



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA MEKANİK
TEDAVİNİN BETA-GLUKAN İLE DESTEKLENMESİNİN KLİNİK,
MİKROBİYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diş Hekimi
NESLİHAN NAL ACAR
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Ülkü NOYAN

İSTANBUL – 2009

BEYAN

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

Tarih

"Ad Soyadı" (İmza)

I. TEŞEKKÜR

Mesleki eğitimimde çok önemli katkıları ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımı olan, doktora eğitimim süresince daima yanımda olduğunu bildiğim ve her konuda yol gösteren sevgili hocam, danışmanım Prof. Dr. Ülkü Noyan'a,

Çalışmalarım sırasında kıymetli fikirlerine başvurduğum, akademik bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, tez izleme komitemin üyesi hocam Prof. Dr. Bahar Kuru'ya,

Engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez izleme komitemin üyesi hocam Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a,

Büyük bir sabırla bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, tezimin her aşamasında olduğu kadar laboratuvar aşamasında da büyük katkısı ve emeği olan hocam Doç. Dr. Leyla Kuru'ya,

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük emek harcayan Prof. Dr. Tanju Kadir'e ve Temel Bilimler personeline,

Mesleki eğitimimde destek ve yardımlarını gördüğüm kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Elvan Efeoğlu, Doç. Dr. Başak Doğan ve Yrd. Doç. Dr. Kemal Naci Köse'ye,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, çok değerli anıları paylaştığımız Periodontoloji Kliniği'ndeki tüm asistan arkadaşlarıma ve personele,

Hayatımın her anında sevgiyle ve gururla isimlerini dile getirdiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve değerli eşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Bu çalışma, **SAĞ-DKR-290906-0191** numaralı proje ile Marmara Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. Teşekkür	ii
II. İçindekiler	iv
III. Kısaltmalar	vi
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Giriş ve Amaç	3
4. Genel Bilgiler	5
4.1. Periodontal Hastalıklar	5
4.2. Başlangıç Periodontal Tedavi	13
4.3. Periodontal Tedavi Sonrası Doku İyileşmesi	14
4.4. İmmünomodülatör Ajanlar	17
4.4.1. Beta-Glukan Kaynakları	19
4.4.2. Beta-Glukan Yapısı	19
4.4.3. Beta-Glukan Reseptörleri	22
4.4.4. Beta-Glukanın Antimikrobiyal Etkinliği	23
4.4.5. Beta-Glukanın Sitokin Profiline Etkisi	26
4.4.6. Beta-Glukanın Yara İyileşmesine Etkisi	28
4.5. Periodontal Tedavide İmmünomodülatör Ajanların Kullanımı	30
5. Gereç ve Yöntem	33
5.1. Hasta Seçimi	33
5.2. Çalışma Grupları	34
5.3. Çalışma Planı	35
5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler	35
5.4.1. Plak İndeks	37
5.4.2. Gingival İndeks	37
5.4.3. Sondalamada Kanama	38
5.4.4. Sondalanabilir Cep Derinliği	38
5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	38

5.5. Klinik İşlemler	38
5.5.1. Başlangıç Periodontal Tedavi	38
5.5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası	39
5.5.3. Mikrobiyolojik Örneklerin Elde Edilmesi	39
5.5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi	41
5.6. Biyokimyasal İşlemler	42
5.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elüsyonu	42
5.6.2. <i>Transforming Growth Factor-β1</i> Analizi	43
5.7. İstatistiksel Değerlendirme	46
6. Bulgular	47
6.1. Demografik Veriler	47
6.2. Klinik Bulgular	50
6.2.1. Plak İndeks	50
6.2.2. Gingival İndeks	52
6.2.3. Sondalamada Kanama	55
6.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği	57
6.2.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	59
6.3. Laboratuvar Bulguları	62
6.3.1. Subgingival Bakteri Oranları	62
6.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi	65
6.3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı T.G.F-β.1 Seviyesi	67
7. Tartışma ve Sonuç	70
8. Kaynaklar	93
9. Ekler	121

III. KISALTMALAR

°C: Derece santigrat

µl: Mikrolitre

A.H.E.: Ağız hijyeni eğitimi

AD: Anlamlı değil

B.P.T.: Başlangıç periodontal tedavi

CFU/ml: Mililitrede koloni oluşturma birimi

COX-1: Siklooksijenaz-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

D.D.D.: Düşük doz doksisisiklin

D.O.S.: Dişeti oluğu sıvısı

dk: Dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELISA: *Enzyme linked immunosorbent assay*

FDA: *Food and Drug Administration*

G.İ.: Gingival indeks

GRAS: *Generally regarded as safe*

HCL: Hidroklorik asit

HEPES: *4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid*

I.L.: İnterlökin

K.A.S.: Klinik ataşman seviyesi

K.P.: Kronik periodontitis

kg: Kilogram

LPS: Lipopolisakkarit

M.D.P.: Mikrobiyal dental plak

M.M.P.: Matriks metalloproteinaz

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

N: Normal

NaOH: Sodyum Hidroksit

ng/ml: Nanogram/mililitre
nm: Nanometre
NSAI: Non steroid antienflamatuvar
P.İ.: Plak indeks
PBS: *Phosphate buffered saline*
pg/ml: Pikogram/mililitre
pH: *Power of hydrogen*
R.A.S.: Rölatif ataşman seviyesi
rpm: *Revolutions per minute*
S.C.D.: Sondalanabilir cep derinliği
S.K.: Sondalamada kanama
S.R.P.: Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi
sn: Saniye
SPSS: *Statistical package for the social sciences*
Ss: Standart sapma
T.F.: Total flora
T.G.F- α : *Transforming growth factor-alfa*
T.G.F- β : *Transforming growth factor-beta*
Th 1/2: T *helper* 1/2
 β -glukan: Beta-glukan

1. ÖZET

Çalışmamızda kronik periodontitisli (K.P.) hastalarda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (S.R.P.) ve yardımcı olarak sistemik beta-glukan (β -glukan) kullanımının klinik parametreler, mikroflora ve doku iyileşmesi üzerindeki etkileri incelendi. Her yarım çenede sondalanabilir cep derinliği (S.C.D.) ≥ 5 mm ve gingival indeks (G.İ.) ≥ 2 olan en az 3 adet tek köklü diş bulunan 20 K.P.'li hasta 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba S.R.P., 2. gruba S.R.P. + β -glukan uygulandı. Sıfırıncı ve 91. günlerde plak indeks (P.İ.), G.İ., sondalamada kanama (S.K.), S.C.D., rölatif ataşman seviyesi (R.A.S.) ölçüldü. S.C.D. ≥ 5 mm ve G.İ. ≥ 2 olan tek köklü dişlerden 0., 14., ve 91. günde dişeti oluşu sıvısı (D.O.S.) örnekleri elde edildi. Yine benzer bölgelerden 0. ve 91. günde subgingival mikrobiyolojik örnekler elde edilerek kültür yöntemiyle incelendi. Periodontal açıdan sağlıklı 10 bireyden de D.O.S. örnekleri elde edildi. D.O.S. *transforming growth factor-beta1* (T.G.F- β .1) seviyesi biyokimyasal yöntemle araştırıldı. Tedavi sonrasında her iki grupta da tüm klinik indekslerde ve mikrobiyolojik değerlerde anlamlı değişimler gözlenirken, D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesindeki değişim sadece 2. grupta anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Tüm parametrelerde gruplar arasında farklılık görülmedi ($p > 0.05$). Elde edilen bulgular, K.P.'li hastalarda β -glukan kullanımının S.R.P.'ye ilave bir etkisinin olmadığını gösterdi. Ancak 2. grupta D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesindeki artışın anlamlı olması, kullanılan sistemik β -glukanın doku iyileşme potansiyelini arttırabileceği fikrini destekler niteliktedir.

Anahtar Sözcükler: Beta-glukan, dişeti oluşu sıvısı, diş yüzeyi temizliği, kronik periodontitis, T.G.F-beta1.

2. SUMMARY

Evaluation of Beta-glucan Usage Adjunctive to Initial Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis Patients

This study investigated the effects of scaling and root planing (S.R.P.) with and without adjunctive use of beta-glucan (β -glucan) on clinical, microbiological and biochemical parameters in patients with chronic periodontitis (C.P.). A total of 20 C.P. patients having probing pocket depth (P.P.D.) ≥ 5 mm, gingival index (G.I.) ≥ 2 in at least 3 single rooted teeth at each quadrant were divided into 2 groups: the first group received S.R.P., and the second group received S.R.P. + β -glucan. Plaque index (P.I.), G.I., P.P.D., relative attachment level (R.A.L.) were measured at 0. and 91. days. Gingival crevicular fluid (G.C.F.) samples were collected from selected periodontal sites of patients at 0., 14., 91. days and from healthy sites of 10 periodontally healthy individuals. Subgingival microbial samples were collected at 0. and 91. days and evaluated by culture method. T.G.F- β .1 levels in G.C.F were investigated by biochemical methods. Clinical and microbiological evaluation revealed statistically significant improvements in all clinical parameters of both groups. Changes in G.C.F. T.G.F- β .1 levels were significantly different only in group 2 ($p < 0.05$). Intergroup comparisons did not reveal any significant difference ($p > 0.05$). Our results indicate that adjunctive β -glucan usage did not provide any additional effect to S.R.P alone in C.P. patients, but the significance in the increase of G.C.F. T.G.F- β .1 level supported the view that β -glucan may augment periodontal healing potential.

Key words: Beta-glucan, chronic periodontitis, dental scaling, gingival crevicular fluid, T.G.F-beta1.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelindeki popülasyonun yaklaşık üçte birinde görülen periodontal hastalıklar, alveol kemiğini de içeren periodontal dokuların kaybıyla karakterize spesifik enfeksiyonlardır. Periodontal hastalığın patogenezi hala kesin ve net olarak anlaşılmadığı halde, enfeksiyöz bir hastalık olduğu ve mikrobiyal saldırıya karşı oluşan konak immün ve iltihabi cevabının doku yıkımını yönlendirdiği bilinmektedir (192). Periodontal hastalığın tedavisinde, bu görüşe dayanarak, antimikrobiyal tedavi ve konak modülasyonu olmak üzere iki farklı terapötik strateji oluşturulmuştur. Hastalığın primer etiyolojik faktörünün mikrobiyal dental plak (M.D.P.) içindeki bakteri ve ürünleri olduğu düşünülerek, tedavide plaktaki periodontal patojen bakterilerin sayısını azaltmaya yönelik mekanik ve kimyasal yaklaşımlar kullanılmıştır (187). Günümüzde hastalığın ilerlemesinde konak immün ve iltihabi mediyatörlerinin rolünün daha iyi anlaşılmasıyla, periodontal tedaviye destek olarak konak cevabını düzenleyen ajanların kullanılması üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Proteolitik enzimlerin, proenflamatuvar mediyatörlerin ve osteoklast aktivitesinin engellenmesi ve bloke edilmesi bu araştırmaların odağını oluşturmuş, klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir (42, 47, 97, 119, 126, 148, 155, 184, 203, 207, 216, 226, 261, 263, 276, 279).

Konak cevabını etkileyen bu immünofarmakolojik ajanlardan bazıları, makrofaj, nötrofil ve doğal katil hücrelerin sayılarını, fonksiyonel aktivitelerini ve etkileşmelerini düzenleyebilmektedirler. Bu sebeple immünomodülatör olarak tanımlanan bu ajanlar, çok çeşitli bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar ile neoplastik durumları non-spesifik olarak modifiye edebilmektedirler (218, 271). Enfeksiyon tedavisinde antibiyotiğe dirençli türlerin sayısının giderek artması da, klasik antibiyotik tedavilerinin yanı sıra alternatif antienfektif ajanlar geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur (238).

Son yıllarda ilgiyle araştırılan bir immünomodülatör ajan olan beta-glukan (β -glukan), beslenme desteği olarak kullanılan, günümüze kadar hiçbir yan etki ve

toksisitesi bildirilmemiş olan, polisakkarit lif yapısında doğal bir maddedir. β -glukan, makrofaj ve nötrofilleri spesifik reseptörler yoluyla aktive etmekte ve böylece bakteriyel patojenlerin fagositozunu arttırmaktadır (1, 23, 124, 135, 159, 194, 201, 218, 271, 280, 287). Bu temelden yola çıkılarak β -glukan ile immün yanıtın daha etkin hale getirilebileceği, aynı zamanda antimikrobiyal etkisi de bildirildiği için (18, 32, 77, 159, 185) zorunlu anaerop bakterilerin sayısının azaltılabileceği, böylece β -glukan ile hem konak cevabı hem de etken mikroorganizmaların hedeflenebileceği fikri ortaya çıkmıştır. Ayrıca β -glukanın yara iyileşmesinin kalitesini arttırarak hızlandırdığı bildirilmektedir (33, 35, 65, 74, 81, 204, 295). *Transforming growth factor-beta1* (T.G.F- β .1), dişeti iltihabının çözülmesinde en önemli yere sahip olan mediyatördür. Dişeti oluğu sıvısı (D.O.S.) T.G.F- β .1 seviyesi üzerine yapılan çeşitli araştırmalar, D.O.S. T.G.F- β .1'in yara iyileşmesinde hücrel aktivitenin belirlenmesinde prognostik bir *marker* olabileceğini, doku tamiri ve yapım olaylarının hücrel boyutta incelenmesinde yardımcı bir mediyatör olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (41, 119, 149). Bu nedenle çalışmamızda kronik periodontitisli (K.P.) hastaların periodontal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, doku iyileşmesinde hücrel aktiviteyi gösteren T.G.F- β .1 seviyesi D.O.S.'da araştırıldı.

Literatür incelendiğinde β -glukanın periodontal tedavideki yeri ile ilgili yapılmış herhangi bir insan çalışmasının bulunmadığı, sadece 1 adet hayvan çalışması olduğu görülmektedir. Bu çalışmada β -glukanın periodontal kemik yıkımını azalttığı ve bu sonucun β -glukan ile gerçekleşen makrofaj aktivasyonu ile immün cevaptaki değişimin ortaya çıkmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (28). Bu nedenle, sunulan çalışmada K.P.'li hastalarda başlangıç periodontal tedaviye (B.P.T.) destek olarak β -glukan kullanımının etkilerini klinik olarak araştırmak, mikrobiyal flora üzerinde meydana getirdiği değişimleri belirlemek ve dokunun iyileşme sürecindeki etkilerini D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesini inceleyerek değerlendirmek amaçlandı. Günümüze kadar, B.P.T.'ye ek olarak β -glukan kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması, bu çalışmanın konuyla ilgili literatüre yapacağı desteği kuvvetlendirmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizma türleri ve bunlara karşı gelişen konak cevabı tarafından oluşturulan; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelen periodontal dokuların yıkımı ile karakterize enfeksiyonlardır (192). Bu enfeksiyonlarda primer olarak rol oynadığı düşünülen M.D.P. (121) içindeki bazı patojen mikroorganizmaların, hastalık oluşumunda en önemli rollerden birini üstlendikleri kabul edilmiştir. Bu patojenler *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Eikenella corrodens* gibi gram (-) mikroorganizmalardır (86, 121, 146, 231, 232, 253).

Periodontal hastalıklarda hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti plaktaki patojen mikroorganizmalara bağlı olduğu kadar, konağa ve bakterilerin konakla olan direkt ve indirekt ilişkisine de bağlıdır (161, 207). M.D.P. ve ürünlerine karşı gelişen iltihabi ve immün cevap, dişeti ve çevre dokuları lokal mikrobiyal atağa karşı korur, mikroorganizmaların dişetine yayılmasını ve doku içine girmesini önler. Ancak bu konak cevabı aşırı olduğunda lokal doku yıkımlarına da yol açabilmektedir (105, 143, 207). Bu nedenle periodontal hastalıkların tedavisinde etken mikroorganizmaların mekanik olarak ortadan kaldırılmasının yanı sıra, konak cevabının kontrolü de büyük önem taşımaktadır (207, 211, 220). Konak cevabının değerlendirilebilmesi ve hastalıkta görülen yıkımla ilişkilendirilebilmesi için bakteri-konak ilişkilerinin ve doku yıkımını başlatan süreçlerin bilinmesi gerekmektedir (145).

Periodontal hastalıklarda meydana gelen konak cevabı şöyle özetlenebilir (91, 144):

1. İltihabi Cevap

- A. Hücresel iltihabi cevap (nötrofil, monosit/makrofaj)
- B. İltihabi mediyatörler (araşidonik asit metabolitleri)
- C. Proenflamatuvar sitokinler

2. İmmün Cevap

- A. Hücresel immün cevap
 - T lenfositler
- B. Hümmoral immün cevap
 - B lenfositler ve plazma hücreleri
 - Antikorlar
 - Kompleman sistemi.

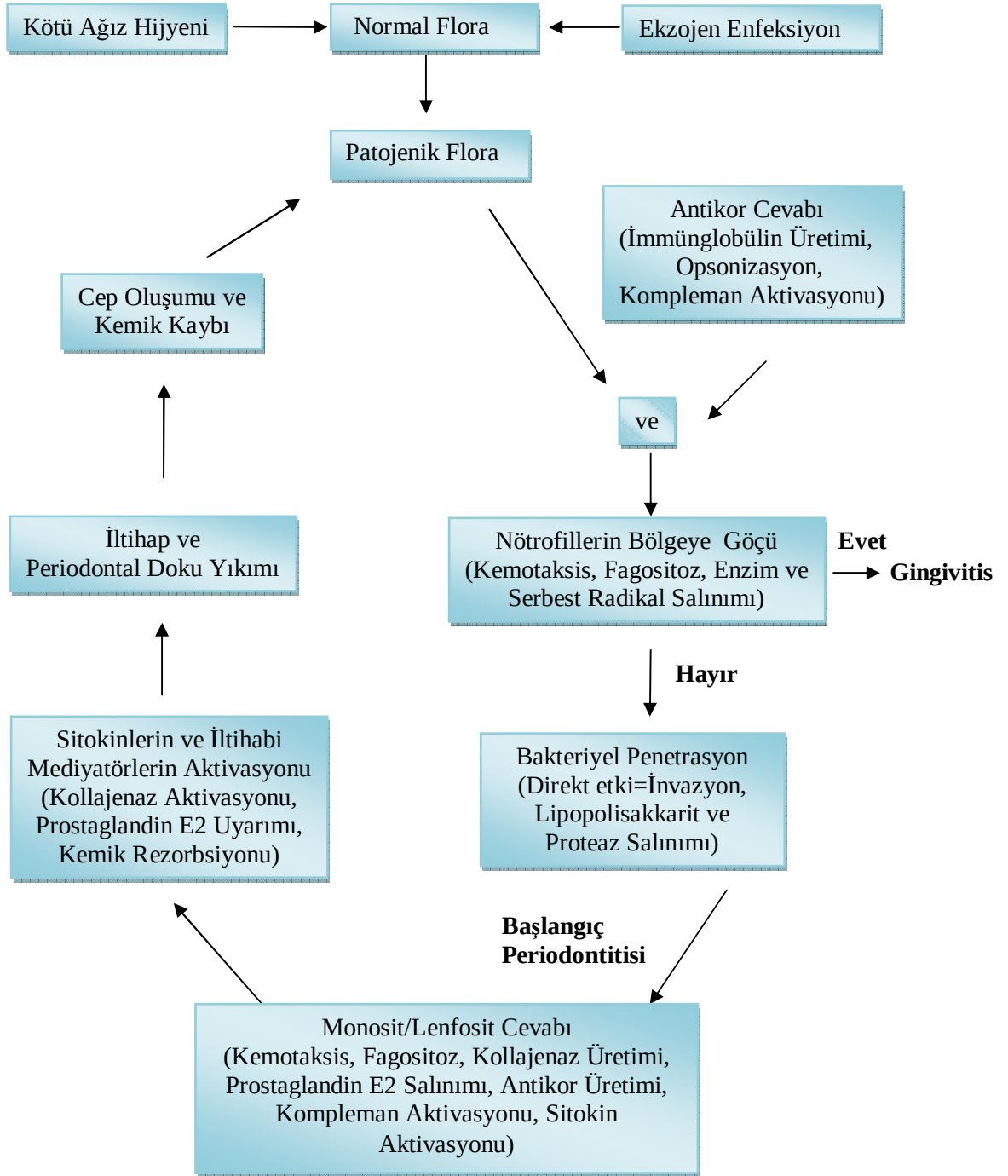
Kronik enfeksiyöz karaktere sahip periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan periodontal patojenler ve bu patojenlerin ürettiği toksin, enzim gibi maddeler, doğal ve adaptif konak savunmasını aktive etmektedir. Patojen mikroorganizmalara karşı ilk savunma yanıtı serum faktörleri tarafından verilir. Eğer serum elemanları mikroorganizmaları kontrol etmede yetersiz kalırlarsa, konak savunması, damar geçirgenliğinin artması ve iltihabi hücreleri doku içine hareket ettiren kemotaktik uyarının gelişmesi şeklinde devam eder. Bu evrede periodontal enfeksiyon bölgesine nötrofiller göç eder. Nötrofiller, bakteri ve ürünlerini fagositoz, enzim ve serbest radikal salınımı yolu ile ortadan kaldırabilirlerse hastalık gingivitisle sınırlı kalır.

Nötrofillerin dolaşımdaki yaşam süreleri yaklaşık 12 saattir. Dişeti oluğuna doğru yönelerek mikroorganizmaları kontrol eden ilk hücresel savunma hattını oluştururlar. Bu fonksiyonlarını aşağıdaki yolları izleyerek gerçekleştirirler; önce damar endotelinin lümenine yapışırlar (marjinasyon), daha sonra endotel hücrelerinin arasından geçerek damar dışına çıkıp doku içine girerler (diapedez), uyarının geldiği bölgeye göç ederler (kemotaksis), karşılaştığı yabancı ajana tutunurlar (aderens) ve

onu fagosite ederek içerdikleri enzimlerle sindirirler (fagositoz). Nötrofiller bu işlevlerini periodontal lezyonda, dişeti oluğunda, bağlantı epitelinde veya epitelin tam apikalinde gerçekleştirirler (11).

Nötrofiller başarısız olduklarında bölgeye monositler gelmektedir. Dolaşımı terk eden monositler doku içine girdiklerinde makrofaj adını alırlar. Tek çekirdekli bu hücrelerin yaşam süreleri 40 gündür. Nötrofiller savunmanın ilk hattını oluştururken, makrofajlar daha dirençli ve uzun süreli savunma hattını meydana getirirler. Makrofajlar artıkları, hasarlı hücreleri, ölü ve ölmekte olan nötrofilleri fagosite ederek ortamdan uzaklaştırırlar. Bu işlev konak doku için yaşamsal önem taşır, çünkü nötrofiller degranüle olduklarında kontrolsüz bir şekilde çeşitli proteazları salarak doku yıkımına sebep olmaktadır (11, 84). Ayrıca makrofajlar antijeni ya tümüyle sindirir ve T.G.F- β gibi sitokinlerle onarım işleminin sinyalini verir veya kısmen sindirilmiş antijeni lenfositlere sunarlar. Bu noktada kronik periodontal iltihap yani periodontal hastalık meydana gelir. Aynı zamanda kollajenaz, kompleman faktörleri ve sitokin gibi maddelerin salgılanması çeşitli doku yıkım mekanizmalarını aktive ederek ataşman ve alveol kemiği kaybına yol açar. Bu karmaşık basamaklar periodontal hastalık patogeneğinde birbirleriyle ilişkili ve devamlı olarak gerçekleşmektedir (105, 177, 197) (Şekil 4.1).

T.G.F., embriyogenez, iltihap, immün cevabın düzenlenmesi, hücrelerin yapışma ve göçü, ekstrasellüler matriks oluşumu, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi pek çok olayda rol oynayan polipeptid büyüme faktörleri ailesidir (229). Bu büyüme faktörlerinin biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri aynıdır, bunlardan en önemlisi bağ dokusu oluşumunda rol oynayan farklı hücre tiplerini uyarabilme yeteneğidir (254). T.G.F.'ün iyi karakterize edilmiş iki tipi bulunmaktadır; bunlar T.G.F- α ve T.G.F- β 'dir. T.G.F- α tek zincirli bir polipeptid iken; T.G.F- β iki aminoasit zincirine sahip dimerik bir polipeptittir (101).



Şekil 4.1.: Periodontal hastalık patogenezi (192).

T.G.F- β , 25 kilodalton ağırlığında, çok fonksiyonlu bir büyüme faktörüdür ve pek çok doku tarafından sentezlenebilir, fakat ana kaynağı kemik ve trombositlerdir (26). Dişeti iltihabının çözülmesinde ve yara iyileşmesinin başlamasında çok önemli role sahip olan T.G.F- β (236, 283), makrofajları aktive etmekte, fibroblast göç ve çoğalmasını uyararak (45, 176, 190), kollajen başta olmak üzere ekstrasellüler matriks moleküllerinin üretimini sağlamakta (48, 176, 248), osteoblastları kemik yapımı için uyarmaktadır (71, 73, 298). Ekstrasellüler matriks üretimini arttırdığı için fibrozisin artmasına neden olur (45, 64). Diğer bir etkisi de epitelyal hücre çoğalmasını baskılamasıdır (43, 138, 170), bu özelliği periodontal rejenerasyon için de önemli bir avantajdır.

