

1. Addy,M., Langeroudi,M., "Comparison of the immediate effects on the sub-gingival microflora of acrylic strips containing 40% chlorhexidine, metronidazole or tetracycline" *J Clin Periodontol.*, 11, (1984), 379-386.
2. Addy,M., Rawle,L., Handley,R., Newman,H.N., Coventry,J.F., "The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery" *J Periodontol.*, 53, 11, (1982), 693-699.
3. Addy,M., Renton-Harper,P., "Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept" *J Oral Rehabilitation* ., 23, (1996), 219-231.
4. Adriaens,P.A., De Boever,J.A., Loesche,W.J., "Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria" *J Periodontol.*, 59, 4, (1988), 222-230.
5. Ainamo,J., Lie,T., Ellingsen,B.H., et al. "Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 723-729.
6. Baker,P.J., Evans,R.T., Slots,J., Genco,R.J., "Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity" *J Dent Res.*, 64, 10, (1985), 1233-1244.
7. Benet,L.Z., Kroetz,D.L., Sheiner,L.B., "Pharmacokinetics", Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Ed. Gilman,A.G., 9th edition, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996, 3-27.

8. Bollen,C.M.L., Quirynen,M., "Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature" *J Periodontol.*, 67, 11, (1996), 1143-1158.
9. Braun,R.E., Ciancio,S.G., "Subgingival delivery by an oral irrigation device" *J Periodontol.*, 63, 5, (1992), 469-472.
10. Christersson,L.A., Fransson,C.L., Dunford,R.G., Zambon.J.J., "Subgingival distribution of periodontal pathogenic microorganisms in adult periodontitis" *J Periodontol.*, 63, 5, (1992), 418-425.
11. Ciancio,S.G., "Non-surgical periodontal treatment", Discussion Section II in: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics, Chicago, IL: American Academy of Periodontology , 1989, II 1-12.
12. Cobb,C.M., "Non-surgical pocket therapy: mechanical" *Ann Periodontol.*, 1, 1, (1996), 443-490.
13. Dowell,V.R., Lombard,G.L., Thompson,F.S., Armfield,A.Y., "Media for isolation of obligately anaerobic bacteria", In: CDC Laboratory Manual Atlanta, Center for Disease Control 1977.
14. Drisko,C.L., "Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics" *Ann Periodontol.*, 1, 1, (1996), 491-566.
15. Drisko,C.L., Bray,K.S., Hardman,P., et al. "Efficacy of sustained release metronidazole discs in adult periodontitis" *J Dent Res.*, 72, (1993), 360, (Abstr.2053).
16. Fédération Dentaire Internationale Technical Report No. 26. "Topical and systemic antimicrobial agents in the treatment of chronic gingivitis and periodontitis" *Int Dent J.*, 37, (1987), 52-62.
17. Fiorellini,J.P., Paquette,D.W., "The potential role of controlled-release delivery systems for chemotherapeutic agents in periodontics" *Periodontology and Restorative Dentistry.*, (1992), 63-79.

18. Frandsen,E.V.G., Sander,L., Arnbjerg,D., Theilade,E., "Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Microbiological findings" *J Periodontol.*, 65, 10, (1994), 921-928.
19. Genco,R.J., "Using antimicrobial agents to manage periodontal diseases" *JADA*, 122, (1991), 31-38.
20. Gibson,M.T., Mangat,D., Gagliano,G., et al. "Evaluation of the efficacy of a redox agent in the treatment of chronic periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 690-700.
21. Goodson,J.M., "Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases" *Periodontology 2000*, 5, (1994), 142-168.
22. Goodson,J.M., "Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy" *J Dent Res.*, 68 (spec. Iss), (1989), 1625-1632.
23. Goodson,J.M., Cugini,M.A., Kent,R.L., et al. "Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response" *J Periodont Res.*, 26, (1991), 371-379.
24. Goodson,J.M., Holborow,D., Dunn,R.L., Hogan,P., Dunham,S., "Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets" *J Periodontol.*, 54, 10, (1983), 575-579.
25. Greene,P.R., "Locally delivered antimicrobials in periodontal therapy" *Dent Update.*, 24, (1997), 204-207.
26. Greene,P.R., "Non-surgical periodontal therapy: essential and adjunctive methods" *Br Dent J.*, 179, (1995), 28-34
27. Greenstein,G., "The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases" *J Periodontol.*, 64, 1, (1993), 1-15.
28. Greenstein,G., Polson,A., "The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: A comprehensive review" *J Periodontol.*, 69, 5, (1998), 507-520.