T.G.F- β 'nın 5 izoformu vardır, bunlardan β .1, β .2 ve β .3 memeli dokularında bulunurken, insan dokularında bulunan en yaygın izoformu T.G.F- β .1'dir (254). T.G.F- β .1 yara iyileşmesinin erken dönemlerinde, aktive olmuş makrofaj ve nötrofiller tarafından salgılanmaktadır (129), dişeti ve periodontal ligament hücreleri üzerinde kemotaktik ve mitojenik etkisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (8, 202, 205). Bunlara ilave olarak T.G.F- β .1 çeşitli hücre tiplerini uyararak ekstrasellüler matriks moleküllerinin sentezini arttırmaktadır (48, 53, 176). Wrana ve ark (290), T.G.F- β .1'in dişeti fibroblastlarının matriks sentezini 1 ng/ml konsantrasyonda 1.7 kat arttırdığını göstermiştir. T.G.F- β .1'in ekstrasellüler matriks moleküllerinin özellikle kollajenin sentezini arttırması bazı patolojik durumlarda da önem kazanmaktadır. Herediter gingival fibromatozis, yoğun kollajen fibril birikimi ile ortaya çıkan ve dişetinin büyümesiyle karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Bazı çalışmalar ekstrasellüler matriksin sentezinin arttığından bahsetmekteyse de, hastalığın gelişimindeki biyokimyasal mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Martelli-Junior ve ark. (174), herediter gingival fibromatozisin karakterize özelliği olan, dişetinde kollajen ve ekstrasellüler matriks birikiminin artışından yola çıkarak 2003 yılında yaptıkları çalışmada; normal dişeti ve herediter gingival fibromatozis fibroblastlarını incelemişlerdir. Herediter gingival fibromatozis fibroblastlarında tip I kollajen birikiminin daha fazla olduğunu, sonuç olarak, T.G.F- β .1 artışının herediter gingival fibromatozisli hastalarda fibroblastların sentezini ve dolayısıyla ekstrasellüler matriks birikimini arttırdığını bildirmişlerdir.

Ayrıca Kuru ve ark. (152), fenitoine bağıli dişeti büyümesi olan bölgelerde, olmayan bölgeler ile kontrol grubuna göre daha yüksek D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesiyle karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

Hem periodontitis gibi patolojik hem de fizyolojik durumlarda kollajen matriksin düzenlenmesinde önemli etkilere sahip olan T.G.F- β .1'in (275), matriks metalloproteinazların (M.M.P.) yani doku yıkımında görevli kollajenazların (82, 196) düzenlenmesinde de etkisi vardır, prokollajenaz salınımını engelleyerek kollajenaz üretimini baskılamaktadır (176). Çeşitli *in-vitro* çalışmalar, T.G.F- β .1 uygulamasının M.M.P-1, -2, -8, -9, -13 gibi bazı M.M.P.'lerin sentezini azalttığını göstermektedir (174, 198, 226, 274). Ayrıca bu büyüme faktörü, metalloproteinazların doku inhibitörlerinin üretimini de arttırmaktadır (87, 195).

Sadece M.M.P. dengesinin kurulmasında değil, iltihabın sınırlandırılıp çözülmesinde de (244) anahtar role sahip olan bu büyüme faktörünün hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar etkileri bulunmaktadır (278). Antienflamatuvar etkileri hücresele, hümoreal cevabı ve bazı proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılaması yoluyla ortaya çıkmaktadır (51). Proenflamatuvar etkisi ise nötrofil, monosit, mast hücreleri ve lenfositler için kemotaktik ajan olarak rol oynamasına bağılıdır (264).

Gingivitis ve periodontitisli hastaların dişeti ve D.O.S. örneklerinde T.G.F- β .1 seviyelerini değerlendiren bir çalışmada, ayrıca *beagle* köpeklerinde de deneysel periodontitis oluşturularak serum ve D.O.S. örneklerinde T.G.F- β .1 miktarı araştırılmıştır. Köpeklerde ligatürle oluşturulan periodontitis modelinde gingivitisten periodontitise geçişin insanlara göre daha hızlı olması nedeniyle köpekler de dahil edilmiştir. Böylece hastalığın ilerlemesi ile T.G.F- β .1 seviyesi arasındaki ilişkiyi kurabilmenin mümkün olduğunu belirtilmiştir. Derin periodontal cebe sahip bölgelerden alınan dişeti ve D.O.S. örneklerinde önemli miktarda yüksek konsantrasyonda T.G.F- β .1 tespit edilmiştir. Araştırmacılar orta şiddetteki hastalıkta D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesinin arttığını, daha ileri şiddetteki hastalıkta ise azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca *beagle* köpeklerinde oluşturulan deneysel periodontitis

modelinde hastalığın ilerlemesiyle birlikte serumda T.G.F- β .1 seviyesinin düştüğünü bildirmişler, bu büyüme faktörünün periodontal hastalık patogenezi ve teşhisinde önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır (229).

T.G.F- β 'nın hücre çoğalması ve farklılaşması üzerindeki etkileri, bu büyüme faktörünün yara iyileşmesi, doku *remodeling*'i ve rejenerasyonda büyük yere sahip olduğunu göstermektedir (239). T.G.F- β .1, iltihabi süreçlerin düzenlenmesinde çok önemli görevler üstlenir, ayrıca sert ve yumuşak dokuların yara iyileşmesindeki hücresel süreçlerde de etkindir (270). Yönlendirilmiş doku rejenerasyonundan sonra, dişeti ve periodontal ligament dokularıyla karşılaştırıldığında, rejenere olan periodontal dokularda T.G.F- β reseptörlerinin arttığı görülmüştür (199). Periodontal hastalığın ilerleme hızının durakladığı dönemler ile iyileşme dönemlerinde, T.G.F- β .1 kollajen matriks yıkımını baskılayarak yıkıcı ve onarıcı faktörler arasında bir denge kurulmasına katkıda bulunmaktadır. Mikrobiyal faktörler var olduğu sürece yapım ve yıkım arasında bir denge oluşacaktır. Aktif hastalık döneminde bu denge, akut iltihap yönüne kayacaktır. Mikrobiyal faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla ise iltihap çözülecek ve doku tamiri gerçekleşecektir (244). Bu sitokinin üretim ve salınımının sadece periodontal hasarlı bölgelerde değil sağlıklı bölgelerde de gerçekleşmesi, doku bütünlüğünün korunmasında da rol oynadığını göstermektedir (41, 244).

Steinsvoll ve ark. (244), 1999 yılında yayınladıkları çalışmada, 11 kronik marjinal periodontitisli ve 7 sağlıklı olmak üzere 18 hastadan aldıkları dişeti örneklerini T.G.F- β .1 varlığı açısından immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. İltihaplı dişeti dokusunun sağlıklı dişetine göre 100 kat daha fazla T.G.F- β .1 (+) hücre içerdiğini ve bu hücrelerin % 34-35'inin nötrofil, % 21-29'unun makrofaj, % 2-3'ünün T hücresi, % 3-9'unun B hücresi ve % 7-10'unun mast hücresi olduğunu bildirmişlerdir. Bu büyüme faktörünün iltihaplı dişetindeki artışının, K.P.'li hastaların yıkıcı iltihabi cevaplarını dengelemek amacıyla meydana gelmiş olabileceği sonucuna varmışlardır.

Cornelini ve ark. (66), 10 adet sağlıklı keratinize mukozadan, 10 adet başarısız implantın etrafındaki peri-implantitisli mukozadan aldıkları 20 biyopsi örneğini

immünohistokimyasal yöntemle değerlendirerek, epitelde ve kan damarlarında T.G.F- β .1 salınımlarını incelemişlerdir. Sağlıklı mukoza ile başarısız implant etrafındaki mukozanın epitel ve kan damarlarındaki T.G.F- β .1 salınımı anlamlı derecede farklı bulmuşlar, peri-implantitisli mukozanın doku örneklerinin çoğunda T.G.F- β .1 (+) hücre sayısının sağlıklıya göre daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Sonuçta, T.G.F- β .1'in doku tamirinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir.

Stein ve ark. (242), D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesinin K.P.'li sigara içen ve içmeyen bireylerde farklı olup olmadığını incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, B.P.T. öncesinde, 1 ve 2. haftalarda D.O.S. örneklerini toplayarak *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Başlangıçta, sigara içen hastalarda D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunun içmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. B.P.T. sonrasında ise, D.O.S. hacmindeki düşüşün sigara içenlerde, içmeyenlere göre daha az miktarda olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, sigara içen hastaların klinik olarak fibrotik dişeti görüntülerinin sebebinin D.O.S. T.G.F- β .1 artışı olabileceği ve sigara içen K.P.'li bireylerde başlangıç tedavisine cevabın değiştiği sonucuna varmışlardır.

Gürkan ve ark. (119), B.P.T.'ye destek olarak uygulanan düşük doz doksisisiklinin (D.D.D.), klinik parametreler ve D.O.S. T.G.F- β .1 seviyelerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarına, 35 K.P.'li ve 11 sağlıklı bireyi dahil etmişlerdir. K.P.'li hastalar iki gruba ayrılmış, 1. gruba B.P.T.'ye destek olarak 3 ay boyunca D.D.D., diğer gruba ise B.P.T. ve plasebo uygulanmıştır. B.P.T. seansları 4 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere gerçekleştirilmiştir. Başlangıçta, 3. ve 6. aylarda klinik ölçümler tekrarlanmış, aynı dönemlerde hastalardan D.O.S. örnekleri alınmıştır. Çalışmanın sonucunda sağlıklı grupta, diğer iki gruba göre daha yüksek D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesi görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi sonrasında D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu her iki grupta da 3. ayda artmıştır, fakat bu artış D.D.D. grubunda diğer gruba göre daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar, B.P.T. ve destek olarak D.D.D. kullanımının 3 ay sonra D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesini arttırdığını, mikrobiyal faktörler uzaklaştırıldıktan sonra sitokin

seviyesinde gözlenen bu artışın periodonsiyumun restorasyonunu gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve konvansiyonel flep operasyonu sonrasında D.O.S. T.G.F- β .1 miktarındaki değişimleri değerlendirmek amacıyla Kuru ve ark. (149), 2004 yılında yaptıkları çalışmalarına 27 hastayı dahil etmişlerdir. On altı hastada yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniği kullanılmış, 11 hastada ise klasik flep operasyonu uygulanmıştır. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu grubunda başlangıçta ve operasyon sonrası 2, 4, 6, 7, 12 ve 26. haftalarda, klasik flep operasyonu grubunda ise başlangıçta ve 1, 6, 12 ve 26. haftalarda hastalardan D.O.S. örnekleri toplanmış, ELISA ile D.O.S.'daki T.G.F- β .1 seviyeleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, T.G.F- β .1'in periodontal operasyon sonrasında D.O.S.'da arttığını ve bu büyüme faktörünün seviyesindeki değişimlerin periodontal tamir ve rejenerasyonu değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmalarda görüldüğü gibi, periodontal hastalık patogenezinde ve iltihabi yara iyileşmesinde anahtar role sahip olan T.G.F- β .1'in varlığının ve miktarının, dokuların iyileşmesi ve tamiri ile ilgili süreçlerde fikir verebileceği tahmin edilmektedir. Bu bilgilerin ışığında T.G.F- β .1, periodonsiyumda meydana gelen iltihapsal süreçlerde ve yara iyileşme aktivitesinin belirlenmesinde bir *marker* gibi düşünülerek incelenmekte ve değerlendirilmektedir.

4.2. Başlangıç Periodontal Tedavi

Periodontal tedavide başarılı olabilmek için, doğru bir tedavi planının belirlenmesi ve bu planın eksiksiz bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Periodontal dokulardaki yıkımı durdurmak amacıyla uygulanan klasik periodontitis tedavileri; cep içerisindeki patojen mikroorganizmaların seviyesini azaltmaya yönelik mekanik işlemlerle, plak kontrolü, oklüzal uyumlama ve periodontal cerrahi ile sağlıklı bir ağız ortamının sağlanması ve düzenli aralıklarla kontrollerin yapılarak mevcut durumun korunmasıdır (15, 44, 63, 137, 146). Periodontal tedavinin amacı, iltihabın ortadan kaldırılması, periodontal floranın sağlıklı hale döndürülmesi,

periodonsiyumda oluşan yıkımın yeniden yapılandırılması ve hastalığın tekrarının önlenmesidir.

B.P.T. ile diş üzerindeki supra ve subgingival plak ve diştaşları mekanik olarak uzaklaştırılır, plak birikimine sebep olan lokal etiyolojik faktörler ortadan kaldırılır, mikrobiyal yük azaltılır (59), ayrıca hastaya optimum ağız hijyenini sağlaması için gereken bilgiler verilir.

İleri periodontitisli hastaların subgingival mikroflorasında gram (-) zorunlu anaerobik çomak ve spiroketlerin baskın olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (9, 162, 165, 253). B.P.T.'de uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi (S.R.P.) gibi mekanik işlemler ile subgingival mikroorganizmaların miktarında azalma olduğu; ayrıca subgingival plak içeriğinin hastalıkla ilişkilendirilen gram (-) zorunlu anaerob mikroorganizmalardan, sağlıklı dokuların florası olan gram (+) fakültatif bakterilerin çoğunlukta olduğu bir ortama dönüştüğu bilinmektedir (84, 146, 164, 213, 224). Floradaki bu değişimlerin kliniğe yansımaları ise cep derinliği ve sondalamada kanama (S.K.) gibi parametrelerin azalması ve klinik ataşman kazancıdır (273).

4.3. Periodontal Tedavi Sonrası Doku İyileşmesi

Periodontal tedavi, periodonsiyumu onarmayı ve estetik, fonksiyon ve sağlık bakımından korumayı amaçlar. M.D.P. ve yan ürünleri, yatkınlığı olan bir bireyde kronik periodontal hastalığın primer etiyolojik ajanıdır. Sonuç olarak periodontal tedavi, M.D.P. ve diştaşı gibi etiyolojik ajanların ortadan kaldırılmasıyla başlar, böylece periodontal dokulara iyileşmeleri için izin verilir (282). İyileşmenin temel prensipleri ve meydana gelen hücresel ve moleküler olaylar tüm yara tiplerinde temelde benzerdir, ancak birtakım farklılıklar da bulunmaktadır.

Deri veya mukozada oluşturulan ensizyonal bir yaranın iyileşmesinde gerçekteşen olaylar basit bir düzen içerisinde. Süreç, hücrelerin bölgeye göçü ile birlikte başlar, hasarlı doku ve mikrobiyal hücreler ortadan kaldırılır, daha sonra yeni

bir ekstrasellüler matriks oluşumu ve olgunlaşması ile sona erer. Bu matriks yara kenarlarını birleştirerek, dokuların fonksiyonel streslere karşı koyması için gereken direnci ortaya çıkarır. Yüzeysel olarak, epitel hücreleri yara kenarlarından göç ederek olgunlaşan pıhtıyı hızla kaplarlar. Olgunlaşmasını tamamlamış dokuda, bu yeni epitel, koruyucu bir bariyer haline gelecektir (282).

Farklı tedavi modellerine karşı farklı cevaplar oluşmakta ve periodontal tedavi sonrası iyileşme cevabında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Eğer tedavi B.P.T. ise, sonrasında iyileşmenin uzun bağlantı epiteli ile olduğu (43), insan (100, 243) ve hayvan (189, 209, 240) çalışmalarında gösterilmiştir. Tedavi sonucu oluşan kanama, kalan diştaşı parçacıklarını ve M.D.P.'ın büyük kısmını yıkayarak uzaklaştırır. Kanama durduğunda, D.O.S. akışı devam edecek ve birkaç saat içinde dokulara tutunamayan bakteriler bölgeden uzaklaştırılmış olacaktır (89). Subgingival debridman sonrasında, cep epitelinin bir kısmı bölgede kalabilir, bu artıklar daha sonra bağlantı epitelinin yeniden oluşmasında rol alacaktır. Yeni bağlantı epitelinin oluşumu yaklaşık 2 hafta içerisinde tamamlanır, ama cebin yumuşak doku duvarındaki granülasyon dokusunun tamamıyla kollajen dokuyla yer değiştirmesi biraz daha zaman alabilmektedir. İdeal iyileşme, supragingival plak temizliği yeterli seviyedeysse sağlanabilir. Supragingival plak birikimine izin verilirse, dişeti kenarında yeniden iltihabi cevap ortaya çıkacak ve iyileşme gecikecektir (277). B.P.T. sonucunda cep derinliğinde azalma görülmektedir. Bu azalmanın 2 sebebi bulunmaktadır, birincisi dişeti çekilmesi, diğeri ise ataşman kazancıdır. Dokuda iltihabın çözülmesini takiben dokunun rengi ve kıvamının değişmesi, sıkılaşması beklenir, ödemin ortadan kalkmasıyla beraber S.K.'da azalma ve dişeti kenarında çekilme meydana gelir. Tedavi sonrasında periodontal ceplerin iyileşmesini inceleyen bir çalışmada, cep derinliğinde ilk 1 haftadaki azalmanın dişeti çekilmesine, 3 hafta sonundaki azalmanın ise ataşman kazancına bağlı olduğu belirtilmiştir (209).

Periodontal tedavi sonucunda periodontal defektte meydana gelen yara iyileşmesi ise, deri veya mukozanın iyileşmesinden çok daha karmaşık bir süreçtir. Eğer tedavi modeli flep operasyonu ise, uygulama sonunda flep, hem dişeti bağ

dokusu ve alveolar proses gibi vaskülarize bir yara kenarına, hem de avasküler, kalsifiye ve sert kök yüzeyine oturacaktır. Durumu zorlaştıran başka bir faktör ise dişin transgingival pozisyonudur. Periodontal defektlerin iyileşmesi için, bağ dokusunun olgunlaşması, alveol kemiği ve sementin kısmi rejenerasyonu ve epitelin köke ulaşmadan engellenmesi fikrine dayanan yönlendirilmiş doku rejenerasyonu teknikleri geliştirilmiştir (188).

Sonuç olarak yara iyileşmesinin temel olayları her türlü doku iyileşmesinde birbirine benzerdir. Travmatik yara oluşumu kapiller hasara ve kanamaya neden olur, bunun sonucunda da kan pıhtısı meydana gelir. Pıhtının 2 fonksiyonu vardır, dokuları geçici olarak korumakta ve hücre göçü için geçici bir matriks görevi görmektedir (61). Pıhtı oluşumunu erken dönem iltihap takip eder. Saatler içerisinde başlıca nötrofil ve monositler olmak üzere iltihabi hücreler pıhtıya toplanırlar. Bu hücreler ortamdaki bakteri ve ölü dokuları uzaklaştırır ve ortama enzim ve ürünlerini bırakırlar. Üç gün içinde makrofajlar ortama göç ederek granülasyon dokusu oluşumunu başlatırlar (61, 284). Makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblastların ve endotelial hücrelerin çoğalmalarını ve yara bölgesine hareketini sağlarlar. Hücreden zengin hale gelen granülasyon dokusu daha sonra olgunlaşma sürecine girer. Geçici ekstrasellüler matriksin değişiminden sorumlu olan fibroblastlar, kollajenden zengin yeni bir matriks üretmeye başlarlar (12).

Tedavi sonrası iyileşme süreci karmaşık bir döngüdür, çünkü ortamda M.D.P.'in oluşturduğu zararlı bir mikroflora vardır, lokal pH ve sıcaklık değişimleri oluşur, ayrıca ortamda kalsifiye, avasküler bir doku olan kök yüzeyi bulunmaktadır. Epitel ve bağ dokusundaki hücrelerin uyumlu çalışması ve bu hücrelerin birbiriyle ve çevresiyle etkileşimleri iyileşmeyi etkilemektedir (112).

Hücrelerin aktivasyonunu, çoğalmalarını ve göçünü düzenledikleri bilinen büyüme faktörlerinin sağlıklı bir periodontal ligamentin yeniden oluşturulmasında görev aldıkları düşünülmektedir (257). Bu büyüme faktörleri; *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor*, *basic fibroblast growth factor*, T.G.F- α ve β gibi mediyatörlerdir. Eğer makrofaj ve nötrofil aktivasyonu sağlanabilirse, bu

hücrelerin T.G.F- β .1 salınımlarının artarak periodontal doku sağlığının elde edilmesinde yardımcı rol alabileceği ve alternatif tedavi yöntemleri ortaya çıkmasını sağlayabileceği düşünülmektedir. Makrofaj aktivasyonu yaparak immün sistem üzerinde etki gösteren bazı maddeler ile konak cevabının değiştirilerek periodontal tedaviye destek olunabileceği fikri doğmuştur.

4.4. İmmünomodülatör Ajanlar

B.P.T. tek başına bir tedavi yöntemi olduğu gibi, ileri periodontal tedavilerin de ilk basamağını ve temelini oluşturur. Bununla beraber S.R.P.'nin etkinliği, ileri dönemdeki periodontitisli hastalarda cep derinliğinin fazla olması, bakterilerin hızlı artışı ve derin dokulara girebilmeleri gibi mikrobiyal nedenlerin yanında, buna karşı gelişen konak cevabının yıkıcı etkisi sebebiyle de sınırlı kalabilmekte ve tedavi başarı oranı düşebilmektedir. Bu gibi nedenlerle son yıllarda periodontal tedavide S.R.P.'ye destek olarak antimikrobiyal tedavi yaklaşımlarının yanı sıra konak cevabını değiştirmeye yönelik yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır (42, 47, 56, 97, 109, 110, 119, 126, 148, 155, 184, 203, 207, 216, 220, 226, 263, 276, 279). Periodontal tedavide konak cevabıyla ilgili özellikle 3 ana grup ajan üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bunlar, antiproteinazlar, antiinflamatuvarlar ve *bone-sparing* ajanlar olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Antiproteinazlar: Antiproteinaz olarak nitelendirilen ajanlar, M.M.P. adı verilen protein yapıdaki enzimlerin çalışmasını engellemektedirler. M.M.P.'ler, ekstrasellüler matriksin *remodelling*'inden sorumlu, kollajenaz adı da verilen büyük ve önemli bir enzim grubudur (22). Tetrasiklinlerin antikollajenaz etkinliği ilk kez 1985 yılında tanımlanmış (108), daha sonra tetrasiklinler konak doku modülasyonu yapan ajanlar olarak periodontal tedaviye katılmışlardır. Bu grupta özellikle doksisisiklin en etkili ve tercih edilen tetrasiklin olarak öne çıkmaktadır. Özellikle doksisisiklinin direnç gelişimine neden olmayan, subantimikrobiyal olarak değerlendirilen, uzun dönem kullanılması gereken düşük dozu, son yıllarda gittikçe yaygınlaşan bir formudur. Ancak 3-9 ay kadar sürebilen uzun dönem kullanım gerektirmesi, hasta uyumu açısından önemli bir dezavantaj olarak görülmektedir.

Non steroidal antienflamatuvar ajanlar (NSAI): Oluşan doku hasarı veya uyarı sonrası, hücrelerin membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınmaktadır. Araşidonik asit, siklooksijenaz ve lipoksijenaz adı verilen iki farklı yolla oluşabilmektedir. Siklooksijenaz yolu enzimleri, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki tiptir. Siklooksijenaz yolunun ortaya çıkardığı ürünler genel adıyla prostanoidler olarak tanımlanır. Prostaglandin E₂ gibi bazı prostanoidlerin periodontal doku yıkımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (191). NSAI ilaçlar, COX-1 veya COX-2 inhibisyonu yoluyla prostanoid oluşumunu engellemektedirler. Flurbiprofen, meklofenamat, meloksikam, ibuprofen, ketorolak, naproksen, nimesulid ve aspirin bu grup ajanlara dahil ilaçlardır. Ancak bu gruptaki ajanların hemen hepsinin özellikle de COX-1 inhibisyonu yapan ajanların ciddi gastrointestinal yan etkilere ve renal toksisiteye yol açması, pek çok hastada kullanımlarını sınırlandırmaktadır (125).

Bone-sparing ajanlar: Konak doku modülasyonunda başka bir saha, alveol kemiği rezorpsiyonunu önleyen, *bone-sparing* ajanlar olarak tanımlanan bisfosfonatlardır. Bisfosfonatlar kemiğin hidroksiapatit kristallerine tutunup, çeşitli mekanizmalarla rezorpsiyonu engellerler (216). Bu grupta yer alan alendronat ve risedronat üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır (155, 215). Fakat son yıllarda bisfosfonatların uzun dönem kullanımının çene kemiğinde osteonekroza yol açabileceği bildirilmiştir (219).

Beta-Glukan: Periodontal tedavideki yerleri çeşitli klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla netleştirilmeye çalışılan, çeşitli dezavantajları bulunan ama uzun dönemde ümit vadeden tüm bu ajanların yanında; henüz konak doku modülasyonu yapan periodontal ajanlar kategorisine girmemiş olan, ancak son yıllarda tıp literatüründe önemli etki ve özellikleri nedeniyle çok ilgi gören ve araştırılan bir başka immünomodülatör ajan da β -glukandır. β -glukan, beslenme desteği olarak kullanılan, günümüze kadar hiçbir yan etki ve toksisitesi bildirilmemiş olan hatta, *Food and Drug Administration* (FDA) tarafından GRAS (genel olarak güvenli kabul edilen) kategorisinde değerlendirilen (FDA *Specifications* 184.1983), polisakkarit lif yapısında doğal bir maddedir (28). Bu madde memeli hücrelerinde bulunmamakta, omurgalı ve omurgasızların immün sistemleri tarafından tanınmaktadır (36, 37, 289).

β -glukanların hem hayvan modelleri hem de insan hücre kültüründe doğal bağışıklık mekanizmalarını uyardığı (93, 94), enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (13, 14, 34, 287).

4.4.1. Beta-Glukan Kaynakları

Glukanların immünomodülatör etkilerinin, lökosit fonksiyonlarını aktive etme yeteneklerinden kaynaklandığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (1, 124, 201, 280), ancak tam biyolojik etkileri konusunda hala biraz karmaşa söz konusudur. Bu karmaşa; kaynağı, moleküler yapısı ve saflığı gibi β -glukanın biyolojik aktivitesini etkilediği belirtilen parametrelerin farklı olduğu, farklı β -glukan çeşitlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır (24) (Tablo 4.1).

β -glukan, yulaf, arpa ve deniz yosunu gibi bitkiler tarafından üretildiği gibi, bazı patojen mikroorganizmaların (*Pneumocystis carini*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Grifola frondosa*) hücre duvarı yapısında da bulunabilmektedir (4, 38, 85, 178). Ancak farklı kaynaklardan elde edilen β -glukanlar yapılarında da farklılık gösterir, kimyasal yapıdaki farklılıklar da aktiviteyi etkilemektedir (96, 132, 160, 193).

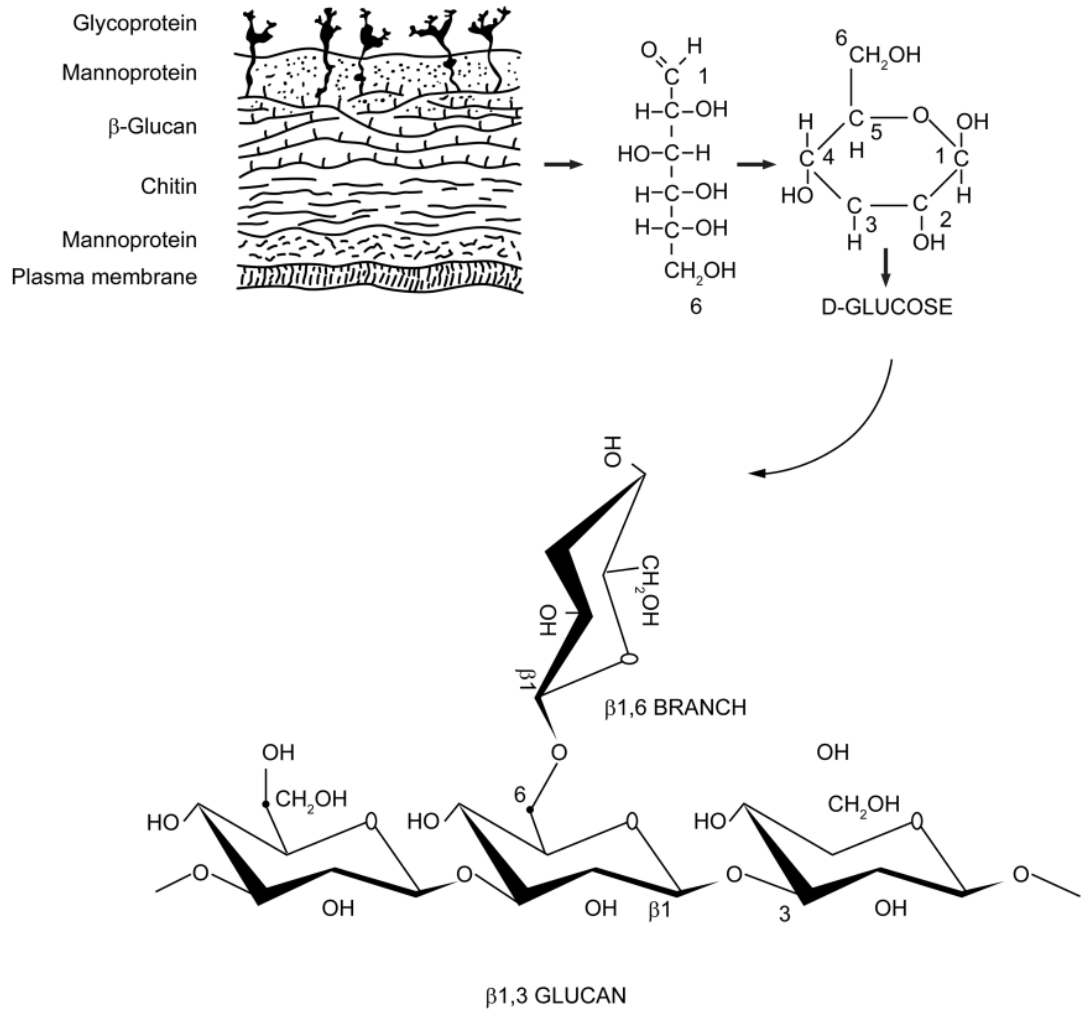
4.4.2. Beta-Glukan Yapısı

Maya ve mantar hücrelerinde, hücreye şekil veren ve büyüme ile hücre bölünmesi esnasında organizmanın bütünlüğünü sağlayan önemli bir yapı hücre duvarıdır. Hücre duvarının esas içeriği polisakkarit ve glikoproteindir, polisakkarit yapıyı ise, mannoz polimerleri (mannoproteinler), glikoz polimerleri (β -glukan) ve *N-asetilglikozamin* polimerleri (kitin) olmak üzere 3 ana polisakkarit grubu oluşturmaktadır (3). Hücre duvarının toplam içeriğinin % 29-64'ü β -glukan, % 31'i mannan, % 13'ü protein, % 9'u lipid, % 1-2'lik kısmı ise kitinden oluşmaktadır (99).

Tablo 4.1. Glukanların kimyasal çeşitliliği (124).

Glukan	Kaynak	Ana Komponent
Lentinan	<i>Lentinus edodes</i>	6 dallı (1,3) β -glukan
Sonifilan (SPG)	<i>Schizophyllum commune</i>	<i>Soluble</i> 6 dallı (1,3) β -glukan, her 3 ana zincirde bir yan dal
Grifolan (GRN)	<i>Grifola frondosa</i>	6 dallı (1,3) β -glukan, her 3 ana zincirde bir yan dal
Zymosan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(1,3) β -glukan, (1,6) β -glukan, mannan ve kitin içeren ham hücre duvarı ekstresi
Maya β -glukan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Ham 6 dallı (1,3) β -glukan
SSG	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	6 dallı (1,3) β -glukan, her 2 ana zincirde 1 yan dal
Laminarin	<i>Laminoria digitata</i>	(1,3) β -glukan, (1,6) β -glukan
Paramylon	<i>Euglena gracilis</i>	(1,3) β -glukan
OX-CA	<i>Candida albicans</i>	Uzun (1,6) β -glukan segmentli partikül (1,3) β -glukan
CSBG	<i>Candida albicans</i>	Uzun (1,6) β -glukan segmentli <i>Soluble</i> (1,3) β -glukan
SCG	<i>Sparassis crispa</i>	<i>Soluble</i> 6 dallı (1,3) β -glukan her 3 ana zincirde bir yan dal

Besin desteği olarak kullanılan β -glukan, ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) hücre duvarından elde edilmektedir. Ekmek mayası hücre duvarında, polisakkaritin yapısal bir görevi varken, mannoproteinler daha çok bir dolgu maddesi gibidir ve hücre duvarının geçirgenliği için önemlidir (72).



Şekil 4.2. β -glukanın kimyasal yapısı (50).

Glukanlar, çeşitli dağılım ve uzunlukta β (1,6) bağlı yan zincirleri taşıyan, β (1,3) bağlı β -D-glucopyranosyl omurgasını içeren glikoz ünitelerinden oluşmaktadır (37) (Şekil 4.2). Bu glikoz polimerleri, dallanmamış β (1,3) bağlı iskelet ya da β (1,3) bağlı iskelet ve β (1,6) bağlı dalları şeklinde var olabilir (95, 167). Büyük molekül ağırlıklı ya da partikülat glukanlar (Zymosan) lökositleri direkt aktive etmekte, onların fagositik, sitotoksik ve antimikrobiyal aktivitelerini uyarmaktadırlar. Orta ağırlıktaki glukanlar (glukan fosfat), *in vivo* ortamda biyolojik olarak aktiftir, ancak hücresel etkileri tam açık değildir. Çok kısa β -glukanlar ise (laminarin) genelde inaktif olarak düşünülmektedir (36).

4.4.3. Beta-Glukan Reseptörleri

Glukanlar biyolojik etkilerini makrofaj, nötrofil ve doğal katil hücreler üzerindeki membran reseptörleri aracılığıyla göstermektedirler. β -glukan reseptörleri ilk kez Czop ve Austen tarafından 1985 yılında monositlerin yüzeyinde tanımlanmıştır (68). Bugüne kadar tanımlanmış olan 4 adet β -glukan reseptörü vardır. Bunlar;

- Kompleman reseptör 3
- Lactosylceramide*
- Scavenger receptors*
- Dectin-1* olarak isimlendirilmektedir (288, 292).

Kompleman reseptör 3, heterodimerik bir transmembran glikoproteinidir. Nötrofil, monosit ve doğal katil hücrelerinde yüksek miktarda, daha az olarak da makrofajlarda bulunur (259).

Lactosylceramide, birçok hücrenin plazma membranında bulunan bir glikolipittir. β -glukanın bu reseptör ile ilişkisi sonucu nötrofillerin antimikrobiyal fonksiyonunun arttığı, ancak mekanizmanın tam olarak bilinmediği belirtilmiştir (297).

Dectin-1, ilk kez Brown ve Gordon tarafından tanımlanmıştır (39). $\beta(1,3)$ ve/veya $\beta(1,6)$ glukan bağı içeren karbonhidratları tanımaktadır. Monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerinde bulunur, daha az miktarda da dendritik hücreler ile T hücrelerinde bulunur (255).

Normal insan dermal fibroblastlarında glukan için reseptör varlığını araştıran bir çalışmada, fibroblastlar üzerinde en az 2 adet glukan bağlanma bölgesi olduğu bildirilmektedir. Böylece glukanın, sadece immün sistem hücrelerinin değil, insan dermal fibroblastlarının da fonksiyonel aktivitesini modüle edebildiği belirtilmiştir (147).

β -glukanın makrofaj ve nötrofilleri bu spesifik reseptörler yoluyla aktive ettiği, böylece mikroorganizmaların fagositozunu arttırdığı ve bu yolla antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta, antibakteriyel, antifungal ve antiviral etki gösterdiği bildirilmektedir (14, 18, 23, 28, 32, 75, 77, 78, 135, 140, 141, 154, 159, 185, 194, 218, 223, 271, 285, 286, 287). Ayrıca, bakteri ve parazitlerin oluşturduğu enfeksiyonların yanında bazı tümörlere karşı da direnci arttırdığı (76, 79, 180) ve yara iyileşmesini uyardığı belirtilmiştir (33, 35, 65, 74, 81, 204, 295).

4.4.4. Beta-Glukanın Antimikrobiyal Etkinliği

β -glukanın nötrofil ve makrofajların sayılarını ve fagositik kapasitelerini arttırması, antimikrobiyal kapasitesi olduğunu da göstermektedir. Bu etkisi ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda, fare ve sıçanlarda oluşturulan enfeksiyon modellerinde β -glukanın antibakteriyel etkinliği değerlendirmiştir (18, 32, 77, 159, 185).

Bu konuda yapılan ilk çalışmada Di Luzio ve ark. (77), çözülebilir ve partikülat formda olmak üzere iki β -glukan formunu ayrı ayrı gruplara intravenöz olarak vermişlerdir. Her iki formun da *Staphylococcus aureus* ile enfekte olan farelerde hayatta kalma oranını arttırdığı, ancak partikülat formda ortaya çıkan hepatosplenomegali ve granuloma oluşumunun çözülebilir formda gözlenmediği, çözülebilir formda β -glukanın antistafilokokkal aktiviteyi uyardığı sonucuna varmışlardır.

Antibiyotik ve makrofaj aktivatörünün beraber kullanımda sinerjik çalıştığı düşünülmektedir. Bunu gösteren çalışmalardan bir tanesi sıçanlarda yapılan bir deneysel peritonitis çalışmasıdır. Ampisilin ve glukanın beraber kullanıldığı kombinasyon grubunda hayatta kalma oranı % 100 iken, sadece glukan verilen grupta % 30, sadece ampisilin verilen grupta % 65, kontrol grubunda ise % 20 olarak belirtilmiştir (154). Peritonitisli farelerde subterapötik doz gentamisin ile intraperitoneal glukan kombine edildiğinde hayatta kalma oranı % 56 iken, sadece antibiyotik % 0, sadece glukan ise % 9 hayatta kalma oranı vermiştir (32).

Glukanın antifungal etkisi de üzerinde önemle durulan özelliklerdendir. *S. cerevisiae*'den elde edilen glukanın yapısının *C. albicans*'dakine benzediği bilinmektedir. Kronik generalize kandida enfeksiyonlu farelere günlük oral glukan verilmesi, alveolar ve dalak makrofajlarının kandidasidal aktivitesini arttırmıştır. Sadece *C. albicans*'a bağlı sistemik enfeksiyona karşı direnç yükselmekle kalmamış, hayvanların böbreklerinde artmış olan *S. aureus* gelişimi de azaltılmıştır. Glukanın aynı zamanda antifungal ilaç Amfoterisin B ile de sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir (185).

Kernodle ve ark. (141), cerrahi sonrası enfeksiyöz komplikasyonları engellemek amacıyla profilaktik antibiyotik kullanımının bakteriyel direnç gelişimine yol açması nedeniyle, farklı alternatif arayışına girmişler ve glukanın profilaktik antienfektif aktivitesini değerlendirmek üzere çalışma planlamışlardır. *Guinea* domuzlarında, metisiline dirençli *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* bakterileri kas içine enjekte edilmiş, bu enjeksiyondan bir gün önce, aynı gün ve bir gün sonra intravenöz olarak glukan verilmiştir. Daha sonra apse oluşumuna bakılarak yapılan değerlendirme sonucunda, glukanın stafilokokkal apse oluşum riskini azalttığı ve cerrahi sonrası enfeksiyöz komplikasyona karşı yeni bir profilaksi ajanı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bedirli ve ark. (18), 60 erkek *Wistar* sıçanında 2003 yılında yaptıkları çalışmada, önce deneysel peritonitis meydana getirmişler, daha sonra da ileokolik anastomoz oluşturmuşlardır. Hayvanları üç gruba ayırmışlar, ilk gruba 1 ml serum, 2. gruba intramüsküler β -glukan, 3. gruba da β -glukan sonrasında β -glukanaz vermişlerdir. Oluşan adezyon ve intraabdominal apselere göre yapılan değerlendirme sonucunda, β -glukan ile tedavi edilen sıçanlarda daha düşük adezyon skorları elde etmişler, β -glukanın adezyon sıklığını azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Glukanın antiviral etkisi hakkında bilgiler daha kısıtlıdır. Jung ve ark. (135), *S. cerevisiae*'den elde edilen β -glukanın *swine influenza virus*'ün sebep olduğu pnömoni üzerindeki antiviral etkisini araştırmışlardır. *Swine influenza virus* enfeksiyonunun neden olduğu mikroskopik akciğer lezyonlarının, daha önce β -glukan

verilmiş olan domuzlardaki lezyonlardan çok daha şiddetli olduğunu ve domuzların akciğerlerindeki *swine influenza virus* nükleik asit sayılarının, daha önce β -glukan verilen domuzlara oranla daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca daha önce β -glukan verilmiş olan domuzların bronkoalveolar sıvılarında diğerlerine oranla daha yüksek konsantrasyonda interferon- γ ve nitrik oksit seviyesine rastladıklarını bildirmişlerdir.

Glukanla tedavi edilen viral hepatitli farelerde karaciğer patolojisinde azalma, minimal plazma enzim değişimleri ve tedavi olmayan gruba göre hayatta kalma oranında artış gözlenmiştir (286).

Leblanc ve ark. (159), sistemik β -glukan tedavisinin, nötrofillerin iltihap bölgesine göçünü artırarak antimikrobiyal fonksiyonu uyaracağı hipotezi üzerine araştırma yapmışlardır. Farelerde akut enflamasyon modeli oluşturarak nötrofillerin bütün hareketlerini değerlendirmişler ve β -glukanın dolaşımdaki nötrofillerin kemotaktik kapasitesini etkileyerek antimikrobiyal konak cevabını arttırdığı sonucuna varmışlardır.

β -glukanın antimikrobiyal etkinliği ile ilgili yapılan insan çalışmalarının sayısı daha azdır. Genelde hastalarda büyük cerrahi girişim sonrası postoperatif enfeksiyon oranını düşürmede rol alabileceği fikriyle çalışmalar planlanmıştır. Böyle planlanan çift kör plasebo kontrollü bir çalışma, yüksek risk grubunda, major abdominal operasyon geçiren 34 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda β -glukan kullanan hastalarda postoperatif enfeksiyon oranı, intravenöz antibiyotik gereksinimi ve sonrasında gereken yoğun bakım sürecinde azalma gözlenmiştir (14). Yine Dellinger ve ark. (75), cerrahi girişim öncesi verilen β -glukanın, yüksek riskli gastrointestinal operasyonlar sonrasında ciddi postoperatif enfeksiyon ve ölüm oranını % 39 azalttığını bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda β -glukanın *S. aureus* (78), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium leprae* gibi bakteriler ile *C. albicans* (285), *P. carinii*, *Leishmania donovani* gibi mantar ve parazitlerle, *Influenza virus* (135) gibi

mikroorganizmalarla ve gram (-) bakterilerden elde edilen lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu (28, 223) sonucu oluşan enfeksiyonlarda hastalığın seyrini değiştirdiği belirtilmektedir.

4.4.5. Beta-Glukanın Sitokin Profiline Etkisi

Sitokin, hücreden hücreye mesaj taşıyan lokal hormon olarak tanımlanır. Sitokinler iltihap ve yara iyileşmesinde düzenleyici ve yönlendirici olarak görev alan en önemli moleküllerdendir. Fonksiyonlarına, üretildikleri yere ve hücre tipine göre çeşitli alt gruplara ayrılırlar. Bunlar interlökinler (I.L.), büyüme faktörleri, kemokinler ve interferonlardır (21, 192).

Sitokinler genel olarak 2 ana gruba ayrılırlar:

- Katabolik iltihabi sitokinler
- Anabolik reperatif sitokinler

Katabolik iltihabi mediyatör ve/veya anabolik büyüme faktörü salınımına yol açan monositik cevap, büyük oranda T hücre cevabıyla düzenlenir. Erken antijen sunumu ve T hücre gelişimi, T *helper* 1 (Th1) ve T *helper* 2 (Th2) olmak üzere 2 tip T *helper* hücresi tarafından yapılır. Th1 ve Th2 farklı tipte sitokinler salgırlar (192). Periodontal hastalıklar aktif ve pasif dönemler halinde seyretmektedirler. Stabil bir lezyondaki baskın hücre tipinin T lenfositleri, ilerleyen aktif bir lezyonda ise B lenfositleri olduğu kabul edilmektedir (162, 171). Hastalığın pasif olduğu dönemde Th1 sitokinleri rol alırken, aktifleşme halinde Th2 sitokinleri görev almaktadır (225). Periodontitisli bireylerin dişeti dokularında Th2 sitokinlerinde (I.L.-4, -5, -13) bir artış söz konusudur (262, 293). Yine bu bireylerden elde edilen periferik kan hücrelerinin, *in vitro* olarak periodontal patojenlere karşı daha çok Th2 sitokini salgıladığı gösterilmiştir (16, 281). Enfeksiyona karşı gelişen immün cevap, Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki dengeye bağlıdır. Th1/Th2 arasındaki oranın azalması, zayıf bir Th1 sitokin cevabını gösterir ve bu da periodontal patojen bakteri kolonizasyonunu arttırabilir (16, 28, 30, 103, 104, 225, 281). Bu yüzden, periodontal hastalıklı bireylerde immün cevap, Th2 baskın bir immüniteye eğilim gösteriyor; makrofaj

aktivasyonu ve Th1 baskın hale geçen immün cevap da, periodontal hastalıkta gözlenen doku yıkımını baskılayabilir (28, 225). β -glukan bir Th1 sitokini olan interferon- γ üretimini uyarmakta, Th2 cevabı stimüle eden I.L-4'ü ise baskılamakta (131), diğer yandan Th2'ye bağımlı immünglobülin G1 antikör dengesini, Th1'e bağımlı immünglobülin G2 antikora çevirmektedir (247).

Breivik ve ark. (28), 2005 yılında yaptıkları çalışmada, *S. cerevisiae*'den elde edilen β -(1,3)/(1,6)-glukanın ligatürle oluşturulmuş periodontitisin ilerlemesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Otuz adet *Wistar* sıçanında yapılan çalışmada, ligatürle periodontitis oluşturulmuş ve bu işlemten 14 gün önce bir gruba içme suyu içine karıştırılmış suda çözülebilir β -glukan verilmeye başlanmıştır. İşlemden 35 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilerek dijital radyografiler alınmış, ayrıca hayvanlara *E. coli* LPS'i enjekte edilerek serumda Th1 sitokinleri olan, I.L-10 ve T.G.F- β .1 seviyesindeki değişim incelenmiştir. Bu modelde oral yoldan verilen β -glukanın periodontal kemik yıkımını azalttığı, LPS'e karşı ise serumda I.L-10 ve T.G.F- β .1 seviyesinin yükseldiği sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar bu sonucun, β -glukan ile gerçekleşen makrofaj aktivasyonu ile Th1 baskın bir immün cevap ortaya çıkmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

β -glukan, LPS ile uyarılan monosit ve lenfositlerden tümör nekroz faktör- α salgılanmasını baskılayarak (238), LPS'e karşı oluşan immün cevabı değiştirmektedir. β -glukana karşı oluşan immün cevabın, LPS'e karşı oluşandan farklı olduğu; β -glukanın primer olarak makrofajların (134), LPS'in ise nötrofillerin (258) çoğalmasını ve aktivasyonunu uyardığı bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş ileri periodontitisli bireylerden elde edilen dişeti dokularında, gingivitisli bireylerin dokularına kıyasla, makrofajların çoğalma ve aktivasyonunda bir yetersizlik söz konusudur (52). Bu sebeple β -glukanın makrofajları aktive etme yeteneği, periodontal tedavi açısından önemli görünmektedir.

Periodontal hastalıkta, subgingival dental plaktaki patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu kontrol edecek bir immün cevabın eksikliği, hastalık gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynuyor olabilir (29, 30). Bu nedenle periodontal

araştırmalardaki amaçlardan bir tanesi de, koruyucu immun cevabı uyaracak ve böylece periodontal patojenlerin gelişimini engelleyecek, iyi tolere edilebilen bir madde ortaya koymak olmalıdır. Böylece, Th1 sitokin cevabını uyardığı ileri sürülen β -glukan kullanımıyla, periodontal hastalıktaki yıkımın durdurulmasına yardımcı olunabileceği fikri doğmuştur (28).

4.4.6. Beta-Glukanın Yara İyileşmesine Etkisi

Yara iyileşmesi süreçlerinde makrofajların önemi göz önüne alındığında, β -glukan ile artan makrofaj fonksiyonunun yara iyileşmesini olumlu etkileyeceği düşünülerek bu yönde bazı çalışmalar yapılmıştır (33, 35, 65, 74, 81, 140, 204, 295).

Browder ve ark. (33), *Sprague-Dawley* sıçanlarında yaptıkları çalışmada 3 farklı tedavi yöntemi öncesi ve sonrasında dorsal ensizyon yapmışlardır. Bu tedaviler 0.5 ml intravenöz serum uygulaması, 20 mg intravenöz glukan uygulaması ve 20 mg topikal glukan uygulaması şeklindedir. İntravenöz uygulamalar ensizyondan 24 saat önce ve sonra yapılmıştır. Ensizyondan sonra 4. ve 7. günde gerilme direnci, intravenöz ve topikal glukan grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar artan makrofaj fonksiyonunun erken yara gerilme direncini yükselttiği sonucuna ulaşmışlardır.

Bağırsak anastomozlarının iyileşmesinde artmış makrofaj fonksiyonunun etkilerini değerlendiren bir çalışmada, *Sprague-Dawley* sıçanlarında laparotomi ve jejunostomi operasyonları yapılmış, girişimden 24 saat önce ve sonra, bir gruba intravenöz glukan, diğer gruba da % 5'lik dekstrozu uygulanmıştır. Üçüncü günde bilgisayarlı tensiyometre ile yapılan ölçümlerde glukanla tedavi edilen grupta gerilme direncinin daha fazla olduğu gözlenmiş, artan makrofaj fonksiyonunun bağırsak anastomozlarının erken gerilme direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (65).

Farelerde 1997 yılında, kolon anastomozu ve tam kalınlık deri ensizyonu olmak üzere 2 tip iyileşme modelinde glukan fosfatın etkinliğini araştıran bir çalışma

gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarına işlemden 24 saat önce, intravenöz β -glukan fosfat uygulanmış, işlem sonrası da tekrar edilmiştir. Kontrol grubuna ise intravenöz olarak dekstroz ve su uygulanmıştır. Gerilme direnci ve hidroksiprolin içeriği 3. günde incelendiğinde, deri modelinde glukan fosfat tedavisinin gerilme direncinin % 42, hidroksiprolin içeriğinin de % 23.5 oranında; kolon modelinde ise glukan fosfat grubunda gerilme direncinin % 34, hidroksiprolin içeriğinin ise % 7 oranında arttığını gözlemlemişlerdir. Glukan fosfat ile makrofaj modülasyonunun deneysel kolon ve deri yaralarında gerilme direncini arttırdığı, ayrıca glukan fosfat tedavisi ile yara gerilme direnci ve kollajen biyosentezi arasında pozitif bir ilişki bulunduğu sonucuna varmışlardır (204).

Delatte ve ark. (74), ağrıyı azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı ve daha iyi bir skar görüntüsü oluşturduğu belirtilen β -glukan kollajen matriksi, 43 pediatrik hastada kısmi kalınlıklı yanıklarda yara örtücü olarak kullanmışlardır. Otuz dört hastanın analjezik ihtiyacının minimal seviyede olduğu, bu matriksin yara bakımını kolaylaştırarak ağrıyı azalttığı ve estetik açıdan başarılı iyileştiği sonucuna varmışlardır.