29. Heijl,L., Dahlen,G., Sundin,Y., Wenander,A., Goodson,J.M., "A 4 quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline-containing drug delivery fibers and scaling" *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 111-116.
30. Hitzig,C., Charbit,Y., Bitton,C., et al. "Topical metronidazole as an adjunct to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 146-151.
31. International Product Monograph, Oral Healt Care, A/S Dumex Ltd, 1993.
32. Itic,J., Serfaty,R., "Clinical effectiveness of subgingival irrigation with a pulsated jet irrigator versus syringe" *J Periodontol.*, 63, 3, (1992), 174-181.
33. Jeong,S.N., Han,S-B., Lee,S-W., Magnusson,I., "Effects of teracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy" *J Periodontol.*, 65, 9, (1994), 840-847.
34. Johnson,B.D., Engel,D., "Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment" *J Periodontol.*, 57, 3, (1986), 141-150.
35. Jousimies-Somer,H.R., Finegold,S.M., "Anaerobic gram-negative bacilli and cocci", Manual of clinical microbiology, Eds. Balows,A., Hausler,W.J., Herrmann,K.L., Isenberg,H.D., Shadomy,H.J., 5th edition, Washington: American Society for Microbiology, 1991, 538-553.
36. Khoo,J.G.L., Newman,H.N., "Subgingival plaque control by a simplified oral hygiene regime plus local chlorhexidine or metronidazole" *J Periodont Res.*, 18, (1983), 607-619.
37. Klinge,B., Attström,R., Karring,T., et al. "3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 708-714.
38. Klinge,B., Kuvatanasuhati,J., Attström,R., Kalfas,S., Edwardsson,S., "The effect of topical metronidazole therapy on experimentally-induced periodontitis in the beagle dog" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 702-707.

39. Kojima,T., Yasui,S., Ishikava,I., "Distribution of *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis patients" *J Periodontol.*, 64, 12, (1993), 1231-1237.
40. Koneman,E.W., Aleen,S.D., Janda,W.M., Schreckenberger,P.C., Winn,W.C., Eds. "The anaerobic bacteria", Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 4th edition, Philadelphia: JB Lippincott Comp., 1992, 519-607.
41. Kornman,K.S., "Controlled-release local delivery antimicrobials in periodontics: prospects for the future" *J Periodontol.*, 64, 8, (suppl), (1993), 782-791.
42. Listgarten,M.A., "Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease" *J Periodontol.*, 63, 4, (1992), 332-337.
43. Listgarten,M.A., "Pathogenesis of periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 418-425.
44. Listgarten,M.A., "The structure of dental plaque" *Periodontology 2000*, 5, (1994), 52-65.
45. Loesche,W.J., "The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease" *Dental Update.*, March, (1992), 68-74.
46. Magnusson,I., Lindhe,J., Yoneyama,T., Liljenberg,B., "Recolonization of subgingival microbiota following scaling in deep pocket" *J Clin Periodontol.*, 11, (1984), 193-207.
47. Maze,G.I., Reinhardt,R.A., Agarwal,R.K., et al. "Response to intracrevicular controlled delivery of 25% tetracycline from poly (lactide/glycolide) film strips in SPT patients" *J Clin Periodontol.*, 22, (1995), 860-867.
48. Minabe,M., Takeuchi,K., Nishimura,T., Hori,T., Umemoto,T., "Therapeutic effects of combined treatment using tetracycline-immobilized collagen film and root planing in periodontal furcation pockets" *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 287-290.