Dinç ve ark. (81), uzun dönem kortikosteroid kullanımı sonucu yara iyileşmesi bozulan farelerde glukanın etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Doksan iki adet *Sprague-Dawley* sıçanı, 1. grup kontrol, 2. grup β -glukan, 3. grup steroid, 4. grup ise steroid + β -glukan olarak ayrılmıştır. Üçüncü ve 4. gruplara 14 gün boyunca intramüsküler olarak metilprednizolon, 2. ve 4. gruplara işlem öncesi 7 gün boyunca oral yoldan β -glukan verilmiştir. On dört gün sonunda kolon anastomozu gerçekleştirilmiş ve 3. günde hidroksiprolin içeriği ve patlama basıncı ile ilgili değerlendirilmeler yapılmıştır. Sonuç olarak fare modelinde, uzun dönem kortikosteroid kullanımı sonucu bozulan anastamotik yara iyileşmesinde, oral yoldan β -glukan kullanımının yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.

4.5. Periodontal Tedavide İmmünomodülatör Ajanların Kullanımı

Konak dokunun verdiği iltihabi ve immün cevabın öneminin anlaşılmasıyla birlikte, periodontal tedavide immünomodülatör etki gösteren antiproteinaz, NSAI ve *bone-sparing* ajanların S.R.P.'ye yardımcı olarak kullanımları üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır (42, 47, 119, 126, 148, 155, 207, 261, 263, 276).

Caton ve ark. (47), 2000 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında, immün sistem modülasyonu yapan bir ajan olan D.D.D.'in S.R.P.'ye ilave kullanımındaki etkisini değerlendirmişlerdir. Yüz doksan K.P.'li hastayı 2 gruba ayırarak ilk gruba S.R.P. + D.D.D, diğer gruba ise S.R.P. + plasebo uygulamışlardır. S.R.P. sonrasında ilaç kullanımı 9 ay devam etmiş, klinik değerlendirmeler ise başlangıç ve tedavi sonrası 3, 6, ve 9. aylarda yapılmıştır. Tedavi sonrasında tüm klinik parametrelerde D.D.D. grubundaki azalma miktarları, diğer gruba göre anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar, S.R.P.'ye destek olarak D.D.D. kullanımının, tek başına uygulanan S.R.P.'den daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

B.P.T.'ye destek olarak NSAI ajanların incelendiği plasebo kontrollü araştırmalardan bir tanesinde araştırmacılar, 22 K.P.'li hastada B.P.T.'ye destek olarak meloksikam kullanımının etkinliğini değerlendirmişler, başlangıçta ve ilaç alımının 10. gününde klinik parametreler ile D.O.S. örneklerini elde etmişlerdir. D.O.S. M.M.P-8 seviyesini ELISA yöntemiyle incelemişler, yapılan değerlendirmede klinik parametre ve D.O.S. M.M.P-8 seviyesinde tedavi sonrasında anlamlı düşüş görmüşlerdir. Gruplar arasındaki farka bakıldığında, meloksikam grubunun D.O.S. M.M.P-8 seviyesinin plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, bunun da meloksikamın etkisi nedeniyle gerçekleştiği, klinik parametrelerde ise anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (42).

Vardar ve ark. (276), nimesulid ve naproksenin S.R.P.'ye destek olarak kullanımının klinik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirmişlerdir. Klinik ölçümler ile dişeti örneklerini başlangıçta, 10. gün ve 3. ayda elde eden araştırmacılar, dişetindeki prostaglandin E₂ ve F_{2α} miktarını incelemişlerdir. Tedavinin 3. ayında

klirik parametrelerde tüm gruplarda anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir. Naproksen grubunda dişetindeki prostaglandin E_2 seviyesinde anlamlı düşüş görülürken, naproksen ve nimesulid grubunda dişetindeki prostaglandin $F_{2\alpha}$ seviyesi düşüş göstermiştir. Sonuç olarak, nimesulidin S.R.P.'yi takiben ilk haftada, dişetinde prostaglandin E_2 seviyesi üzerine ilave inhibitör etkiye neden olabileceğ belirtilmiştir.

Lane ve ark. (155), bir bisfosfonat olan risedronatın S.R.P.'ye ilave kullanımındaki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. K.P.'li hastaları S.R.P. uygulayarak risedronat ve plasebo gruplarına ayırmışlar, başlangıçta, 6. ve 12. ayda klinik parametreleri ölçerek fraktal analiz ve dijital substraksiyon radyografisiyle periodontal kemik kütlesini değerlendirmişlerdir. Sonuçta, 6. ve 12. aylarda bisfosfonatın klinik parametrelerde plasebo grubuna göre anlamlı fark ortaya koyduğunu, ancak periodontal kemik kütlesinde bir farklılık oluşmadığını bildirmişlerdir.

Gürkan ve ark.'nın (119) alışmasında, 35 K.P.'li bireyde mekanik tedaviye destek olarak D.D.D. kullanımı değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, S.R.P.'ye ek olarak D.D.D. kullanımının klinikte ilave bir fark ortaya koymadığını, ancak D.D.D.'in T.G.F- β .1 seviyesini anlamlı oranda arttırmasının, tetrasiklinlerin bağ dokusu yıkımını engellemelerinde yeni bir mekanizmayı işaret ettiğini gsterebileceğni belirtmişlerdir.

Periodontal hastalığın tedavisi ile ilgili klinik ve laboratuvar çalışmaları devam ettikçe, konak doku modülasyonunda yeni ve alternatif terapötik ajanların kullanımı üzerindeki ilgi de devam edecektir. β -glukan ile yapılan çalışmalar sonucunda görülmektedir ki, immünomodülatör ajan β -glukanın etkisiyle artan makrofaj fonksiyonu, yara iyileşmesinde son derece önemli rol oynamakta, iyileşmeyi hızlandırmanın yanında kalitesini de arttırarak olumlu geleişme sağlamaktadır. β -glukan ile aktive olan makrofaj ve nötrofillerin T.G.F- β .1 salınımlarının artabileceğ, bunun da periodontal doku sağlığının elde edilmesinde yardımcı olabileceğ düşünülmektedir. Aynı zamanda antimikrobiyal etkisi olduğu belirtilen

β -glukan, periodontal açıdan antimikrobiyal tedaviye de yeni bir yaklaşım getirebilir. Çalışmamız, ilgili literatür incelendiğinde, K.P.'li hastalarda periodontal tedavinin β -glukan ile desteklendiği, mikrobiyoloji ve D.O.S. açısından değişimlerin değerlendirildiği herhangi bir çalışma yapılmamış olmasından yola çıkılarak β -glukanın periodontal tedaviye destek ajan olarak potansiyel rolüne ışık tutmak amacıyla planlandı.

Bu çalışmada K.P.'li hastalarda periodontal tedaviye destek olarak kullanılan sistemik β -glukanın,

1. Klinik parametreler,
2. Subgingival mikrofloradaki değişim,
3. D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesi üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan bireyler, Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne çeşitli periodontal şikayetlerle başvuran, klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda K.P. tanısı (10) konmuş hastalar ve periodontal açıdan sağlıklı gönüllüler arasından seçildi.

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Radyografik olarak tespit edilen kemik yıkımı varlığı ve her yarım çenede sondalanabilir cep derinliği (S.C.D.) ≥ 5 mm ve gingival indeks (G.İ.) ≥ 2 değerine sahip en az 3 adet tek köklü dişlerinin bulunması,
4. Araştırmaya dahil edilen dişlerde protetik restorasyonların bulunmaması,
5. Sigara içmemeleri,
6. Bayan hastaların hamile veya laktasyon döneminde olmamaları.

Seçim kriterlerine uygun olan hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce periodontal hastalıklar, M.D.P., ağız hijyeni, uygulanacak periodontal tedaviler, kullanılacak ilaçlar, elde edilecek subgingival mikrobiyolojik örnekler ve D.O.S. örnekleri hakkında detaylı bilgi verilerek çalışma planı anlatıldı, bilgilendirilmiş onam formları (Ek 1) imzalatıldı.

Bu araştırmada yer alan sağlıklı grubu oluşturan bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

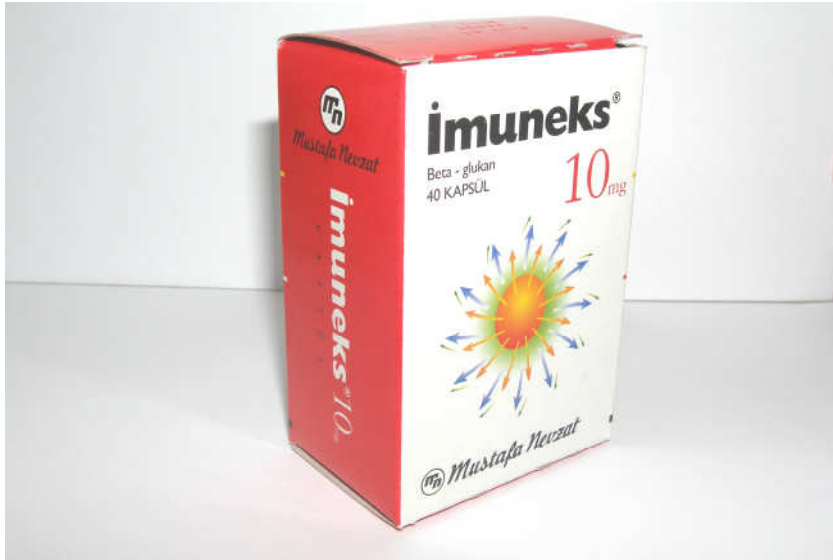
1. Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı olmaları,
2. Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,

3. Araştırmaya dahil edilen dişlerde radyografik olarak kemik yıkımının bulunmaması, S.K. görülmemesi ve S.C.D. ≤ 3 mm olması,
4. Araştırmaya dahil edilen dişlerde protetik restorasyonların bulunmaması,
5. Sigara içmemeleri.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi'ne sunuldu ve 09.06.2006 tarih ve B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-232 sayı ile onaylandı (Ek 2).

5.2. Çalışma Grupları

1. grup (S.R.P. grubu): K.P.'li ve sadece S.R.P. işlemi uygulanan 10 hasta.
2. grup (S.R.P. + β -glukan grubu): K.P.'li ve S.R.P. işlemine ilave olarak 0. günden itibaren 40 gün süre ile β -glukan (İmuneks, 10 mg, 1x1)¹ (Resim 5.1) verilen 10 hasta.
3. grup (Sağlıklı grup): Periodontal açıdan sağlıklı 10 birey.



Resim 5.1. İkinci gruptaki hastalara verilen preparat.

¹ İmuneks 10 mg kapsül, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii, A.Ş., Türkiye.

5.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı Şekil 5.1.'de görülmektedir. Çalışmaya başlamadan 1 hafta önce, 1. ve 2. grup hastalardan stent hazırlanması için aljinat ile ölçü alındı, model hazırlandı ve seri radyografiler çekildi. Aynı seansta bu hastalara diş fırçası ve diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını kapsayan ağız hijyeni eğitimi (A.H.E.) verildi.

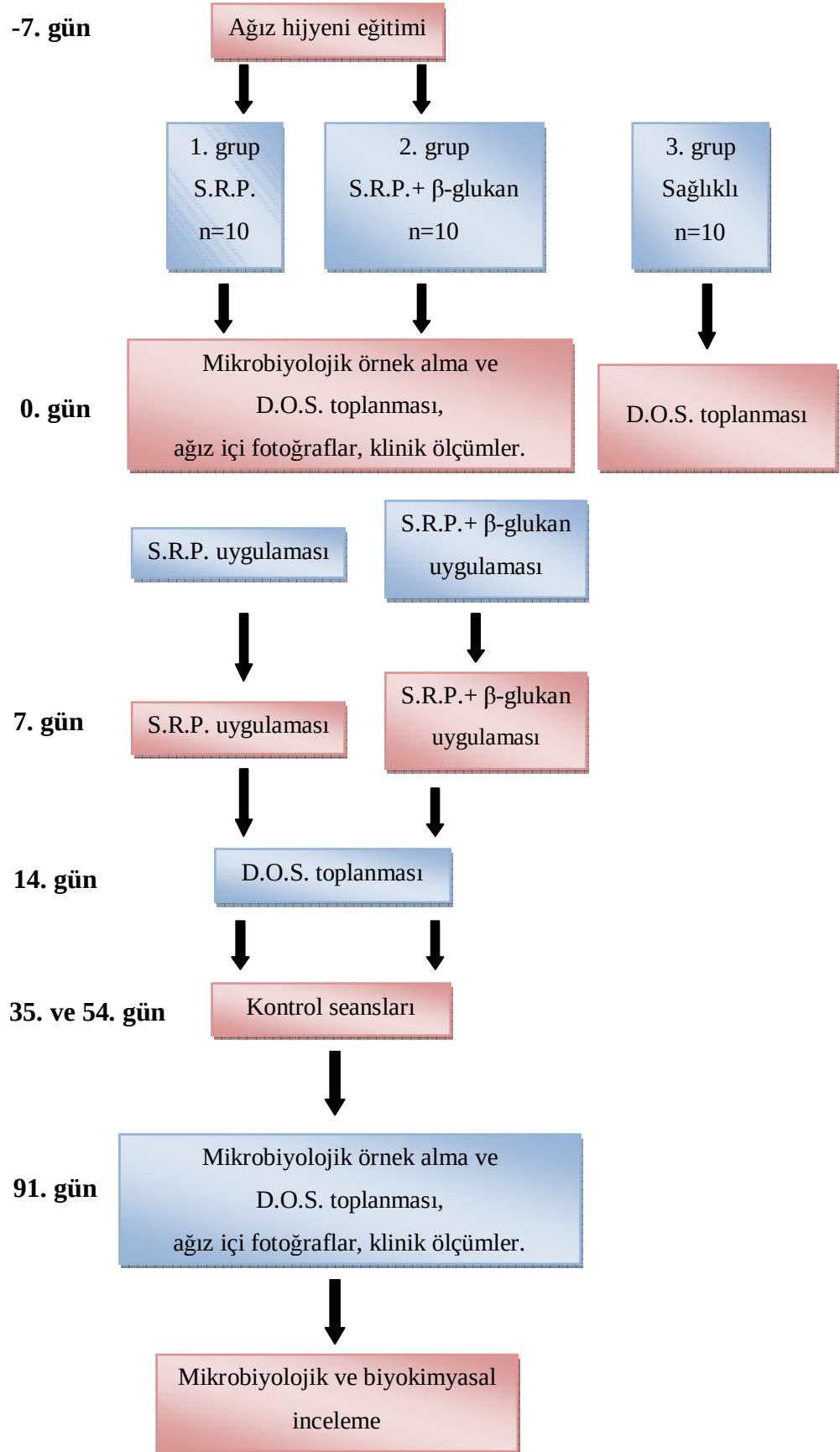
Araştırma metodolojisi gereğince tek köklü dişlerin incelenmesi planlandı. Çalışmanın başladığı 0. günde iki çalışma grubundaki hastaların klinik ölçümleri yapıldı, ağız içi fotoğrafları çekildi, tek köklü dişlerde S.C.D. ≥ 5 mm ve G.İ. ≥ 2 olan periodontal bölgelerden subgingival mikrobiyolojik örnekler ve D.O.S. örnekleri elde edildi. Birinci gruba 0. ve 7. günlerde 2 seans S.R.P. yapıldı. İkinci gruba 0. ve 7. günlerde yapılan 2 seans S.R.P.'ye ilave olarak 0. günden itibaren β -glukan (İmuneks 10 mg, 1x1) 40 gün süre ile verildi. Aktif tedavi bittikten bir hafta sonra, tüm hastalardan D.O.S. örnekleri yeniden elde edildi. Çalışmanın 35. ve 54. günlerinde tüm hastaların ağız hijyeni seviyeleri kontrol edildi ve polisaj yapıldı. Doksanbirinci günde klinik ölçümler tekrarlandı, ağız içi fotoğrafları çekildi ve subgingival mikrobiyolojik örneklerle D.O.S. örnekleri tekrar elde edildi.

Üçüncü grubu oluşturan sağlıklı bireyler, klinik ve radyografik olarak muayene edildikten sonra her bireyin tek köklü dişler bölgesinden D.O.S. örnekleri toplandı.

5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırma kapsamındaki ölçümlerin birbirlerini olumsuz yönde etkilememeleri için klinik ölçümler bir düzen içerisinde ve tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına (Ek 3) 0. ve 91. günlerde kaydedildi. Bu işlemler sırasında muayene sondu ve 0.5 mm çapında periodontal sonda² kullanıldı.

² University of North Carolina PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co., ABD.



Şekil 5.1. Çalışma planı.

5.4.1. Plak İndeks

Dişler pamuk tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki M.D.P. boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi; meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere dişlerin 4 yüzünde 0-3 arasında değer verildi (227).

Plak indeksine (P.İ.) göre:

0: Gözle bakıldığında ve sonda ile muayene edildiğinde dişeti kenarında M.D.P. yoktur.

1: Dişeti kenarında M.D.P. gözle zor seçilirken sadece sonda ile muayenede sondanın ucunda M.D.P. gözlenmektedir.

2: Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde M.D.P. vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.

3: Dişeti kenarında, dişeti oluşu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda M.D.P. vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

5.4.2. Gingival İndeks

Her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere 4 yüzünde dişetinin renk, ödem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verildi (169).

Bu indekse göre:

0: Normal dişeti

1: Dişetinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak S.K. yoktur.

2: Orta derecede iltihap görülür, dişetinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, S.K. mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. Spontan kanamaya eğilim söz konusudur.

5.4.3. Sondalamada Kanama

Her dişin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere 4 yüzünde tespit edildi. Periodontal sonda dişin uzun eksenine paralel olarak mezial ve distal köşe açısından interdental *col* bölgesine doğru yöneltilerek cep içerisinde hafif ve dikkatli olarak hareket ettirildi. Sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama varlığına göre (+) veya (-) değerler verildi (156).

5.4.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

Ölçümlerin tedavi öncesi ve sonrasında aynı noktalardan yapılabilmesi için bölgelere özel akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Bu stentler üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi ve cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Dişlerin toplam 6 noktasından (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual) ölçüm yapıldı.

5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Oklüzal stentler üzerinde cep ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent kenarı sabit referans noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe rölatif ataşman seviyesi (R.A.S.) olarak kaydedildi. Bu ölçüm, dişlerin 6 noktasından (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual) elde edildi.

5.5. Klinik İşlemler

5.5.1. Başlangıç Periodontal Tedavi

B.P.T. her 2 çalışma grubuna da uygulandı. B.P.T.'nin ilk aşamasında modifiye Bass tekniğine göre diş fırçalama yöntemi (17), diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı önerildi. Sıfırncı ve 7. günlerde olmak üzere toplam 2 seans S.R.P. tüm

ağza uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlarla³ ve *Gracey* küretleriyle⁴ gerçekleştirildi. Angldruva ucuna takılan kıl fırça, lastik kon ve pat yardımıyla dişlere polisaj yapıldı. Bu dönemde hastaların M.D.P.'ı uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edildi ve gereken düzeltmeler yapıldı. Oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları ve iyatrojenik faktörler saptanarak ortadan kaldırıldı.

İkinci gruptaki hastalara B.P.T.'ye ilave olarak 0. günden itibaren 40 gün süreyle sistemik β -glukan verildi.

5.5.2. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası

Hastaların ağız hijyenleri, aktif periodontal tedavi bittikten 1 hafta sonra, ayrıca takip eden aylarda kontrol edildi. Doksanbirinci günde tedavinin başında yapılan tüm klinik ölçümler tekrarlandı, ağız içi fotoğrafları çekildi ve mikrobiyolojik örneklerle D.O.S. örnekleri elde edildi. Çalışma süresi bitiminden sonra gerekli görüldüğü durumlarda hastaların periodontal cerrahi tedavileri yapıldı.

5.5.3. Mikrobiyolojik Örneklerin Elde Edilmesi

Her 2 gruptaki hastaların tek köklü dişlerinin S.C.D. $\geq$ 5 mm ve G.İ. $\geq$ 2 olan periodontal bölgelerinden B.P.T.'den önce (0. gün) ve sonra (91. gün) olmak üzere toplam 2 kere subgingival mikrobiyolojik örnekler elde edildi.

³ Cavitron® EMZ, Nyon, İsviçre.

⁴ Gracey, SG 3/4, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD.

Örnekleme bölgelerindeki diş yüzeyleri pamuk tamponlarla yüzeysel olarak temizlendi, supragingival plak küretle bölgeden uzaklaştırıldı ve supragingival alan hava spreyi ile kurutuldu. Steril 30 numaralı *paper point*⁵ periodontal cep içerisinde hafif direnç hissedilene kadar ilerletildi ve 10 sn beklendi. Alınan subgingival mikrobiyolojik örnek aseptik koşullarda 4.5 ml *phosphate-buffered saline*⁶ (PBS) içeren tüplere aktarıldı. Homojen dağılım sağlamak amacıyla, tüpler 30 sn süreyle vorteks karıştırıcıda karıştırıldı ve aynı tampon içerisinde on katlı sulandırılmaları yapıldı. Uygun sulandırmalardan (10^{-1} , 10^{-2} ,..... 10^{-6}) 0.1 ml'lik 2 ayrı hacim alınarak % 0.0005 *hemin*⁷, % 0.00005 *menadion*⁸ ve % 5 oranında koyun kanı ile zenginleştirilmiş *trypticase soy agar* dökülen 2 petri kutusuna steril yavrulu tüp yardımıyla homojen olarak yayıldı. Birinci besiyeri anaerop koşullarda (Gas Pak Jar)⁹ 37°C'de 7-10 gün, diğeri ise % 5 CO₂ içeren ortamda (CO₂Gen¹⁰) 37°C'de 5 gün bekletildi.

Besiyerlerinde üreyen mikroorganizmaların kolonileri sayıldı, oksijene karşı durumlarına göre fakültatif anaerop ve zorunlu anaerop olmak üzere 2 grubun 1 ml'deki sayısı ve oranı kaydedildi.

⁵ Meta Biomed Co., Korea.

⁶ Phosphate-buffered saline, PBS tablets, Medicago AB, Uppsala, İsveç.

⁷ Sigma, 33H0829, Sigma Chemical Co., ABD.

⁸ Sigma 123H2617, Sigma Chemical Co., ABD.

⁹ Oxoid, Oxoid Ltd., İngiltere.

¹⁰ Oxoid, CO₂Gen, Oxoid Ltd., İngiltere.

5.5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

İki çalışma grubundaki hastaların tek köklü dişlerinin S.C.D. $\geq$ 5 mm ve G.İ. $\geq$ 2 olan periodontal bölgelerinden B.P.T.’den önce (0. gün), aktif periodontal tedavi bittikten 1 hafta sonra (14. gün) ve takibin son gününde (91. gün) olmak üzere toplam 3 kere D.O.S. örnekleri elde edildi. Örneklerin tükürük ve/veya supragingival plak ile kontamine olmasını engellemek için, bölgeler tamponlar ile izole edilerek aspiratör ucu o bölgede gezdirildi ve supragingival plak var ise periodontal sonda ile dikkatle uzaklaştırıldı (116). Bu işlemler esnasında dişeti dokularının mekanik travmaya maruz kalmamasına dikkat edildi (113). Hazır kağıt şeritler (*Periopaper*¹¹) dişler arasından tek bir bölgeden periodontal cep girişine dikkatle yerleştirilerek, 30 sn sonra uzaklaştırıldı (Resim 5.2). D.O.S. örneği içeren kağıt şeritler, öncesinde içinde tartıldıkları tüplere (*Eppendorf*) geri konarak hassas terazide¹² tekrar tartıldı. Örnek toplama sonrası ile öncesi arasındaki ağırlık farkı, D.O.S. yoğunluğu 1.0 kabul edilerek hacim değerine dönüştürüldü (57) ve böylece toplanan D.O.S.’nın hacmi belirlendi. Bu kağıt şeritler tüpler içerisinde analiz yapılana kadar -20°C’de saklandı.



Resim 5.2. Dişeti oluğu sıvısının toplanması.

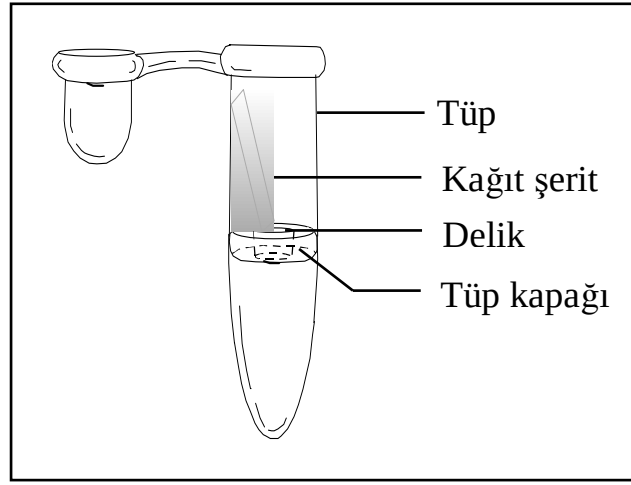
¹¹ PerioPaper® Oraflow Inc., New York, ABD.

¹² AND 200-HM, Japonya.

5.6. Biyokimyasal İşlemler

5.6.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elüsyonu

Kağıt şeritlerdeki D.O.S. örnekleri oda sıcaklığında 30 dk tutularak çözünmeleri sağlandı. Elüsyon işlemine geçmeden önce tüpler (*Beckman*) özel olarak hazırlandı (153). Bu aşamada 500 µl'lik tüplerin (*Beckman*) iç kısmının yarısına kadar ortasından delinmiş başka bir tüpün (*Beckman*) kapak kısmı, tüpün zarar görmemesine özen gösterilerek yerleştirildi (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış tüp (*Beckman*). Tüpün içerisinde ortasında bir deliğe sahip bir başka tüpün kapak kısmı bulunmaktadır (153).

Hazırlanmış özel tüplere yerleştirilen D.O.S. içeren kağıt şeritlerin üzerine 50 µl PBS eklenerek vortekste¹³ karıştırıldı ve 11000 rpm'de 15 dk santrifüj¹⁴ edildi (113) (Resim 5.3). Bu işlem bir kez daha tekrarlanarak toplam 100 µl elüsyon sıvısı elde edildi.