49. Minabe,M., Takeuchi,K., Tomomatsu,E., Hori,T., Umemoto,T., "Clinical effects of local application of collagen film-immobilized tetracycline" *J Clin Periodontol.*, 16, (1989), 291-294.
50. Mitchell,D.A., "Metronidazole its use in clinical dentistry" *J Clin Periodontol.*, 11, (1984), 145-158.
51. Mombelli,A., "Antibiotics in periodontal therapy", Clinical periodontology and implant dentistry, Eds. Lindhe,J., Karring,T., Lang,N.P., 3rd edition, Copenhagen: Munksgard, 1997, 488-507.
52. Moore,J., Wilson,M., Kieser,J.B., "The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces" *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 748-751.
53. Moore,W.E.C., "Microbiology of periodontal disease" *J Periodont Res.*, 22, (1987), 335-341.
54. Moore,W.E.C., Moore,L.V.H., "The bacteria of periodontal diseases" *Periodontology 2000*, 5, (1994), 66-77.
55. Murray,P.R., Citron,D.M., "General processing of specimens for anaerobic bacteria", Manual of clinical microbiology, Eds. Balows,A., Hausler,W.J., Herrmann,K.L., Isenberg,H.D., Shadomy,H.J., 5th edition, Washington: American Society for Microbiology, 1991, 488-504.
56. Needleman,I.G., Collins,A.M., Smales,F.C., "25% Metronidazole gel as an adjunct to periodontal flap surgery" *J Dent Res.*, 76, (spec. Iss), (1997), 152, (Abstr.1109).
57. Needleman,I.G., Pandya,N.V., Smith,S.R., Foyle,D.M., "The role of antibiotics in the treatment of periodontitis (Part 2 - Controlled drug delivery)" *Eur J Prosthodont Rest Dent.*, 3, 3, (1995), 111-117.

58. Newman,H.N., Yeung,F.I.S., Wan Yusof,W.Z.A.B., Addy,M., "Slow release metronidazole and a simplified mechanical oral hygiene regimen in the control of chronic periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 11, (1984), 576-582.
59. Newman,M.G., Kornman,K.S., Doherty,F.M. "A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results" *J Periodontol.*, 65, 7, (1994), 685-691.
60. Nieminen,A., Siren,E., Wolf,J., Asikainen,S., "Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 22, (1995), 153-161.
61. Noyan,Ü., Yılmaz,S., Kuru,B., et al. "A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients" *J Clin Periodontol.*, 24, (1997), 158-165.
62. Oosterwaal,P.J.M., Mikx,F.H.M., Van't Hof,M.A., Renggli,H.H., "Comparision of the antimicrobial effect of the application of chlorhexidine gel, amine fluoride gel and stannous fluoride gel in debrided periodontal pockets" *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 245-251.
63. Oosterwaal,P.J.M., Mikx,F.H.M., Van't Hof,M.A., Renggli,H.H., "Short-term bactericidal activity of chlorhexidine gel, stannous fluoride gel and amine fluoride gel tested in periodontal pockets" *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 97-100.
64. Palmer,R.M., Matthews,J.P., Wilson,R.F., "Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study " *Br Dent J.*, 184, (1998), 548-552.
65. Paquette,D., Ling,S., Fiorellini,J., et al. "Radiographic and BANA test analysis of locally delivered metronidazole: A phase I/II clinical trial" *J Dent Res.*, 73, (1994), 305, (Abstr.1627).

66. Pedrazzoli,V., Kilian,M., Karring,T., "Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metronidazole 25% dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 715-722.
67. Petit,M.D.A., Van Steenberg,T.J.M., Timmerman,M.F., de Graaff,J., Van der Velden.U., "Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients" *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 76-85.
68. Polson,A.M., Stoller,N.H., Hanes,P.J., et al. "2 multi-center trials assessing the clinical efficacy of 5% sanguinarine in a biodegradable drug delivery system" *J Clin Periodontol.*, 23, (1996), 782-788.
69. Position paper (AAP), "Systemic antibiotics in periodontics" *J Periodontol.*, 67, 8, (1996), 831-838.
70. Preus,H.R., Lassen,J., Aass,A.M., Christersson,L.A., "Prevention of transmission of resistant bacteria between periodontal sites during subgingival application of antibiotics" *J Clin Periodontol.*, 20, (1993), 299-303.
71. Quigley,G.A., Hein,J.W., "Comparative cleaning efficiency of manual and power brushing" *JADA*, 65, (1962), 26-31.
72. Rams,T.E., Slots,J., "Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket" *Periodontology 2000*, 10, (1996), 139-159.
73. Ranney,R.R., "Classification of periodontal diseases" *Periodontology 2000*, 2, (1993), 13-25.
74. Renvert,S., Wikström,M., Helmersson,M., Dahlen,G., Claffey,N., "Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques" *J Periodontol.*, 63, 10, (1992), 797-801.