¹³ VF2, Janke&Kunkel GmbH&Co.KG-IKA-Labortechnik, Staufen, Almanya.

¹⁴ Biofuge Pico, Heraeus Instruments, Almanya.



Resim 5.3. Santrifüj işleminde kullanılan cihaz.

Santrifüj işlemi sonucunda özel tüplerin alt boşluğunda toplanmış olan elüsyon sıvısı, tüplerin ortadan bistüri yardımıyla dikkatle kesilmesini takiben pipet yardımıyla toplandı, yeni bir tüpe aktarıldı ve $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gece bekletildi.

5.6.2. Transforming Growth Factor- β 1 Analizi

D.O.S. örneklerindeki T.G.F- β .1 seviyesi, spesifik *sandwich* ELISA kiti¹⁵ (Resim 5.4) kullanılarak tespit edildi. Bu kit, T.G.F- β .1'e karşı spesifik olan monoklonal antikor uygulanması esasına dayanır. Bu yöntemde, standart, kontrol ve örneklerin monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara konulmasını takiben, T.G.F- β .1 için spesifik olan enzim bağlı poliklonal antikor eklenir. Kromojenik substrat solüsyonu ilave edilerek T.G.F- β .1 bulunan kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Renk değişimi reaksiyonu durdurularak rengin yoğunluğu spektrofotometrede ölçülür.

¹⁵ Quantikine Human T.G.F- β -1, R&D Systems, Inc. ABD.



Resim 5.4. Spesifik T.G.F- β .1 sandwich ELISA kiti.

Bu deneyde üretici firmanın kullanım kılavuzundaki öneriler takip edilerek önce kullanılacak çözeltiler hazırlandı. Tüm D.O.S. örnekleri ve ELISA kiti oda sıcaklığına getirildi. Örneklerle 20'şer μ l, 1 N HCL eklenerek asidifiye edildi, vortekste karıştırıldı. 10 dk oda sıcaklığında enkübe edildi. Daha sonra 20'şer μ l, 1.2 N NaOH/HEPES eklenerek nötralize edildi ve vortekste karıştırıldı. T.G.F. β -1 standart çözeltilerini elde etmek için, 200 μ l kalibratör çözücü A, B, C, D, E ve F kodlu şişelere kondu. Böylece sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62.5 ve 31.2 pg/ml konsantrasyonlarında standart çözeltileri hazırlandı. Dilüe edilmemiş standart ise 2 ml kalibratör çözücü ilavesiyle 2000 pg/ml konsantrasyonunda elde edildi. *Plate* içindeki kuyucuklara 50'şer μ l deney çözücü eklendi. Hazırlanan standart solüsyonlar ve elüe edilmiş D.O.S. örneklerinden 50'şer μ l, otomatik pipet¹⁶ yardımıyla *plate* içindeki kuyucuklara yerleştirildi. *Plate*'in üzeri yapışkan bir bant ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 120 dk enkübe edildi. Enkübesiyonu takiben, kuyucuklardaki tüm sıvılar *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Distile su ile dilüe edilerek önceden hazırlanmış olan yıkama tampon çözeltisi kuyucukların tamamını kaplayacak şekilde yerleştirildi ve yine *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Kuyucukların içindeki sıvıların tamamının boşaldığından emin olmak için *plate* ters şekilde kağıt havlu üzerine şiddetle vuruldu. Bu yıkama prosedürü toplam 4 kez tekrar edildi.

¹⁶ Eppendorf combitips plus 2.5 ml, Almanya.

Daha sonra her kuyucuğa 100'er µl T.G.F-β.1 konjugat konularak tekrar yapışkan bant ile kapatıldı ve 120 dk oda sıcaklığında enkübe edildi. Enkübasyondan sonra aynı yıkama işlemi tekrar edildi ve her kuyucuğa 100'er µl substrat solüsyonu konuldu. Işıktan korunarak 30 dk enkübe edildi. Son adım olarak her kuyucuğa 100'er µl durdurucu solüsyon konuldu. Standart ve örneklerin optik yoğunluğu 450 ve 540 nm'de ELISA okuyucuda¹⁷ (Resim 5.5) 30 dk içerisinde okundu.



Resim 5.5. Deney prosedürü tamamlanmış *plate*'in ELISA okuyucuya yerleştirilmesi ve abzorbanın ölçülmesi.

¹⁷ RT-6000 Microplate ELISA Reader, Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd, Shenzhen, Çin.

5.7. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada her hasta bir istatistik birim olarak kabul edildi ve analizler SPSS 15 paket programı¹⁸ kullanılarak yapıldı. Klinik ve laboratuvar verilerinin sunulmasında ve değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Değerlerin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmaları *Wilcoxon* Testi ile gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda hem 0. gün değerleri hem de zaman aralıklarındaki fark değerleri için *Mann-Whitney U* Testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

¹⁸ SPSS for Windows, Release 15.0, SPSS Ins., ABD.

6. BULGULAR

Çalışma gruplarına ait birer hastanın B.P.T. öncesi ve sonrası klinik görünimleri ve başlangıç radyografileri Resim 6.1a-c ve 6.2a-c’de, mikrobiyolojik kültür görüntüleri Resim 6.3a ve 6.3b’de görülmektedir.

6.1. Demografik Veriler

Bu çalışmada 30-56 yaşları arasında 12 erkek, 8 kadın toplam 20 K.P.’li hasta ve periodontal açıdan sağlıklı, yaşları 21-29 arasında olan 4 erkek 6 kadın 10 birey yer aldı. İki gruba ayrılan K.P.’li hastalardan 1. grubun yaş ortalaması 44.5 ± 9.4 , 2. grubun yaş ortalaması 42.4 ± 7.7 olarak, sağlıklı grubun ise 25.6 ± 1.5 olarak belirlendi. Araştırma metodolojisi gereğince tek köklü dişlerin incelenmesi planlandı. Birinci grupta 190, 2. grupta 188 tek köklü diş incelendi. Mikrobiyolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler için tek köklü dişler arasından S.C.D. ≥ 5 mm ve G.İ. >2 olan bölgeler alındı. Mikrobiyolojik değerlendirme için K.P.’li hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasında birer kez olmak üzere toplam 40 subgingival mikrobiyolojik örnek, biyokimyasal değerlendirme için ise K.P.’li hastalardan toplam 60, sağlıklı bireylerden ise toplam 10 D.O.S. örneği, seçilen örnekleme bölgelerinden elde edildi. Başlangıç klinik ve radyografik parametreleri benzerlik gösteren bu bireylerin detaylı demografik bilgileri Tablo 6.1.’de verilmiştir.

Tablo 6.1. Çalışma gruplarına ait demografik verilerin gruplar arası karşılaştırılması.

		1. Grup	2. Grup	p
Hasta Sayısı		10	10	-
K/E		2/8	6/4	-
Yaş	X $\pm$ Ss	44.5 ± 9.4	42.4 ± 7.7	AD
Eksik Diş Sayısı	X $\pm$ Ss	2.6 ± 0.9	2.2 ± 0.8	AD
X: Aritmetik ortalama		Ss: Standart sapma	AD: Anlamlı değil	



Resim 6.1a. Birinci gruba ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü.



Resim 6.1b. Birinci gruba ait aynı hastanın tedavi sonrası klinik görüntüsü.



Resim 6.1c. Radyografik görüntüsü.



Resim 6.2a. İkinci gruba ait bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü.



Resim 6.2b. İkinci gruba ait aynı hastanın tedavi sonrası klinik görüntüsü.



Resim 6.2c. Radyografik görüntüsü.

6.2. Klinik Bulgular

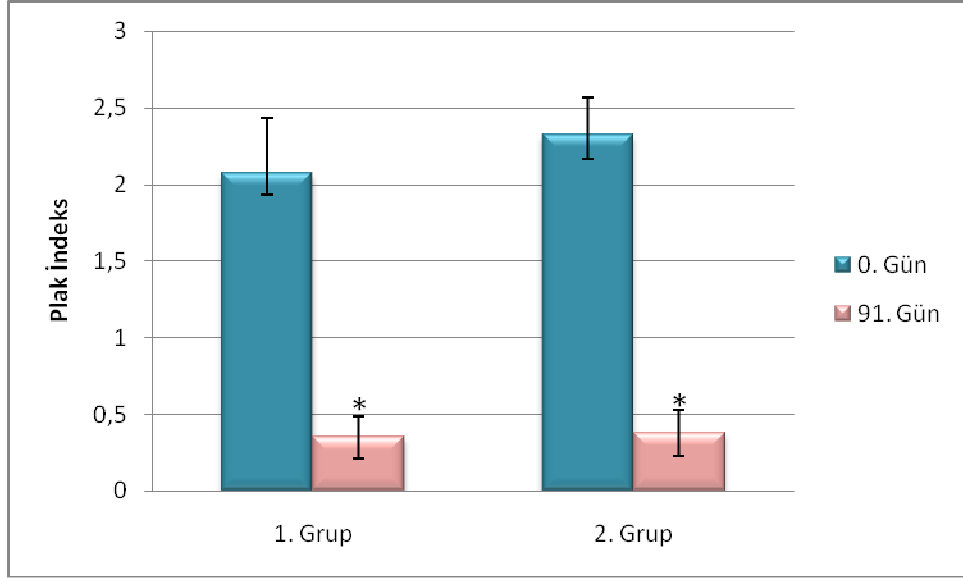
6.2.1. Plak İndeks

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (91. gün) tespit edilen tüm ağız P.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.1a'da gösterilmiştir. Birinci grupta 0. günde P.İ. 2.07 ± 0.36 iken, tedaviden sonra bu değer 0.35 ± 0.14 'e düştüğü görüldü. P.İ. değerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, 2. grupta P.İ. 2.32 ± 0.25 başlangıç değerinden 91. günde 0.38 ± 0.15 'e azalma gösterdi, bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Her iki grubun tedaviden önce ve sonra tek köklü dişler bölgesinde tespit edilen P.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.1b'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde P.İ. 1.98 ± 0.33 iken, tedaviden sonra 0.22 ± 0.13 değerine düştü. Tek köklü dişler bölgesinde başlangıca kıyasla gözlenen bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.01$). Yine 2. grupta başlangıçta 2.23 ± 0.28 olan P.İ. değeri, tedaviden sonra 0.19 ± 0.11 'e azalma gösterdi, 2. grupta görülen bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

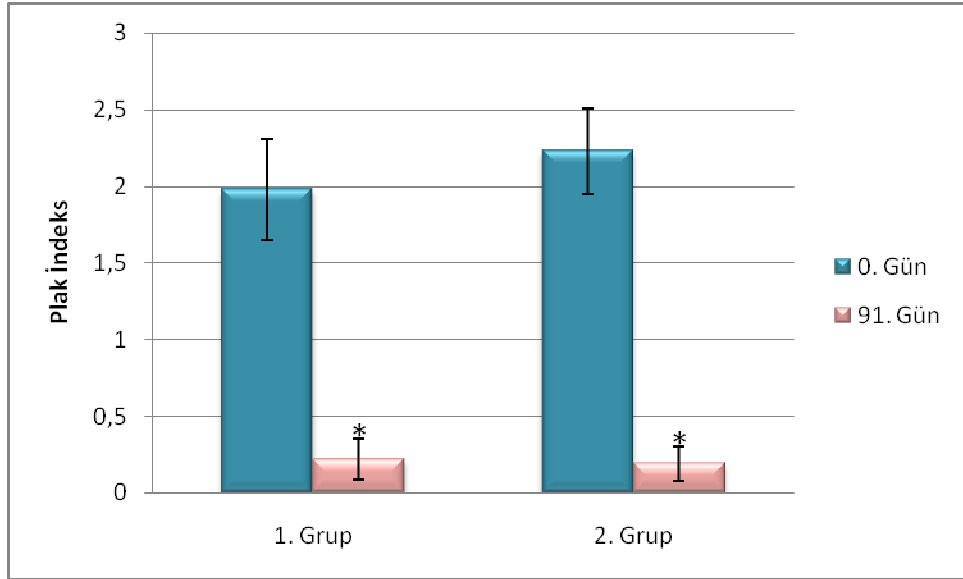
Şekil 6.1c'de görüldüğü gibi, tek köklü dişlerde S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerin P.İ. değerlerinin 1. grupta başlangıç 2.17 ± 0.38 değerinden anlamlı azalma ile 0.36 ± 0.23 değerine düştüğü ($p < 0.01$), benzer şekilde 2. grupta da başlangıç 2.28 ± 0.31 değerinden anlamlı azalma ile 0.44 ± 0.31 değerine düştüğü ($p < 0.01$) tespit edildi.

P.İ. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde 0. günde 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Birinci grubun P.İ. değerlerinin 0. gün ile 91. gün arasındaki farkı, 2. grubun değerlerinin aynı zaman aralığındaki farkı ile kıyaslandığında da tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



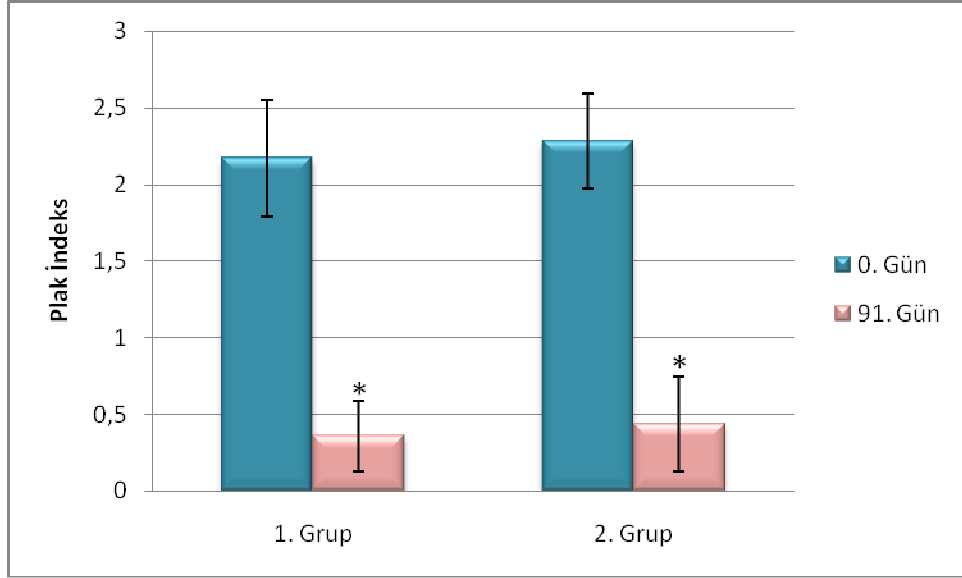
Şekil 6.1a. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde ölçülen tüm ağız P.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.1b. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tek köklü dişler bölgesinde ölçülen P.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.1c. Çalışma gruplarında başlangıçta tek köklü dişlerin S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerinde 0. ve 91. günde ölçülen P.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.
*p<0.01

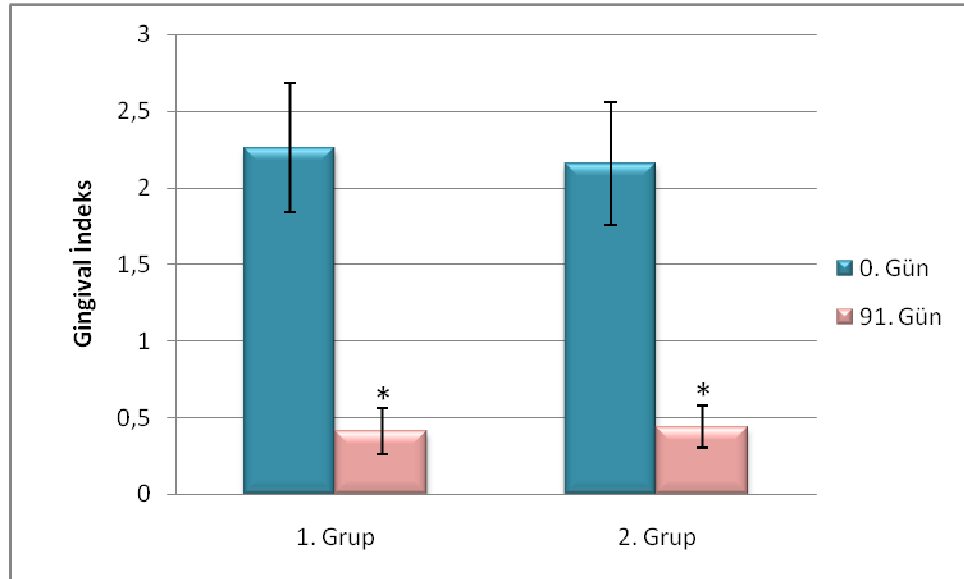
6.2.2. Gingival İndeks

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (91. gün) tespit edilen tüm ağız G.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.2a'da gösterilmiştir. 1. grupta 0. günde G.İ. 2.26 ± 0.42 iken tedaviden sonra 0.41 ± 0.15 'e düştüğü görüldü. G.İ. değerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, 2. grubun başlangıç 2.16 ± 0.40 G.İ. değeri, 91. günde 0.44 ± 0.14 'e azalma gösterdi, bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Her iki grubun tedaviden önce ve sonra tek köklü dişler bölgesinde tespit edilen G.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.2b'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde G.İ. 2.31 ± 0.52 iken, tedaviden sonra 0.28 ± 0.13 değerine düştü. Tek köklü dişler bölgesinde başlangıça kıyasla gözlenen bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.01$). Yine 2. grupta başlangıçta 2.12 ± 0.36 olan G.İ. değeri, tedaviden sonra 0.25 ± 0.12 'ye azalma gösterdi, 2. grupta görülen bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

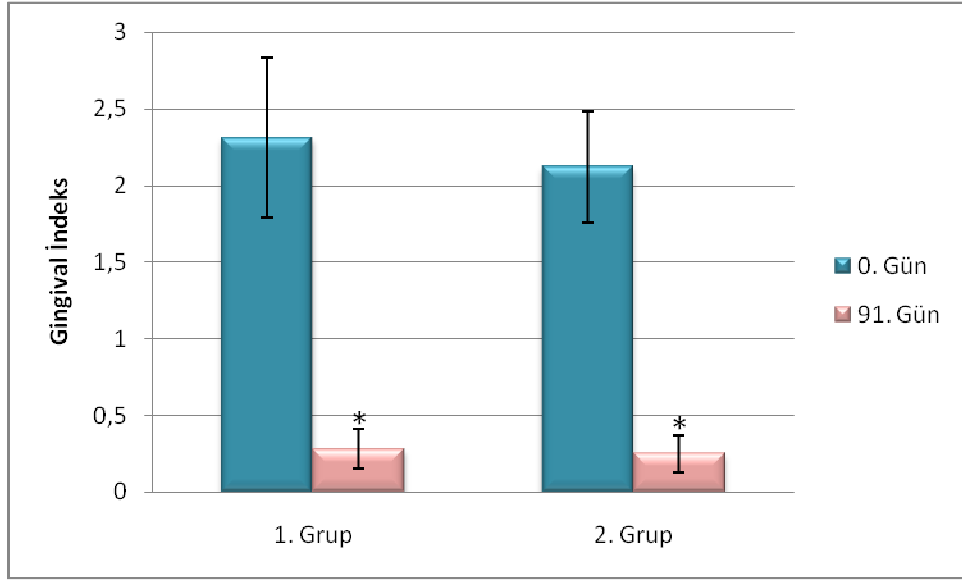
Çalışma gruplarının tedaviden önce ve sonra tek köklü dişlerde, S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerde ölçülen G.İ. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.2c’de gösterilmiştir. Bu bölgelerde 1. grupta G.İ. başlangıç 2.36 ± 0.37 değerinden azalarak 0.33 ± 0.21 değerine ulaştı, bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.01$). İkinci grupta da G.İ. başlangıç 2.16 ± 0.47 değerinden azalarak 0.45 ± 0.42 değerine düştü, bu azalma da anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

G.İ. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerde 0. günde 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Birinci grubun G.İ. değerlerinin 0. gün ile 91. gün arasındaki farkı, 2. grubun değerlerinin aynı zaman aralığındaki farkı ile kıyaslandığında da tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



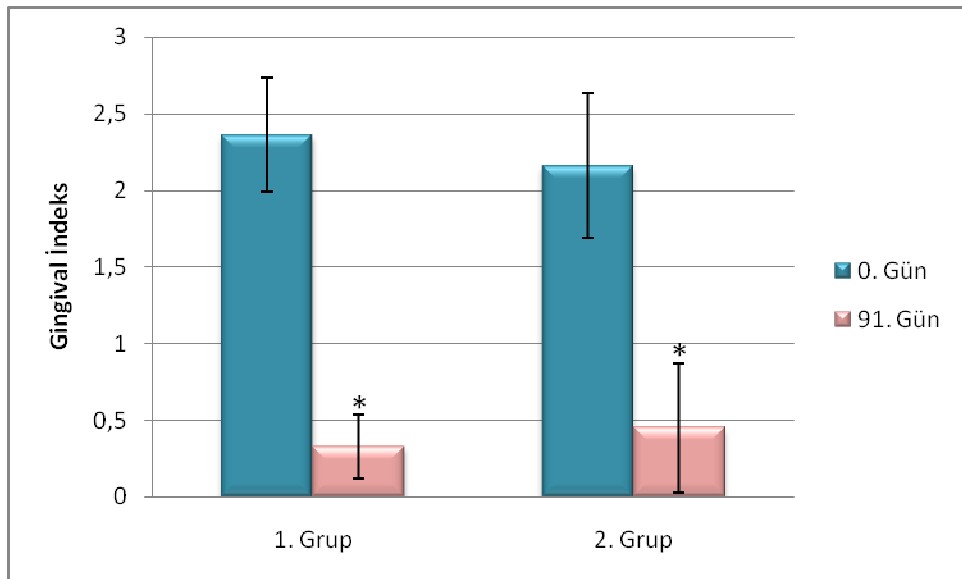
Şekil 6.2a. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde ölçülen tüm ağız G.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.01$



Şekil 6.2b. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tek köklü dişler bölgesinde ölçülen G.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.2c. Çalışma gruplarında başlangıçta tek köklü dişlerin S.C.D.≥5 mm olan bölgelerinde 0. ve 91. günde ölçülen G.İ. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01

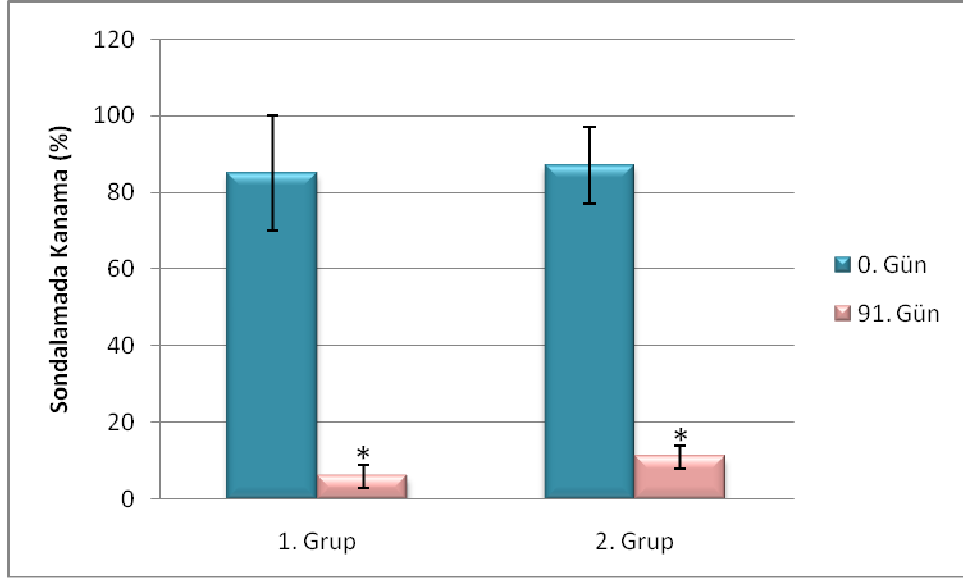
6.2.3. Sondalamada Kanama

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (91. gün) tespit edilen tüm ağız S.K. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.3a'da gösterilmiştir. Birinci grupta 0. günde S.K. değeri 85 ± 15 iken tedaviden sonra 6 ± 3 'e düştüğü görüldü. S.K. değerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Bu gruba benzer şekilde, 2. grubun başlangıç S.K. değeri 87 ± 10 iken, 91. günde 11 ± 3 'e azalma gösterdi, bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Her iki grubun tedaviden önce ve sonra tek köklü dişler bölgesinde tespit edilen S.K. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.3b'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde S.K. 87 ± 12 iken, tedaviden sonra 8 ± 4 değerine düştü. Tek köklü dişler bölgesinde başlangıça kıyasla gözlenen bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.01$). Yine 2. grupta başlangıçta 86 ± 13 olan S.K değeri, tedaviden sonra 11 ± 6 'ya azalma gösterdi, 2. grupta görülen bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

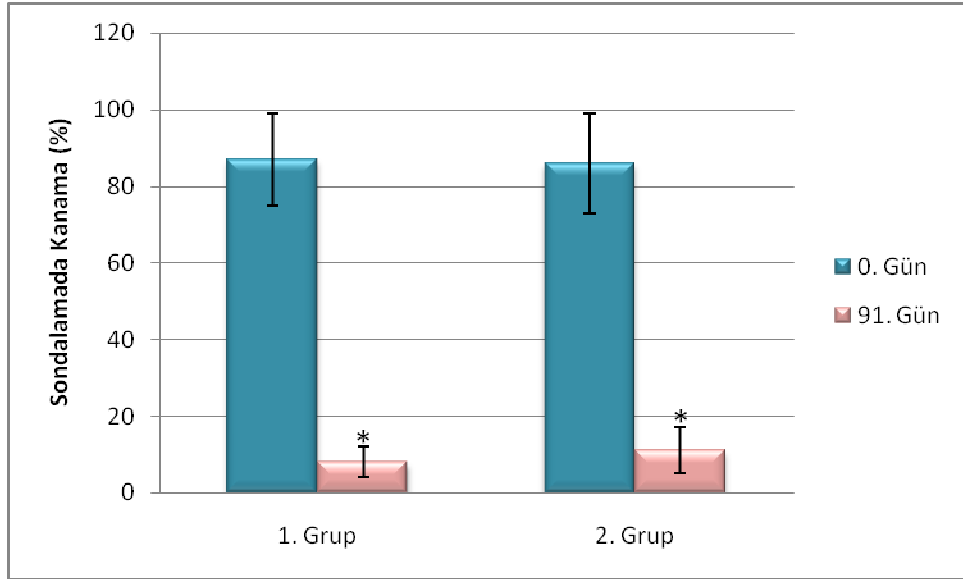
Çalışma gruplarının tedaviden önce ve sonra tek köklü dişlerde S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde ölçülen S.K. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.3c'de gösterilmiştir. Bu bölgelerde 1. grupta S.K. başlangıç 88 ± 11 değerinden azalarak 9 ± 4 değerine ulaştı, bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.01$). İkinci grupta da S.K. başlangıç 84 ± 14 değerinden azalarak 10 ± 6 değerine düştü, bu da istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma idi ($p > 0.05$).

S.K. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde 0. günde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Birinci grubun S.K. değerlerinin 0. gün ile 91. gün arasındaki farkı, 2. grubun değerlerinin aynı zaman aralığındaki farkı ile kıyaslandığında da tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



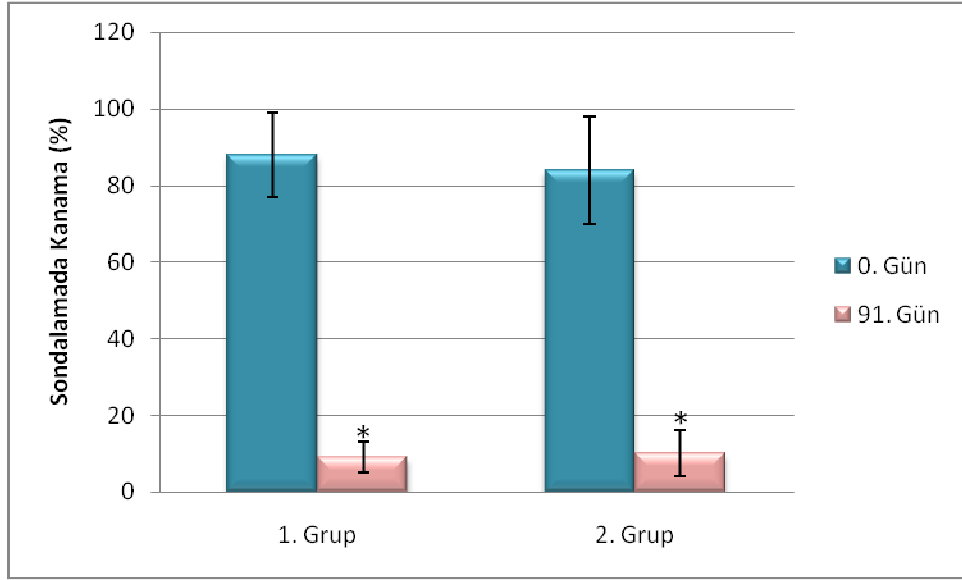
Şekil 6.3a. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde ölçülen tüm ağız S.K. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.3b. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tek köklü dişler bölgesinde ölçülen S.K. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.3c. Çalışma gruplarında başlangıçta tek köklü dişlerin S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerinde 0. ve 91. günde ölçülen S.K. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

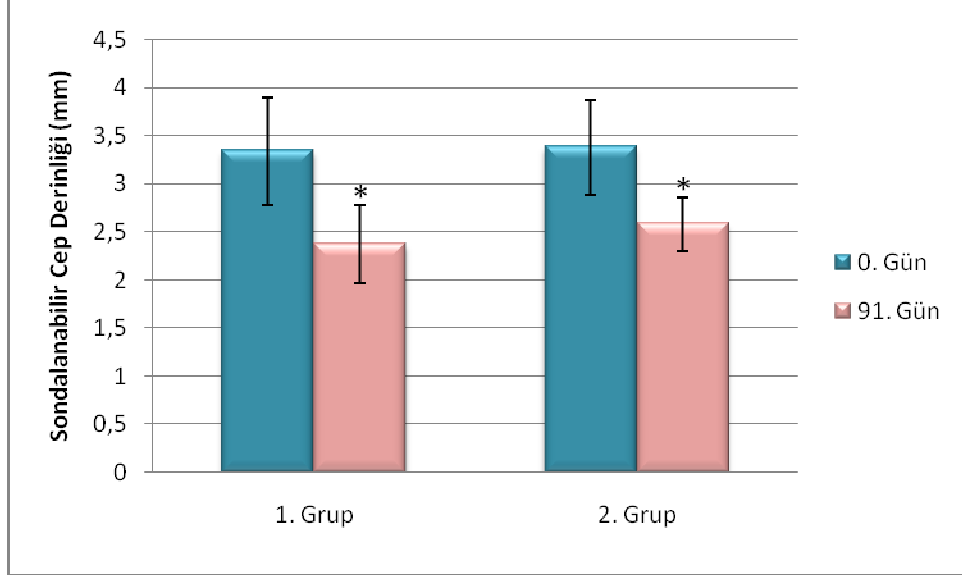
* $p < 0.01$

6.2.4. Sondalanabilir Cep Derinliği

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (91. gün) tek köklü dişler bölgesinde ölçülen S.C.D. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.4a’da gösterilmiştir. S.C.D. 1. grupta 0. günde 3.34 ± 0.56 mm iken tedaviden sonra bu değer 2.37 ± 0.41 mm’ye düştüğü görüldü. S.C.D. değerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, 2. grubun S.C.D. değerleri başlangıç 3.38 ± 0.49 mm değerinden 91. günde 2.58 ± 0.28 mm’ye azalma gösterdi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

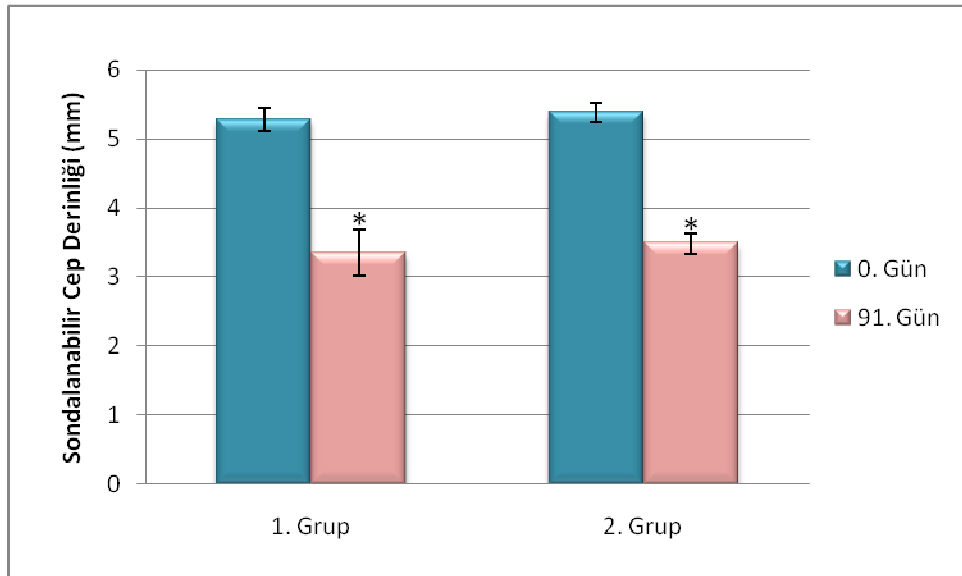
Şekil 6.4b’de gösterildiği gibi, tek köklü dişlerde S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde 1. grupta başlangıç S.C.D. 5.28 ± 0.16 mm değerinden 91 gün sonra 3.35 ± 0.33 mm değerine azaldı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$). İkinci grubun S.C.D. değeri başlangıç 5.38 ± 0.14 mm’den 91. günde 3.49 ± 0.15 mm’ye azalma gösterdi, aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.01$).

Tek köklü dişler bölgesine ve S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelere ait S.C.D. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.2). Birinci grubun S.C.D. değerlerinin 0. gün ile 91. gün arasındaki farkı, 2. grubun değerlerinin farkı ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 6.4a. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tek köklü dişler bölgesinde ölçülen S.C.D. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p<0.01$



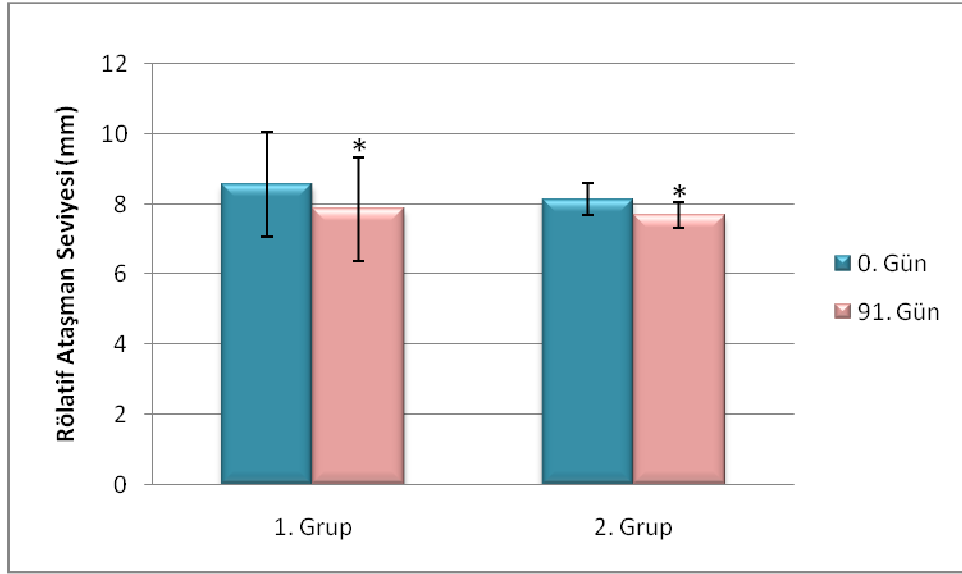
Şekil 6.4b. Çalışma gruplarında başlangıçta tek köklü dişlerin S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerinde 0. ve 91. günde ölçülen S.C.D. değerlerinin grup içi karşılaştırması. * $p<0.01$

6.2.5. Rölatif Ataşman Seviyesi

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (91. gün) tek köklü dişler bölgelerinde ölçülen R.A.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.5a'da gösterilmiştir. Birinci grupta 0. günde R.A.S. 8.56 ± 1.50 mm iken tedaviden sonra 7.86 ± 1.48 mm'ye düştüğü görüldü. R.A.S. değerlerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalma ile ataşman kazancı saptanırken, elde edilen 0.69 ± 0.31 mm kazancın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Aynı şekilde, 2. grubun R.A.S. başlangıç 8.14 ± 0.45 mm değeri 91. günde 7.68 ± 0.36 mm'ye azalma gösterdi, tespit edilen 0.46 ± 0.31 ataşman kazancı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

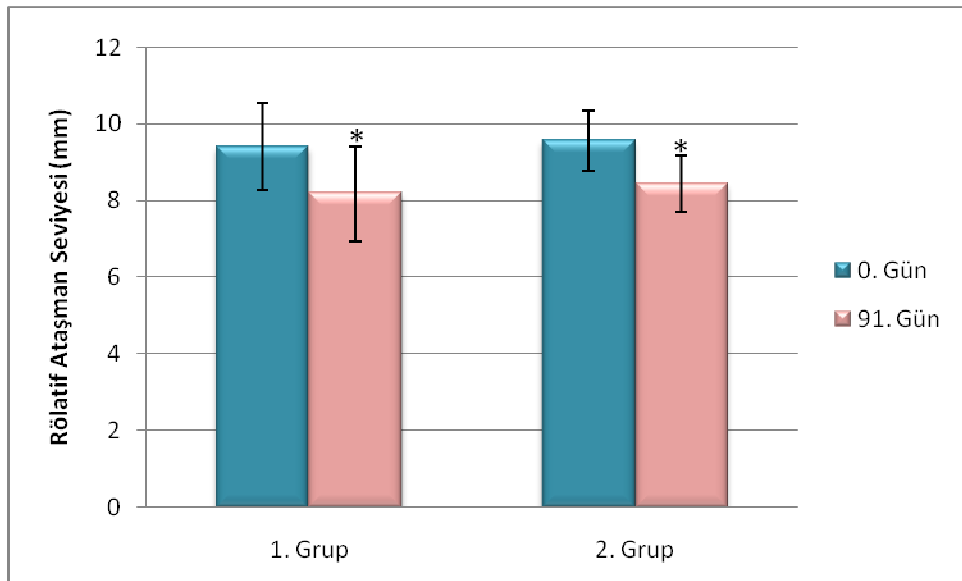
Grupların tedaviden önce ve sonra tek köklü dişlerde S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde ölçülen R.A.S. değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.5b'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde R.A.S. değerinin 9.40 ± 1.14 mm'den 91 gün sonra 8.18 ± 1.23 mm'ye azaldığı tespit edildi, 1.22 ± 0.21 mm ataşman kazancı olarak ifade edilen bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$). İkinci grupta da R.A.S. değerinin başlangıç 9.56 ± 0.80 mm'den tedaviden sonra 8.44 ± 0.72 mm'ye düştüğü saptandı. Bu gruptaki 1.11 ± 0.26 mm ataşman kazancının da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$).

R.A.S. değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, hem tek köklü dişler hem de S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgeler açısından 0. günde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Tek köklü dişler bölgesi ve S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerin ataşman kazancı iki grup arasında karşılaştırıldığında da, farkların istatistiksel anlamlılık taşımadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



Şekil 6.5a. Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tek köklü dişler bölgesinde ölçülen R.A.S. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.5b. Çalışma gruplarında başlangıçta tek köklü dişlerin S.C.D.≥5 mm olan bölgelerinde 0. ve 91. günde ölçülen R.A.S. değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01

Tablo 6.2. Çalışma gruplarına ait tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerden elde edilen klinik verilerin başlangıç ile 0.-91. gün farklarının gruplar arası karşılaştırılması.

		1. Grup X $\pm$ Ss	2. Grup X $\pm$ Ss	P
P.İ- Tüm Ağız	0. Gün	2.07 $\pm$ 0.36	2.32 $\pm$ 0.25	AD
Fark	0.-91.Gün Farkı	1.72 $\pm$ 0.28	1.93 $\pm$ 0.19	AD
P.İ-Tek Köklü	0. Gün	1.98 $\pm$ 0.33	2.23 $\pm$ 0.28	AD
Fark	0.-91.Gün Farkı	1.76 $\pm$ 0.28	2.01 $\pm$ 0.20	AD
P.İ-S.C.D. $\geq$ 5 mm	0. Gün	2.17 $\pm$ 0.38	2.28 $\pm$ 0.31	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	1.80 $\pm$ 0.49	1.83 $\pm$ 0.41	AD
G.İ-Tüm Ağız	0. Gün	2.26 $\pm$ 0.42	2.16 $\pm$ 0.40	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	1.85 $\pm$ 0.39	1.72 $\pm$ 0.38	AD
G.İ-Tek Köklü	0. Gün	2.31 $\pm$ 0.52	2.12 $\pm$ 0.36	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	2.01 $\pm$ 0.49	1.86 $\pm$ 0.23	AD
G.İ- S.C.D. $\geq$ 5 mm	0. Gün	2.36 $\pm$ 0.37	2.16 $\pm$ 0.47	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	2.02 $\pm$ 0.34	1.70 $\pm$ 0.32	AD
S.K- Tüm ağız	0. Gün	%85 $\pm$ 15	%87 $\pm$ 10	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	%79 $\pm$ 15	%76 $\pm$ 10	AD
S.K-Tek Köklü	0. Gün	%87 $\pm$ 12	%86 $\pm$ 13	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	%78 $\pm$ 14	%75 $\pm$ 12	AD
S.K- S.C.D. $\geq$ 5 mm	0. Gün	%88 $\pm$ 11	%84 $\pm$ 14	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	%79 $\pm$ 17	%74 $\pm$ 16	AD
S.C.D-Tek Köklü	0. Gün	3.34 $\pm$ 0.56	3.38 $\pm$ 0.49	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	0.97 $\pm$ 0.36	0.79 $\pm$ 0.32	AD
S.C.D-S.C.D $\geq$ 5 mm	0. Gün	5.28 $\pm$ 0.16	5.38 $\pm$ 0.14	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	1.93 $\pm$ 0.30	1.88 $\pm$ 0.17	AD
R.A.S-Tek Köklü	0. Gün	8.56 $\pm$ 1.50	8.14 $\pm$ 0.45	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	0.69 $\pm$ 0.31	0.46 $\pm$ 0.31	AD
R.A.S-S.C.D $\geq$ 5 mm	0. Gün	9.40 $\pm$ 1.14	9.56 $\pm$ 0.80	AD
Fark	0.-91. Gün Farkı	1.22 $\pm$ 0.21	1.11 $\pm$ 0.26	AD

X: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

6.3. Laboratuvar Bulguları

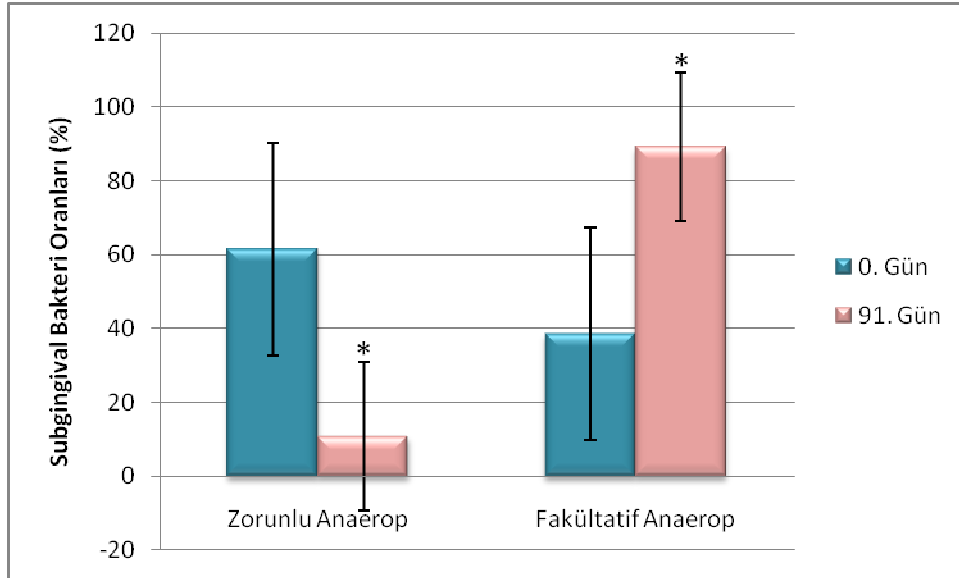
6.3.1. Subgingival Bakteri Oranları

Çalışma gruplarında 0. ve 91. günde tespit edilen total floradaki (T.F.) grup içi değişimler Tablo 6.3.'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde ortalama 49×10^4 CFU/ml olan T.F., tedavi sonrasında 2×10^4 CFU/ml, 2. grupta 0. günde 88×10^4 CFU/ml olan T.F., tedavi sonrasında 14×10^4 CFU/ml değerine azalma göstermiştir. Tedavi sonrasında T.F.'da görülen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Her 2 grubun tedaviden önce ve sonra T.F.'da tespit edilen zorunlu ve fakültatif anaerop bakteri oranları Şekil 6.6. ve 6.7.'de görülmektedir. Birinci grupta 0. günde zorunlu anaerop bakteri oranı 61.39 ± 28.83 iken, 91. günde 10.85 ± 20.06 'ya düştü, fakültatif anaerop bakteri oranıysa başlangıç 38.60 ± 28.83 değerinden 89.14 ± 20.06 'ya yükseldi. Zorunlu anaerop bakteri oranında görülen bu azalma ile fakültatif anaerop bakteri oranında görülen bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). İkinci grupta başlangıçta 55.28 ± 25.88 olan zorunlu anaerop bakteri oranı tedavi sonrasında 5.55 ± 15.63 'e düştü, başlangıçta 44.71 ± 25.88 olan fakültatif anaerop bakteri oranı ise 94.44 ± 15.63 'e yükseldi. İkinci grupta görülen bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Tedavi öncesi ve sonrasındaki farkların gruplar arası karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.4).

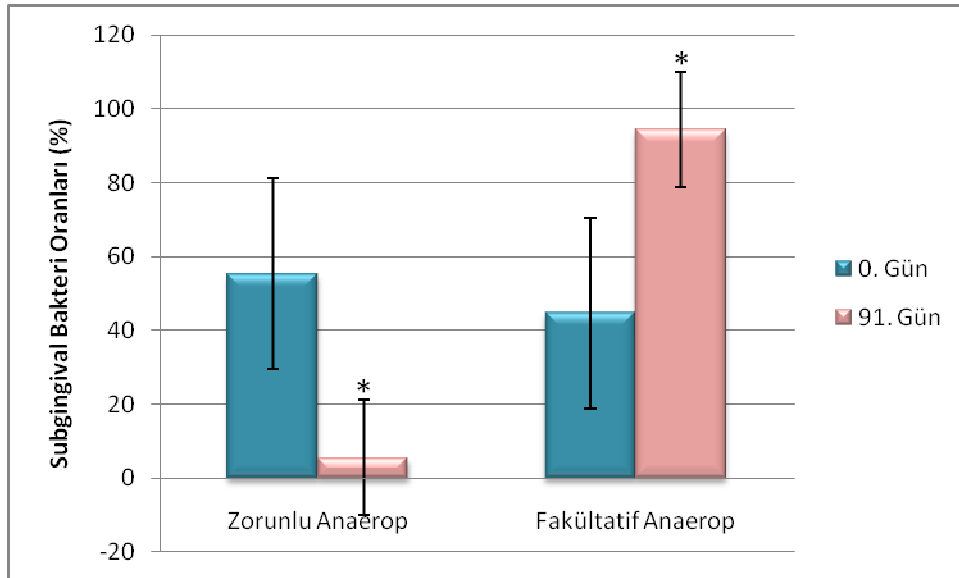
Tablo 6.3. Çalışma gruplarında T.F.'nın 0. ve 91. günlerde karşılaştırılması.

	1. Grup			2. Grup		
	0. Gün	91. Gün	p	0. Gün	91. Gün	p
T.F.($\times 10^4$CFU/ml)						
Ortalama	49	2	AD	88	14	AD
Değer Aralığı	0.51-178	0.05-6		0.43-260	0.06-130	



Şekil 6.6. Birinci grupta 0. ve 91. günde elde edilen subgingival mikrobiyolojik örneklerdeki bakteri oranlarının grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.7. İkinci grupta 0. ve 91. günde elde edilen subgingival mikrobiyolojik örneklerdeki bakteri oranlarının grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Resim 6.3a. Birinci gruptaki bir hastanın tedaviden önce ve sonraki mikrobiyolojik kültür görüntüsü.



Resim 6.3b. İkinci gruptaki bir hastanın tedaviden önce ve sonraki mikrobiyolojik kültür görüntüsü.

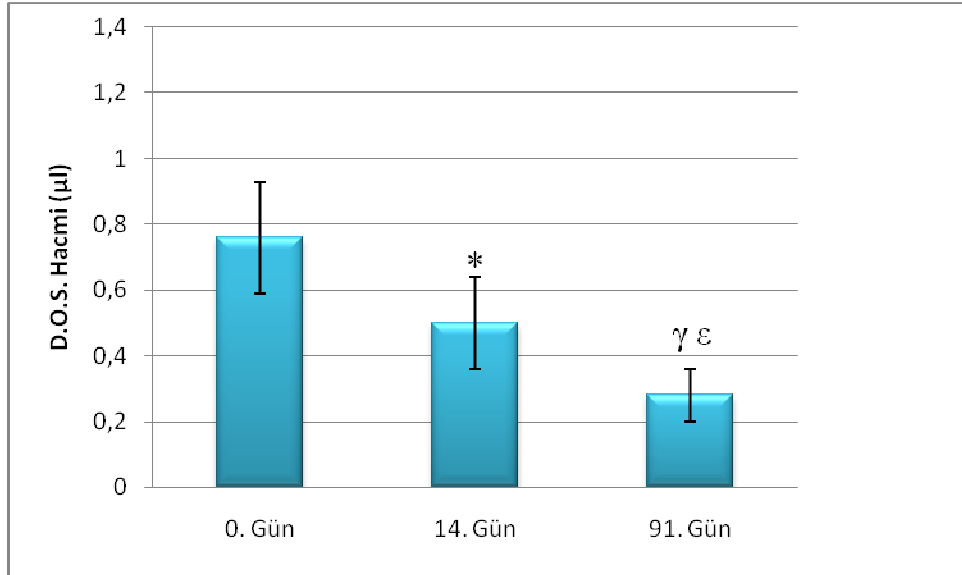
Tablo 6.4. 0.ve 91. günler arasında mikrobiyolojik parametrelerdeki farkların gruplar arası karşılaştırılması.