75. Sander,L., Frandsen,E.V.G., Arnbjerg,D., Warrer,K., Karring,T., "Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Clinical findings" *J Periodontol.*, 65, 10, (1994), 914-920.
76. Sandros,J., Papapanou,P.N., Nannmark,U., Dahlen,G., "*Porphyromonas gingivalis* invades human pocket epithelium in vitro" *J Periodont Res.*, 29, (1994), 62-69.
77. Sauvetre,E., Glupczynsky,Y., Labbe,M., Yourassowsky,E., Pourtois,M., "The effect of clindamycin gel insert in periodontal pockets, as observed on smears and cultures" *Infection*, 21, 4, (1993), 245-247.
78. Saxer,U., Mühlemann,H., "Motivation und aufklärung" *Schweiz Monatsschr Zahnheilkunde.*, 85, (1975), 905-919.
79. Sbordone,L., Ramaglia,L., Gulletta,E., Iacono,V., "Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis" *J Periodontol.*, 61, 9, (1990), 579-584.
80. Schenkein,H.A., Van Dyke,T.E., "Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis" *Periodontology 2000*, 6, (1994), 7-25.
81. Seymour,R.A., Heasman,P.A., "Pharmacological control of periodontal disease. II. Antimicrobial agents" *J Dent.*, 23, 1, (1995), 5-14.
82. Shah,H.N., Gharbia,S.E., "Biochemical and chemical studies on strains designated *Prevotella intermedia* and proposal of a new pigmented species, *Prevotella nigrescens* sp.nov." *Int J Syst Bacteriol.*, 42, 4, (1992), 542-546.
83. Shiloah,J., Hovious,L.A., "The role of subgingival irrigations in the treatment of periodontitis" *J Periodontol.*, 64, 9, (1993), 835-843.
84. Slots,J., "Bacterial specificity in adult periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 912-917.

85. Slots,J., Listgarten,M.A, "*Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases" *J Clin Periodontol.*, 15, (1988), 85-93.
86. Slots,J., Mashimo,P., Levine,M.J., Genco.R.J., "Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy" *J Periodontol.*, 50, 10, (1979), 495-509.
87. Slots,J., Rams,T.E., "Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages" *J Clin Periodontol.*, 17, (1990), 479-493.
88. Smith,S.R., Foyle,D.M., Needleman,I.G., Pandya,N.V., "The role of antibiotics in the treatment of periodontitis (Part 1 - Systemic delivery)" *Eur J Prosthodont Rest Dent.*, 3, 2, (1994), 79-86.
89. Soskolne,W.A., "Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases" *Crit Rev Oral Biol Med.*, 8, 2, (1997), 164-174.
90. Soskolne,W.A., Heasman,P.A., Stabholz,.A., et al. "Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multicenter study" *J Periodontol.*, 68, (1997), 32-38.
91. Stelzel,M., Flores-de-Jacoby,L., "Topical metronidazole application compared with subgingival scaling" *J Clin Periodontol.*, 23, (1996), 24-29.
92. Stelzel,M., Flores-de-Jacoby,L., "Topical metronidazole application in recall patients" *J Clin Periodontol.*, 24, (1997), 914-919.
93. Stoltze,K., "Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 698-701.
94. Stoltze,K., "Elimination of Elyzol® 25% Dentalgel matrix from periodontal pockets" *J Clin Periodontol.*, 22, (1995), 185-187.

95. Stoltze,K., Stellfeld,M., "Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dentalgel" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 693-697.
96. Taggart,J.A., Palmer,R.M., Wilson,R.F., "A clinical and microbiological comparison of the effects of water and 0.02% chlorhexidine as coolants during ultrasonic scaling and root planing" *J Clin Periodontol.*, 17, (1990), 32-37.
97. Taner,I.L., Ozcan,G., Doganay,T., et al. "Comparasion of the antibacterial effects on subgingival microflora of two different resorbable base materials containing doxycycline" *J Nihon Univ Sch Dent.*, 36, (1994), 183-190.
98. Tanner,A., Maiden,M.F.J., Paster,B.J., Dewhirst,F.E., "The impact of 16S ribosomal RNA-based phylogeny on the taxonomy of oral bacteria" *Periodontology 2000*, 5, (1994), 26-51.
99. Tanner,A.C.R., Socransky,S.S., Goodson,J.M., "Microbiota of periodontal pockets losing crestal alveolar bone" *J Periodont Res.*, 19, (1984), 279-291.
100. Teanpaisan,R., Douglas,C.W., Eley,A.R., Walsh,T.F., "Clonality of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolated from periodontally diseased and healthy sites" *J Periodont Res.*, 31, (1996), 423-432.
101. Teanpaisan,R., Douglas,C.W., Walsh,T.F., "Characterisation of black-pigmented anaerobes isolated from diseased and healthy periodonta sites" *J Periodont Res.*, 30, (1995), 245-251.
102. Theilade,E., "The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases" *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 905-911.
103. Tonetti,M., Cugini,M.A., Goodson,J.M., "Zero-order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene viny acetete fibers" *J Periodont Res.*, 25, (1990), 243-249.