	1. Grup Fark (0-91. Gün) X ± Ss	2. Grup Fark (0-91. Gün) X ± Ss	p
Zorunlu Anaerop (%)	53.23 ± 37.64	54.40 ± 27.86	AD
Fakültatif Anaerop (%)	46.77 ± 37.63	45.59 ± 27.86	AD
X: Aritmetik ortalama Ss: Standart sapma AD: Anlamlı değil			

6.3.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi

Birinci ve 2. grubun tedaviden önce (0. gün) ve sonra (14. ve 91. gün) tespit edilen D.O.S. hacim değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.8. ve 6.9.'da gösterilmiştir. Birinci grubun 0. günde D.O.S. hacmi 0.76 ± 0.17 μl iken tedaviden 14 gün sonra 0.50 ± 0.14 μl 'ye, 91 gün sonra 0.28 ± 0.08 μl 'ye düştüğü görüldü. D.O.S. hacminde 0-14., 0-91. ve 14-91. günler arasında gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Benzer şekilde, 2. grubun D.O.S. hacmi başlangıç 1.08 ± 0.30 μl değerinden 14 gün sonra 0.59 ± 0.14 μl 'ye, 91 gün sonra 0.35 ± 0.09 μl 'ye azalma gösterdi, 0-14., 0-91. ve 14-91. günler arasında görülen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Grupların 0. gün D.O.S. hacimleri karşılaştırıldığında, 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.5). Birinci grubun 0-14., 14-91. ve 0-91. günleri arasındaki D.O.S. hacimlerinin farkı, 2. grubun aynı zaman aralıklarındaki hacim farkı ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

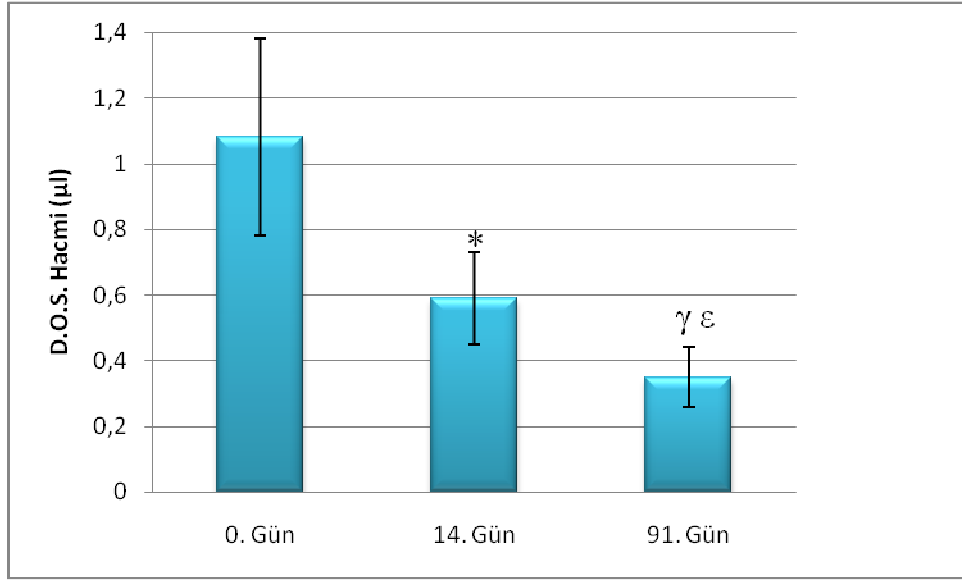


Şekil 6.8. Birinci grupta 0., 14. ve 91. günde elde edilen D.O.S. hacim değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (0-14. gün)

γ $p < 0.05$ (14-91. gün)

ϵ $p < 0.05$ (0-91. gün)



Şekil 6.9. İkinci grupta 0., 14. ve 91. günde elde edilen D.O.S. hacim değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (0-14. gün)

γ $p < 0.05$ (14-91. gün)

ϵ $p < 0.05$ (0-91. gün)

Tablo 6.5. D.O.S. hacminin 0. gün değerlerinin ve zaman aralığındaki farkların gruplar arası karşılaştırılması.

	D.O.S. Hacmi (µl)		p
	1. Grup X ± Ss	2. Grup X ± Ss	
0. Gün	0.76 ± 0.17	1.08 ± 0.30	AD
Fark (0-14. Gün)	0.26 ± 0.09	0.49 ± 0.32	AD
Fark (0-91. Gün)	0.48 ± 0.13	0.73 ± 0.34	AD
Fark (14-91. Gün)	0.22 ± 0.12	0.24 ± 0.13	AD

X: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

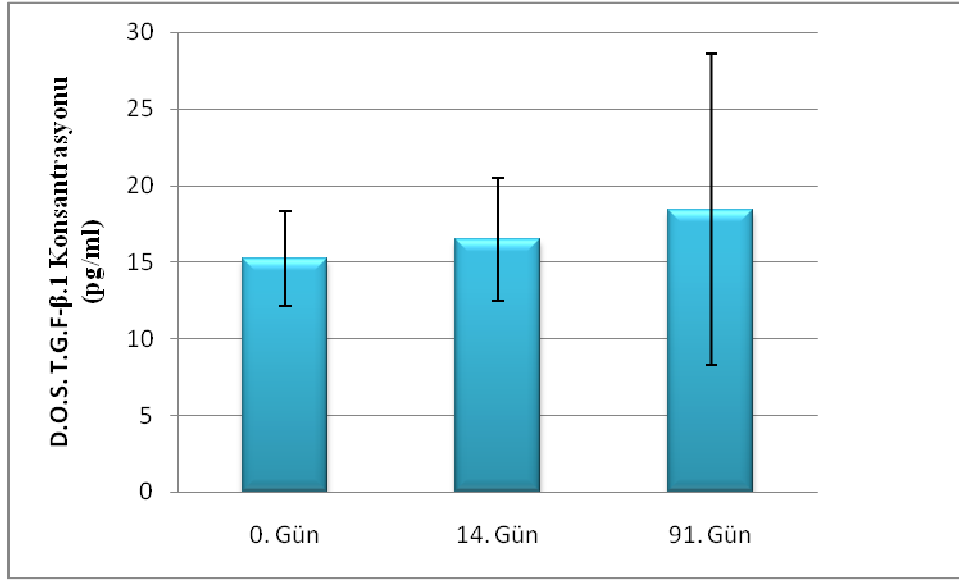
AD: Anlamlı değil

6.3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı T.G.F- β .1 Seviyesi

Her iki grubun tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden sonra (14. ve 91. gün) tespit edilen D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyon değerleri ile grup içi karşılaştırılması Şekil 6.9. ve 6.10.'da gösterilmiştir. Birinci grupta 0. günde D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu 15.24 ± 3.10 pg/ml iken, 14. günde 16.49 ± 4.03 pg/ml'ye, 91. günde ise 18.44 ± 10.14 pg/ml'ye yükseldiği görüldü. Ancak D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunda başlangıca kıyasla gözlenen bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). İkinci grubun D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu, başlangıç 16.12 ± 5.19 pg/ml değerinden 14. günde 21.09 ± 6.42 pg/ml'ye, 91. günde 22.23 ± 6.33 pg/ml'ye artış gösterdi. Analiz sonucunda sadece 0-91. günler arasında görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$).

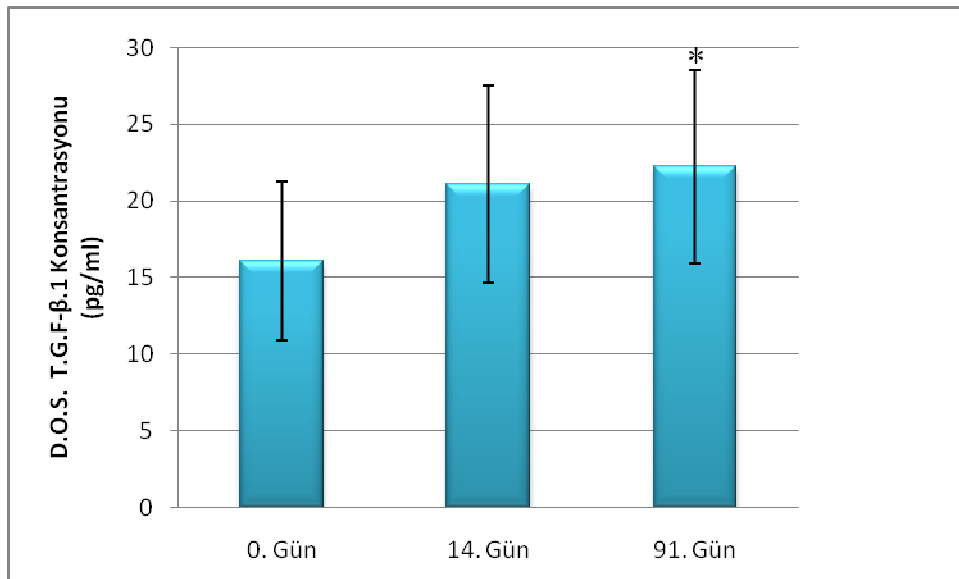
Birinci ve 2. grubun 0. gün ile 14. ve 91. günler arasındaki D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyon değişimleri kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.6).

Her iki çalışma grubu ile periodontal açıdan sağlıklı grubun başlangıçtaki D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonları değerlendirildi. Birinci grubun 0. gün D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu 15.24 ± 3.10 pg/ml, 2. grubun 16.12 ± 5.19 pg/ml, sağlıklı grubun ise 27.78 ± 7.31 pg/ml olarak belirlendi. Birinci grupta sağlıklı grup arasındaki ilişki ile, 2. grupta sağlıklı grup arasındaki ilişki ayrı ayrı incelendiğinde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı idi, her iki grubun da başlangıç D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonları sağlıklı gruptan anlamlı miktarda daha düşük bulundu (Tablo 6.7).



Şekil 6.9. Birinci grupta 0., 14., ve 91. günde elde edilen D.O.S. T.G.F-β.1 konsantrasyon değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.05$



Şekil 6.10. İkinci grupta 0., 14., ve 91. günde elde edilen D.O.S. T.G.F-β.1 konsantrasyon değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.05$ (0-91. gün)

Tablo 6.6. D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunun 0. gün değerlerinin ve zaman aralığındaki farkların gruplar arası karşılaştırılması.

D.O.S. T.G.F- β .1 (pg/ml)			
	1. Grup	2. Grup	p
	X $\pm$ Ss	X $\pm$ Ss	
0. Gün	15.24 $\pm$ 3.10	16.12 $\pm$ 5.19	AD
Fark (0-14. Gün)	1.24 $\pm$ 4.36	4.97 $\pm$ 8.43	AD
Fark (0-91. Gün)	3.20 $\pm$ 11.22	6.12 $\pm$ 6.90	AD
Fark (14-91. Gün)	1.95 $\pm$ 10.75	1.14 $\pm$ 8.55	AD

X: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

Tablo 6.7. D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunun 0. gün değerlerinin çalışma grupları ile sağlıklı grup arasında karşılaştırılması.

	T.G.F- β .1 (pg/ml) 0. Gün X $\pm$ Ss
1. Grup	15.24 $\pm$ 3.10*
2. Grup	16.12 $\pm$ 5.19*
Sağlıklı Grup	27.78 $\pm$ 7.31

X: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

* p<0.01 (Sağlıklı gruba kıyasla)

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontal hastalıklar, patojen mikroorganizmalar ve konak savunma cevabı arasındaki kompleks ilişkiler sonucu meydana gelen ve doku hasarına yol açan enfeksiyöz hastalıklardır. Mikroorganizmalar ve konak cevabı arasındaki bu ilişkiler hastalığın başlamasını, ilerlemesini ve şiddetini belirleyen en önemli faktörlerdir (197). Sağlıklı periodonsiyum varlığında konak ile mikroorganizmalar arasında bir denge söz konusudur. Bu dengeyi bir yandan patojen mikroorganizmaların virulans artışına neden olan kalitatif ve kantitatif değişiklikler bozabildiği gibi, diğer yandan da konak direncinin azalmasına neden olan lokal ve sistemik değişiklikler bozabilmekte ve sonuçta da periodontal hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Ağız boşluğunda ve subgingival bölgede toplam bakteri yükünü azaltarak patojen mikrobiyal içeriği sağlıklı ağızlardaki fizyolojik mikroflora ile değiştiren, beraberinde kök yüzeyindeki endotoksinlerin büyük kısmını ortamdan uzaklaştıran ve periodontal tedavinin en önemli fazını oluşturan B.P.T., dişeti iltihabının azaltılmasını ve diş çevreleyen periodontal dokular için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin hazırlanmasını sağlar. Periodontolojide B.P.T., enfeksiyonu kontrol altına almak adına gerçekleştirilen ilk basamaktır. Aynı zamanda farklı tedavi metodlarının araştırılmasında *gold standard* olarak kabul edilmektedir (133).

Diş gibi mineralize bir doku konak-bakteri ilişkisini de pek çok yönden etkiler. Diş ve çevresinde kolonize olan bakteriler aslında bölge olarak vücut dışındadır ve konağın doku içinde aktif olabilen savunma sistemleriyle kontrol altına alınmaları güçtür. Savunma hücreleri sert doku içindeki bakterilere karşı yeterince etkin olamaz. Bununla birlikte, mikroorganizmaların bulunduğu ortama ait bazı kimyasal özellikler savunma aktivitelerini etkileyebilir. Biyofilm tabakası içinde bulunan mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlar tarafından ortadan kaldırılması için bu yapının mutlaka mekanik olarak bozulması gerekir. Biyofilmin sahip olduğu karmaşık yapı, B.P.T.'nin başarısını olumsuz etkilemektedir. Ayrıca dişlerin morfolojik yapılarına bağlı ulaşılması zor bölgelerin varlığı da mikroorganizmaların

mekanik tedavi sırasında bu bölgelerde barınmalarına ve yeniden problem yaratmalarına yol açabilir. Bu nedenle periodontolojide mekanik tedavi, temel tedavi basamağıdır ve diğer farmakolojik ajanlar mekanik tedaviye destek olarak planlanmalıdır. Periodontal hastalıkların tedavisinde etken mikroorganizmaların eliminasyonunun yanı sıra, konak cevabının kontrolü de büyük önem taşımaktadır. B.P.T.'nin, periodontal patojenlerin miktarını kontrol altına almak amacıyla uygulanan antimikrobiyal yaklaşımla (187) veya konak cevabının düzenlenmesi amacıyla (42, 47, 97, 109, 110, 119, 126, 148, 155, 184, 203, 207, 216, 226, 261, 263, 276, 279) desteklenmesinin tedavinin etkisini arttırdığı bildirilmektedir.

İmmün sistemin düzenlenmesinde son yıllarda önemli yere sahip, doğal bir ürün olan β -glukan, hem hayvan modelleri hem de insan hücre kültüründe doğal bağışıklık mekanizmalarını uyarmaktadır (93, 94). Nötrofil ve makrofaj aktivasyonu yaptığı belirtilen (1, 124, 201, 280) ve immünomodülatör olarak tanımlanan β -glukanın yara iyileşmesinin kalite ve hızının artmasında da etkili olduğu belirtilmektedir (33, 35, 65, 74, 81, 204, 295). İmmün sistemi aktive etmesinin yanı sıra antimikrobiyal özelliğinin de bulunması nedeniyle çalışmamızda mekanik periodontal tedaviye destek olarak β -glukan kullanımı tercih edildi. β -glukanın, ortalama 75 kg ağırlığında bir yetişkin için günde 10 mg şeklinde hesaplanan dozunun makrofaj fonksiyonunu artırarak uygun immünomodülatör etkiyi sağladığı, dozu arttırmanın her zaman etkiyi arttırmakla eşdeğer olmadığı ve optimum doz olarak günde 10 mg kullanımının yeterli olduğu bildirilmiştir (128). Bu nedenle çalışmamızda β -glukan dozu olarak günde 10 mg (1 kapsül) tercih edildi.

Periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde klinik parametrelerin yanı sıra mikrobiyolojik ve biyokimyasal yöntemlerden de yararlanılmaktadır. Başarılı bir periodontal tedavi zorunlu anaerob mikroorganizmaların ortadan kaldırılması, sağlıklı dokuların florası olan fakültatif anaerob mikroorganizmaların artması ile direkt olarak ilişkilidir. Bu nedenle çalışmada β -glukanın antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için subgingival mikrofloradaki zorunlu anaerob/fakültatif anaerob mikroorganizma oranları araştırıldı. B.P.T. sonrasında periodonsiyumda iltihabın çözülmesiyle beraber bir iyileşme süreci başlamaktadır. T.G.F- β .1, dişeti

iltihabının çözülmesinde ve yara iyileşmesinin başlamasında anahtar rol oynayan mediyatördür. Çeşitli çalışmalarda bu mediyatörün yara iyileşmesinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (119, 149). Diğer yandan β -glukanın makrofaj ve nötrofilleri aktive ettiğinin bilinmesi nedeniyle bu çalışmada periodontal tedavide β -glukanın etkinliğinin değerlendirilmesinde D.O.S. T.G.F- β .1 seviyelerindeki değişim incelendi.

K.P., periodontitisin yavaş ilerleyen ve en yaygın formudur. Esas etken olan M.D.P. ile supragingival ve subgingival diştaşları ortadan kaldırılarak ağız hijyeni sağlandığında tedaviye verilen cevap genellikle olumludur. Diğer bir periodontitis formu olan agresif periodontitiste ise, hastalığın erken başlama yaşı, subgingival mikrofloranın ve buna verilen konak cevabının farklı ve komplike özellikleri ile ailesel bir geçiş söz konusudur, çok daha farklı bir tedavi yaklaşımı gerekmektedir (10). Bu çalışmada K.P.'i olan ve sigara içmeyen hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Günümüzde sigaranın periodontal hastalıkların risk faktörleri arasında yer aldığı kabul edilmektedir (20). Sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı, periodontal yıkımın şiddetlendiği ve periodontal tedaviye verilen olumlu cevabın azaldığı ortaya konmuştur (186, 242). Sigara içen K.P.'li bireylerde, derin ceplerde periodontal patojen bakteri miktarının arttığı (296), ayrıca konak cevabının da olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Bu olumsuz etkilerin en önemlisi nötrofiller üzerindeki etkilerdir, sigara kullanımı sonucunda nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve oksidatif yanma gibi fonksiyonları bozulmaktadır (90, 139). Ayrıca sigara içenlerde, periodontal patojenlere karşı önemli bir antikor olan immünglobulin G2 üretiminde azalma olduğu (118), bunun da periodontal enfeksiyona karşı korunmayı azalttığı belirtilmiştir. Yine sigara içen bireylerde D.O.S.'nda tümör nekroz faktör- α , prostaglandin E₂, nötrofil elastaz ve M.M.P-8 gibi doku yıkımıyla ilgili enzimlerin artışı söz konusudur (27, 237). Tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmaya sigara içmeyen bireyler dahil edildi.

Çalışmada tek köklü dişlerin tercih edilmesinin nedeni, bu dişler çevresinde ağız hijyeninin daha kolay sağlanması, tedavi işlemleri için ulaşılabilirliğin kolaylığı ve etkinliği, klinik ölçümlerde hata riskinin azalması ile optimal standardizasyonun

sağlanmasıdır (267, 272). Özellikle periodontal tedaviye destek olarak herhangi bir ajanın kullanıldığı çalışmalarda tek köklü dişlerin seçilmesi, hastalarda uygulanan işleme ait standardizasyonun sağlanabilmesi, değerlerin yorumlanması ve diğer çalışmalarla karşılaştırılması açısından önemlidir (115).

Konak cevabını gösteren iltihabi mediyatörlerin en yoğun olduğu bölgeler S.C.D. $\geq$ 5 mm olan periodontal ceplerdir (83, 183, 267, 272). Bu nedenle periodontal hastalık patogenezi araştıran çalışmalarda mikrobiyoloji ve D.O.S. örnekleri S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerden alınır. Bu bilgiler ışığında, çalışmada tüm ağzın tedavisi gerçekleştirilerek, periodontal durumu gösteren P.İ., G.İ., S.K. parametreleri tüm ağızda değerlendirildi. Ancak çalışma bölgesi olarak tek köklü dişler seçildiği için cep derinliği ve ataşman seviyesindeki değişimleri gösteren S.C.D. ve R.A.S. ölçümleri bu bölgelerde yapıldı. S.R.P. ve S.R.P.'ye destek olarak kullanılan β -glukanın flora ve D.O.S. T.G.F. β -1 üzerine etkisini incelemek üzere ise, örnekler tek köklü dişlerin S.C.D. $\geq$ 5 mm ve G.İ. $>$ 2 olan bölgelerinden alındı. Tedavi öncesi ve sonrasında subgingival mikrobiyolojik örneklerin ve D.O.S. örneklerinin toplanması ile klinik ölçümlerin yapılması işlemleri, birbirini etkilemeyecek şekilde belli bir düzen içinde gerçekleştirildi.

Uygulanan bir periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde bölgelerin seçimi kadar örneklemede kullanılan yöntemler de önemlidir. Sunulan çalışmada β -glukanın antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için subgingival bölgeden mikrobiyolojik örnekler alındı. Bu örnekleri elde edebilmek için, küret kullanarak veya endodontik *paper point* ile toplamak olmak üzere 2 yöntem bulunmaktadır. Her iki yöntemde de subgingival örneği kontamine etmemek için işlem öncesinde supragingival plağın dikkatli bir şekilde uzaklaştırılması son derece önemlidir. Küretle toplanan plak tüm cepten elde edilirken, *paper point*'e emdirilen plak biyofilmin dış tabakalarından, daha çok patojenik bakteri içeren bölgelerinden elde edilmektedir (234, 235). Böylece *paper point* örnekleri küret örneklerine göre daha fazla miktarda patojen bakteri içerebilir (214). Bu çalışmada *paper point* yöntemi ile, steril 30 numaralı endodontik *paper point* kullanılarak subgingival mikrobiyolojik örnekler elde edildi.

Mikrobiyolojik değerlendirme yapabilmek için birçok test metodu mevcuttur. Günümüzde mikroskop, bakteriyel kültür, enzimatik analiz, immün analiz, nükleik asit problemleri, *polymerase chain reaction* analizleri gibi farklı özellik ve teknolojiye sahip yöntemler kullanılmaktadır. Mikrobiyolojide bakteri kültürü yapılması, enfeksiyon hastalıklarında tanı koyulması ve tedavi yolunun tayini için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde enfeksiyon bölgesinden alınan örnek uygun besiyerlerinde çoğaltılarak incelenir ve tanımlanır. Kültür metoduyla varolan tüm mikroorganizmaları üretmek mümkün olmasa da, farklı besiyeri ve biyokimyasal kriterlerin kullanımıyla birçok periodontal patojen bakteri tanımlanabilmekte ve metod, antibiyotik duyarlılık testine imkan vermektedir (7, 175). Düşük seviyedeki mikroorganizmaları belirlemede zorlanması, tekniğin hassaslığı, yüksek maliyeti ve zaman gerektirmesi gibi birtakım sınırları da bulunmasına rağmen (49), karşılaştırılan diğer yöntemlere karşı *gold standard* olarak kabul edilmesi nedeniyle, bu çalışmada mikrobiyolojik değerlendirme için kültür metodu kullanıldı.

Periodontal hastalıkta olduğu kadar yapılan tedavi ile de değişim gösteren parametrelerden biri de D.O.S. hacmi ve içeriğidir. D.O.S. birçok farklı özellikteki molekülün bir arada bulunduğu karmaşık bir yapıya sahiptir. Giderek artan sayıdaki D.O.S. alışmaları, bu sıvı içinde sağlık, hastalık ve aktivite ile ilgili moleküllerin araştırılmasının önemini göstermektedir (5, 6, 40, 41, 69, 106, 113, 119, 142, 149, 150, 242, 249, 268). D.O.S., dişeti bağ dokusunda bulunan sıvının kapiller duvarlarından ozmotik basınca dişeti oluğuna sızmasıyla oluşur. Sağlıklı dişetinde D.O.S. miktarı son derece azdır. Bakteriyel saldırı sonucu dişeti iltihabı başladığında bu sıvının içeriği iltihabi bir eksüda haline gelmekte (168, 200), miktarı da kapiller basıncın ve damar geçirgenliğinin artışı sonucu artmaktadır (58). Kollajen yıkımı sırasında açığa çıkan moleküller, periodontal hastalığın varlığı ve doku yıkımı ile ilişkilendirilirken; kollajen yapımı sırasında açığa çıkan moleküller, doku tamiri, yapımı ve hatta rejenerasyonu hakkında bir fikir verebilmektedir. Bu nedenle D.O.S., toplandığı bölgedeki dokuların sağlık durumları ile hastalık ve iyileşme sürecindeki değişiklikleri dinamik olarak yansıtır. İnvaziv olmayan bir yöntemle, hastanın kolay tolere edebileceği bir şekilde toplanır ve ilgili bölgedeki periodontal dokularla yakından ilişkilidir. Bölgeye zel olması, kolay elde edilebilmesi ve içeriğinin

incelenmesine yönelik tekniklerin geliştirilmesi, bu materyale olan ilginin artmasına sebep olmuştur. Son 50 yıl içerisinde farklı toplama ve analiz metodları kullanılarak yapılmış D.O.S. hacmi ve içeriği ile ilgili sayısı binlerle ifade edilen bilimsel çalışmalar yayınlanmıştır (151).

D.O.S.'da bulunan T.G.F- β .1, dişeti iltihabının çözülmesinde en önemli yere sahip olan mediyatördür. Periodontitisli hastalarda D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesi üzerine yapılan çeşitli periodontal tedavileri inceleyen araştırmalar, D.O.S. T.G.F- β .1'in yara iyileşmesinde hücresel aktivitenin belirlenmesinde prognostik bir *marker* olabileceğini, doku tamiri ve yapım olaylarının hücresel boyutta incelenmesinde yardımcı bir mediyatör olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (41, 119, 149). Bu özelliğinden dolayı çalışmamızda K.P.'li hastaların periodontal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, doku iyileşmesinde hücresel aktiviteyi gösteren T.G.F- β .1 seviyesi araştırıldı. Bu amaçla tedavi öncesi ve sonrası D.O.S. örnekleri, K.P.'li hastaların tek köklü dişlerinin S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerinden ve kontrol amacıyla sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerin yine tek köklü diş bölgelerinden elde edildi.