104. Unsal,E., Akkaya,M., Walsh,T.F., "Influence of a single application of subgingival chlorhexidine gel or tetracycline paste on the clinical parameter of adult periodontitis patients" *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 351-355.
105. Unsal,E., Walsh,T.F., Akkaya,M., "The effect of a single application of subgingival antimicrobial or mechanical therapy on the clinical parameter of juvenil periodontitis" *J Periodontol.*, 66, 1, (1995), 47-51.
106. Van Palenstein Helderma,W.N., "Is antibiotic therapy justified in the treatment of human chronic inflammatory periodontal disease?" *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 932-938.
107. Van Steenberg,T.J.M., Petit,M.D.A., Scholte,L.H.M., Van der Velden.U., de Graaff.J., "Transmission of *Porphyromonas gingivalis* between spouses" *J Clin Periodontol.*, 20, (1993), 340-345.
108. Van Steenberghe,D., Bercy,P., Kohl,J., et al. "Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study" *J Periodontol.*, 64, 7, (1993), 637-644.
109. Van Winkelhoff,A.J., Clement,M., De Graff,J., "Rapid characterization of oral and non-oral pigmented *Bacteroides* species with the ATB anaerobes ID system " *J Clin Microbiol.*, 256, (1988), 1063-1065
110. Van Winkelhoff,A.J., Van Steenberg,T.J.M., De Graff,J., "The role of black-pigmented *Bacteroides* in human oral infections " *J Clin Periodontol.*, 16, (1988), 145-155.
111. Van Winkelhoff,A.J.V., Rams,T.E., Slots,J., "Systemic antibiotic therapy in periodontics" *Periodontology 2000*, 10, (1996), 45-78.
112. Wade,W.G., Moran,J., Morgan,J.R., Newcombe,R., Addy,M., "The effects of antimicrobial acrylic strips on the sungingival microflora in chronic periodontitis" *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 127-134.

113. Waerhaug,J., "Subgingival plaque and loss of attachment in periodontitis as evaluated on extracted teeth" *J Periodontol.*, 48, 3, (1977), 125-130.
114. Walker,C.B., "Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions" *Periodontology 2000*, 10, (1996), 12-28.
115. Williams,R.C., Jeffcoat,M.K., Howell,T.H., et al. "Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles" *J Periodont Res.*, 23, (1988), 166-169.
116. Wolff,L.F., Aepli,D.M., Pihlstrom,B., et al. "Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease" *J Clin Periodontol.*, 20, (1993), 699-706.
117. Yamagami,H., Takamori,A., Sakamoto,T., Okada,H., "Intrapocket chemotherapy in adult periodontitis using a new controlled-release insert containig ofloxacin (PT-01)" *J Periodontol.*, 63, 1, (1992), 2-6.
118. Yeung,F.I.S., Newman,H.N., Addy,M., "Subgingival metronidazole in acrylic resin vs. chlorhexidine irrigation in the control of chronic periodontitis" *J Periodontol.*, 54, 11, (1983), 651-657.
119. Yılmaz,S., Kuru,B., Noyan,Ü., et al. "A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in early onset periodontitis patients" *J M U Dent Fac.*, 2, 2-3, (1996), 500-509.

ÖZGEÇMİŞ

1967 yılı İzmir doğumluyum. İlk öğrenimimi Hakimiyetimilliye İlkokulu'nda, orta eğitimimi İzmir Karataş Lisesi'nde, lise eğitimimi de İzmir Atatürk Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1984 yılında Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'ne girdim. Aynı fakülteden 1989'da mezun olduktan sonra askerlik görevimi yedek subay olarak Erzurum-Oltu'da yaptım. 1991'de Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda bir yıl süreyle gönüllü olarak çalıştıktan sonra 1992'de doktora programına başladım ve 1992 yılından bu yana araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.