D.O.S. toplanması için birçok teknik kullanılmaktadır. Sabit hacimdeki izotonik bir sıvının kullanıldığı mikrosırınga ile yıkama yöntemi (230), dişeti oluşundan hücre elde edilmesi için çok uygundur. Ancak teknik zorlukları, genellikle üst çenede uygulanışı, bölgeye özel olmaması ve oluk içindeki tüm D.O.S.'nın toplanamaması gibi dezavantajları nedeniyle D.O.S. içeriğini incelemek açısından uygun değildir. Dişeti oluşunun ağzına yerleştirilen belli bir çaptaki kapiller tüp ile D.O.S. toplama yöntemi (245), dilüe edilmemiş D.O.S. elde edilebilmesi açısından ideal gibi görünse de, kısa sürede yeterli miktarda örnek toplanması mümkün olmamaktadır. D.O.S. toplamak için emici filtre kağıt metodu ilk olarak Brill ve Krasse tarafından tanımlanmıştır (31). Emici filtre kağıt şeritler ile D.O.S. toplama yöntemi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi, travmatik olmaması ve bölgeye özel olması gibi avantajları nedeniyle günümüzde en fazla tercih edilen metoddur (98, 117, 149, 206, 249, 250). Ancak bu teknikte de uygulama yöntemi, toplama süresi ve D.O.S. hacminin belirlenmesi gibi konularda farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bu teknikte genellikle

örnek toplama zamanı ve kullanılacak şeridin tipi çalışma amacına göre belirlenmektedir. Çalışmamızda D.O.S. toplamak için özel olarak hazırlanmış *Periopaper* kullanıldı. D.O.S. toplanması ile ilgili sorunlardan bir tanesi de, örneklerin kan, tükürük veya plak ile kontaminasyonudur (116). Fakat iyi izolasyon, kurutma ve dikkatli çalışma tekniği ile bu sorun çözülebilir.

Çalışmalar incelendiğinde D.O.S. toplama süresinin 5 sn ile 3 dk arasında değiştiği görülmektedir (5, 41, 114, 130, 142, 149). Son yıllarda daha kısa toplama zamanları (5-30 sn) tercih edilmektedir, çünkü cep epiteli mekanik uyarılara karşı son derece hassastır. Periodontal cebe kağıt bir şeridin sokulması hemen vasküler geçirgenliğin artmasına ve serum içeriğinin cep içine sızmasına neden olmaktadır (67, 88). Analiz için yeterli miktarda D.O.S. toplamak için sürenin uzatılması, D.O.S. içeriğinin değişerek serum içeriğine yaklaşması riskini taşır (67). D.O.S. hacminin belirlenmesinde az hacimdeki örneğin buharlaşma ihtimali de unutulmamalıdır (117). Bu çalışmada D.O.S. toplama süresi olarak 30 sn (242, 263) belirlendi.

Kağıt şeritler ile toplanan sıvı hacminin, oluk sıvısında tespit edilen maddelerin tam değerlerini konsantrasyona çevirmek için ölçülebilmesi önemlidir. Bu sıvı hacmini değerlendirmek için, başlangıçta kağıt şeridin ıslak veya ninhidrin gibi bir protein boyası ile boyanmış bölgesi gözle, bir cetvel yardımıyla veya derecelendirilmiş mikroskop yardımı ile ölçülerek hesaplanmıştır. Günümüzde Periotron® adı verilen elektronik bir cihaz ile bu işlem yapılabilmektedir (107, 117). Ayrıca toplanan düşük hacimli D.O.S. örneklerinin miktarının ölçülebilmesini kolaylaştırmak amacıyla tartma yöntemi önerilmiştir (106). Çalışmamızda D.O.S. hacmi hassas terazide tartma metodu ile belirlendi.

Çalışmada D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesi ELISA yöntemiyle tespit edildi. Bu yöntem immünolojideki spesifik antijen-antikor bağlanması prensibine dayanır. D.O.S.'ndaki moleküllerin konsantrasyonlarının düşük olması ve D.O.S. hacminin az ve sınırlı miktarda olması nedenleriyle, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan ELISA yöntemi tercih edildi. T.G.F- β hücrelerden çoğunlukla latent, inaktif formda salınmaktadır (158), aktif formu belirleyen ELISA ile tespit edilmeden önce aktive etmek

gerekmektedir (260). Bu nedenle deneyde biyolojik olarak aktif ve latent formları ayırmak mümkün değildir.

Periodontal hastalıkların tedavisinin ilk basamağını oluşturan ve enfeksiyonu kontrol altına almak amacıyla gerçekleştirilen B.P.T.'nin uygulanmasında değişik yaklaşımlar mevcuttur. Ancak yakın dönemde yapılan çalışmalarda, her seansta sadece ¼ çeneye S.R.P. uygulanan mekanik tedavinin subgingival bakterilerin kontrolünde daha az etkili olduğu ve klinik parametrelerde yeterli ilerleme sağlamadığı, bununla beraber her seansta tüm dişlere S.R.P. uygulanan mekanik tedavinin subgingival bakterilerin total sayısının azaltılması ve bu şekilde iyileşme için daha uygun bir ortam yaratmasından dolayı daha etkili olduğu gösterilmiştir (25, 63, 210). Bu nedenle bizim çalışmamızda da hastaların tüm dişlerine 1 hafta ara ile toplam 2 seans S.R.P. yapıldı.

Mekanik tedaviyi takiben periodonsiyumdaki iyileşme ve olgunlaşmanın 9-12 ay devam edebileceği belirtilse de, S.C.D.'de azalma ve ataşman kazancı açısından en önemli değişiklikler ilk 1-3 aylık dönemde gerçekleşir (15, 181, 209). Bu nedenle periodonsiyumun S.R.P.'ye verdiği cevap, tedaviyi izleyen 4 haftadan önce değerlendirilmemelidir (63, 284). Subgingival diştışı temizliği, periodontitisle ilişkili subgingival mikroflorayı baskılıyor olsa da (233), periodontal patojenler yeniden kolonize olarak birkaç ay içinde başlangıç seviyelerine geri dönerler (164, 172, 224). Başlangıç tedavisinden sonra mikrofloranın yeniden kolonize olması için gereken süre, bireyden bireye değişebilmekle birlikte, 9-11 hafta olarak belirtilmiştir (111). Başka bir çalışmada, başlangıç tedavisinden sonra, çeşitli bakteriyel morfoler için yeniden kolonize olma süreçlerinin 90 güne kadar olabildiği bildirilmiştir (182). Tüm bu bilgilere dayanarak ve tedavi etkinliğinin farkını değerlendirebilmek amacıyla bu çalışmada mikrofloranın yeniden değerlendirme süresi olarak 91. gün uygun görüldü.

D.O.S.'da T.G.F- β .1 seviyesini değerlendirmek için başlangıç, 14. gün ve yeniden değerlendirme süresi olan 91. gün seçildi. Dokunun iyileşme sürecinde pıhtı oluşumunu takiben saatler içerisinde başlıca nötrofil ve monositler olmak üzere iltihabi hücreler pıhtıya toplanırlar. Üç gün içinde makrofajlar ortama göç ederek

granülasyon dokusu oluşumunu başlatırlar (61, 284). Bu süreçte makrofajlar tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblastların ve endotelial hücrelerin çoğalmasını ve yara bölgesine hareketini sağlarlar. Anlaşıldığı gibi, 14. günün tercih edilmesi, tedavi sonrası dokunun erken iyileşme sürecinde çok önemli olan 1. haftadaki hücresel değişimlerin izlenebilmesi ve bu dönemde T.G.F- β .1 seviyesinin kaydedilebilmesi açısından önemlidir. Yeniden değerlendirme süresi olan 91. gün ise, dokudaki klinik iyileşmenin tamamlandığı geç dönemde T.G.F- β .1 seviyesini değerlendirebilmek için tercih edildi. Literatürde D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesini değerlendiren çalışmalarda genellikle tedavi öncesi ile sonrasındaki 1. ve 2. (149, 242) ile 4., 6., 12. (119, 149) haftaların tercih edildiği görülmektedir.

Çalışmada istatistiksel analizin gücünü arttırmak için hastalarda belli sayıda diş olmasına dikkat edildi. Her hastada minimum 15 diş alınarak klinik değerlendirmeler tüm ağız ve tek köklü dişler bölgeleriyle, tek köklü dişlerde S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerin ortalamaları alınarak hasta bazında gerçekleştirildi. Klinik değerlendirilmeler için ağız hijyeni seviyesi belirlenirken her dişin 4 yüzeyi (meziyal, distal, midbukkal ve mid-lingual), S.C.D. ve R.A.S. için ise 6 yüzeyi (meziyobukkal, disto-bukkal, mid-bukkal, meziyo-lingual, disto-lingual ve mid-lingual) incelendi. Başlangıç klinik indeks değerlerinin gruplar arasında benzer olmasına dikkat edildi ve istatistiksel değerlendirme sonucunda da gruplar arasında herhangi bir farkın olmadığı görüldü.

Araştırma süresince ağız hijyeni seviyesini belirlemek ve M.D.P. miktarını değerlendirmek için P.İ. parametresi kullanıldı. M.D.P., periodontal hastalıkların etiyolojisinde primer rol oynamaktadır. Bu nedenle M.D.P.'ın ağız ortamından uzaklaştırılması ve hastaların iyi bir ağız hijyeni sağlaması, hem periodontal tedavi sırasında hem de uygulanan ek tedavinin etkinliğini değerlendirmede çok önemlidir (166). P.İ. kullanarak dişeti ile temasta olan supragingival plak miktarı ölçülmektedir. Patojenite açısından subgingival plak önemli olmasına rağmen, supragingival plağın periodontitis gelişiminde ve subgingival plağın mikrobiyal içeriği üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (122, 224, 256, 291). Supragingival

plak kontrolü sonucunda iltihabın ve D.O.S. akışının azalması ile subgingival ortamın koşulları değişecek (291), bu değişim de subgingival mikroorganizmalar için gereken besin miktarının azalmasına sebep olacaktır. Çalışma başlamadan önce tüm hastalara modifiye Bass fırçalama yöntemi (17) öğretildi, günde 2 kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben diş ipi/ara yüz fırçası kullanımını içeren ara yüz temizliği yapmaları istendi. Çalışma süresince belirli aralıklarla hastaların ağız hijyenlerinin yeterli seviyede olup olmadığı kontrol edildi.

Tüm ağızda P.İ., tedavi sonrasında her iki grupta da başlangıç değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalırken, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tek köklü dişler bölgesinde de P.İ. değerleri, gruplar arası fark olmaksızın tedavi öncesine kıyasla anlamlı azalma gösterdi. Aynı bulgu hastaların S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerine ait P.İ. değerleri için de geçerliydi (Tablo 6.2). P.İ. ile ilgili bulgular, tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini sağladıklarını, verilen eğitimin ve mekanik tedavinin etkisiyle ağız hijyeni gerekliliklerinin daha rahat ve başarılı uygulanması için ortamın uygun hale geldiğini, ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuz etkilerin sonuçlara yansımaması ve elde edilecek farklılıkların doğru değerlendirilmesi için gerekli koşulların yerine getirildiğini göstermektedir.

Bu çalışmada dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde G.İ. ve S.K. kullanıldı. Bu indeksler ile cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabı yansıtan kanama durumu belirlenmekte, ayrıca dişetin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler kaydedilmektedir (169). Yine kanama, bağ dokusunda var olan iltihabı gösteren objektif bir belirti olarak kabul edilmektedir (127). Bu çalışmada G.İ. ve S.K. değerlerine ait grup içi değişimler incelendiğinde, her iki grupta da tüm ağız, tek köklü dişler ve S.C.D. $\geq$ 5 mm olan bölgelerde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu tespit edildi (Tablo 6.2). Tüm ağız G.İ. değerinin, 1. grupta 2.26 ± 0.42 iken tedaviden sonra 0.41 ± 0.15 'e düştüğü görüldü. Aynı şekilde, 2. grubun başlangıçta 2.16 ± 0.40 olan tüm ağız G.İ. değeri, 91. günde 0.44 ± 0.14 'e azalma gösterdi. Tek köklü dişler bölgesinde 1. grupta G.İ. 2.31 ± 0.52 iken, tedaviden sonra 0.28 ± 0.13 değerine düştü. Yine 2. grupta 2.12 ± 0.36 olan G.İ. değeri, tedaviden

sonra 0.25 ± 0.12 'ye düştü. S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde, 1. grupta G.İ. başlangıç 2.36 ± 0.37 değerinden azalarak 0.33 ± 0.21 değerine düştü. Aynı bölgelerde 2. grupta da G.İ. başlangıç 2.16 ± 0.47 değerinden azalarak 0.45 ± 0.42 'ye azalma gösterdi.

Tüm ağız S.K. değeri 1. grupta $\%85 \pm 15$ iken tedaviden sonra $\%6 \pm 3$ 'e düştüğü görüldü. Bu gruba benzer şekilde, 2. grubun başlangıç tüm ağız S.K. değeri $\%87 \pm 10$ iken, 91. günde $\%11 \pm 3$ 'e azalma gösterdi. Tek köklü dişler bölgesinde 1. grupta S.K. $\%87 \pm 12$ iken, tedaviden sonra $\%8 \pm 4$ değerine düştü. Yine 2. grupta başlangıçta $\%86 \pm 13$ olan S.K. değeri, tedaviden sonra $\%11 \pm 6$ 'ya azalma gösterdi. S.C.D. ≥ 5 mm olan bölgelerde 1. grupta S.K. $\%88 \pm 11$ değerinden azalarak $\%9 \pm 4$ değerine ulaştı. Aynı bölgelerde 2. grupta da S.K. başlangıç $\%84 \pm 14$ değerinden azalarak $\%10 \pm 6$ 'ya düştü. Gruplar arasındaki ise anlamlı bir farklılık görülmedi. G.İ. ve S.K.'da görülen bu değişim, her iki gruba mekanik yaklaşımla gerçekleştirilen B.P.T. uygulanması nedeniyle dişeti iltihabının azalmasına ait beklenen bir durumdur (2).

Literatüre bakıldığında B.P.T. sonrasında G.İ. (148, 163, 261, 269) ve S.K. (15, 70, 120, 136, 208) değerlerinde anlamlı azalmalar söz konusudur. Tek başına S.R.P.'nin etkinliğinin değerlendiren Proye ve ark. (208), 10 K.P.'li hastada 128 periodontal cebi değerlendirdikleri çalışmalarında, S.K. değerinin 4 haftada $\%71$ 'den $\%27$ 'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Tüter ve ark. (269) ise tedavi öncesi 1.82 olan G.İ. değerinin, tedavi sonrası 6. haftada 0.94'e anlamlı azalma gösterdiğini bildirirken, Darby ve ark. (70), başlangıçta ve S.R.P sonrası 6. haftada yapılan klinik ölçümlerde modifiye G.İ. değerinin 2.5'dan 1.2'ye, S.K. değerinin ise $\%86$ 'dan $\%47$ 'ye gerilediğini belirtmişlerdir. B.P.T.'nin dişeti iltihabı üzerine etkisini inceleyen Proye ve ark. (208) ile Darby ve ark.'nın (70) çalışmalarında elde edilen S.K.'daki azalmanın bizim çalışmamızdan daha az olmasının nedeni, sürenin daha kısa olmasına bağlı olabilir.

B.P.T.'ye destek olarak immünomodülatör ajan kullanımının incelendiği araştırmalarda da klinik olarak iltihap derecesindeki değişimler değerlendirilmiştir. B.P.T.'ye destek olarak meloksikam kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ilaç alımının 10. gününde papil kanama indeksi meloksikam grubunda

1.75'den 0'a, plasebo grubunda 2'den 0'a düşmüştür. Gruplarda tedavi sonrasında görülen bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (42). Vardar ve ark. (276), S.R.P.'ye destek olarak kullanılan nimesulid ve naproksenin papil kanama indeksini 10. günde anlamlı derecede azalttığını belirtmişlerdir. Tedavinin 3. ayında papil kanama indeksinin nimesulid grubunda 2.20'den 0.55'e, naproksen grubunda 2.10'dan 0.90'a, plasebo grubunda ise 2.55'den 1.1'e düştüğü belirtilmiştir. Gruplar arası farka bakıldığında ise naproksen ile plasebo grubu arasında bir fark bulunmazken, nimesulid grubundaki azalma miktarının plasebo grubundan anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu bulgunun sebebi olarak, NSAI ajanların dişeti dokusundaki iltihabın azalmasına yardımcı olmasını göstermişlerdir. NSAI ajanların etki mekanizmasında, COX-1 inhibisyonunun antienflamatuvar etkisinin, COX-2 inhibisyonunun daha az olmasının yanı sıra, istenmeyen yan etkilerinin de daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (184). Nimesulid COX-2 inhibitörü olduğu için daha güçlü antienflamatuvar etkiye yol açması muhtemeldir. B.P.T.'ye destek olarak kullanılan immünomodülatör ajanlardan bir tanesi de *bone-sparing* ajanlar olarak tanımlanan bisfosfonatlardır. Lane ve ark. (155), 12. ayda S.K.'daki azalma miktarını bisfosfonat grubunda %24, plasebo grubunda %16 olarak tespit etmişlerdir. Bisfosfonat grubundaki azalmanın diğer gruptan anlamlı derecede farklı olduğunu ancak bu anlamlılığın sadece 6-12. ay değerleri arasında olduğunu bildiren Lane ve ark. (155), bu bulguyu bisfosfonat tedavisinin antienflamatuvar etkisi ile açıklamışlardır. Gürkan ve ark. (119), S.R.P.'ye destek olarak hem D.D.D. hem de plasebo kullanımı ile papil kanama indeksinin, 3. ayda anlamlı değişim gösterdiğini, ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Benzer sonuçlar S.R.P.'ye destek olarak meloksikam kullanımı ile de elde edilmiştir (261). Kurtis ve ark. (148), bir diğer NSAI olan flurbiprofenin 10. günde G.İ. değerini azalttığını ancak plasebo grubuyla fark olmadığını bildirmişlerdir.

B.P.T.'ye destek olarak kullanılan immünomodülatör ajanların G.İ. ve S.K.'nın üzerindeki etkisini değerlendiren literatürler incelendiğinde, çoğunlukla sonuçların plasebo grubundan üstün olmadığı görülmektedir. Farklı bir etki mekanizmasına sahip olmasına rağmen, β -glukanın B.P.T.'ye destek olarak kullanımının G.İ. ve S.K.

değerleri üzerine ilave bir katkısı olmadığı, uygulanan mekanik periodontal tedaviyi takiben tüm gruplarda dişetindeki iltihabın azaldığı görüldü. Gerek hastanın uyguladığı ağız hijyeni işlemleri gerekse diş yüzeyindeki plak, diştaşı gibi retansiyona yol açan lokal eklentilerin uzaklaştırılması ile iltihaba bağlı vaskülarizasyon ile damar geçirgenliğinin azalması ve ödemin çözülmesiyle G.İ. ve S.K. değerlerinde azalma meydana gelmektedir. Antienfektif yaklaşımın bir basamağı olan mekanik periodontal tedaviyle cep epitelindeki ve dişeti bağ dokusundaki iltihabın ortadan kaldırılması, bu tedavinin temel rolünü ve üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

Periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan önemli klinik parametrelerden biri S.C.D.'ndeki değişimdir. S.C.D., dişeti kenarından cep tabanına kadar periodontal sonda kullanılarak ölçülebilen mesafeyi ifade eder. B.P.T. ile hastanın günlük ağız bakımıyla koruyabileceği, fizyolojik sınırlar dahilinde S.C.D. elde edilmesi amaçlandı. Çalışmada, her hasta için hazırlanan rehber oklüzal stentler üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece S.C.D. ölçümlerinin her dönemde aynı noktalardan aynı sonda açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin artırılması amaçlandı (60). Bu yöntemle, oluşturulan sabit referans noktaları ile periodontal sondanın konumu ve uygulama açısına bağlı oluşabilecek istenmeyen sonuçlar giderildi.

B.P.T. ile gerçekleşen S.C.D. azalma miktarı, tedavi öncesinde belirlenen S.C.D. miktarı ile ilişkilidir. Literatüre göre başlangıçta 1-3 mm olan S.C.D. değerlerinin S.R.P. ile 0.03-0.23 mm arasında azalma göstermesi beklenirken (55, 62, 63, 181, 241), $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm olan bölgelerdeki bu azalmanın 0.71-1.56 mm olması beklenmektedir (15, 55, 62, 63, 120, 181, 241). Bu azalma miktarının $\text{S.C.D.} \geq 6$ mm olduğu bölgelerde ise 1.20-2.92 mm olarak gerçekleşeceği bildirilmiştir (15, 62, 63, 181, 241). Morrison ve ark. (181), 90 K.P.'li hastada S.R.P.'nin etkinliğini değerlendirmek için gerçekleştirdikleri çalışmada, tedaviden 4 hafta sonra $1 \leq \text{S.C.D.} \leq 3$ mm, $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm ve ≥ 7 mm S.C.D.'ne sahip olan dişlerin periodontal durumunu incelemişler ve $1 \leq \text{S.C.D.} \leq 3$ mm olan dişlerde S.C.D.'de 0.17 mm, $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm olan dişlerde 1 mm ve $\text{S.C.D.} \geq 7$ mm olan dişlerde de 2.2 mm

azalma sağlamışlardır. Bu çalışmada tek köklü dişlerde S.C.D. değerleri başlangıca kıyasla 91. günde 1. grupta 0.97 ± 0.36 mm ve 2. grupta 0.79 ± 0.32 mm azaldı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Şekil 6.4a). Benzer şekilde, S.C.D. ≤ 5 mm olan bölgelerde de anlamlı azalmalar gözlemlendi (Şekil 6.4b). Bu bölgelerdeki S.C.D. değerlerinde azalma, 1. grupta 1.93 ± 0.30 mm ve 2. grupta 1.88 ± 0.17 mm olarak tespit edildi. Gözlenen bu değişim literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir.

B.P.T. enflamatuvar cevabın çözülmesini, periodontal hastalık ilerlemesinin durdurulmasını ve klinik ataşman kazancı ile cep derinliğinde azalmayı sağlar (62, 111). Periodontal tedavinin klinik başarısının değerlendirilmesinde S.C.D. ile ilgili sonuçların ataşman kazancı ile birlikte incelenmesi daha doğru olacaktır. Tedavi sonrasında elde edilen S.C.D. azalması, meydana gelen doku büzülmesi ile dişeti kenarının apikale doğru yer değiştirmesine ve ataşman kazancına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. S.C.D.'deki değişime ataşman kazancının katkısı, tedavi sonrasında elde edilen cep içindeki iyileşmeyi ve diş ile dişetinin adaptasyonunu yansıtmaktadır. Bu nedenle ataşman seviyesi ölçümleri, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Ataşman seviyesindeki değişim klinik veya rölatif olarak ölçülmektedir (212). Klinik ataşman seviyesi (K.A.S.), mine-sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içinde ulaştığı son nokta arasındaki mesafedir (46, 179). Ancak mine-sement sınırının rehber olarak alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşük bulunmuştur (46). Mine-sement sınırının yeri her zaman net olarak belirlenemeyebilir ve anatomik yapıya bağlı olarak özellikle ara yüzlerdeki ölçümler sırasında periodontal sondanın dikey olarak yerleştirilmesini kısıtlayabilir. Bu nedenle çalışmada ataşman seviyesi ölçümleri, oklüzal stentler rehber alınarak rölatif olarak yapıldı (60). Periodontal sondanın cep içindeki hareketini durduracak düzeyde hissedilen doku direnci, ataşman seviyesinin olduğu yer olarak değerlendirildi. Stent kenarı referans noktası kabul edilerek bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü. R.A.S.'ndeki negatif yöndeki değişim ataşman kazancı olarak değerlendirildi. Çalışmada tek köklü dişler bölgesi R.A.S. değerlerindeki değişimler incelendiğinde, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı ataşman kazancı meydana geldiği görüldü (Şekil 6.5a). Bu çalışmada tek köklü

dişlerde ataşman kazancı başlangıca kıyasla 91. günde 1. grupta 0.69 ± 0.31 mm ve 2. grupta 0.46 ± 0.31 mm olarak saptandı ($p < 0.01$). Birinci grubun tek köklü dişlerde gözlenen ataşman kazancı 2. grup ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde, $S.C.D. \geq 5$ mm olan bölgelerdeki ataşman kazancı ise 1. grupta 1.22 ± 0.21 mm, 2. grupta ise 1.11 ± 0.26 mm olarak tespit edildi ($p < 0.01$). $S.C.D. \geq 5$ mm olan bölgelerdeki R.A.S. değişimi iki grup arasında kıyaslandığında ise aralarında yine anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi (Tablo 6.2).

K.P. tedavisinde B.P.T. halen *gold standard* olarak kabul edilmektedir. Tek başına uygulanan S.R.P.'nin klinik etkinliğini değerlendirmek üzere planlanan çalışmalardan bir tanesinde Haffajee ve ark. (120), S.C.D. ve K.A.S.'de en önemli azalmanın 3. ayda meydana geldiğini, sonraki dönemlerde daha az miktarda da olsa olumlu gelişmenin devam ettiğini belirtmişlerdir. Üçüncü ayda başlangıç $S.C.D. < 4$ mm olan bölgelerde cep derinliği ve ataşman seviyesinde tedavi sonrasında anlamlı olmayan bir artış, $4 \leq S.C.D. \leq 6$ mm olan bölgelerde cep derinliğinde anlamlı azalma ile anlamlı olmayan ataşman kazancı, $S.C.D. \geq 6$ mm olan bölgelerdeyse cep derinliğinde anlamlı azalma ile ataşman seviyesinde anlamlı kazanç olduğunu bildiren araştırmacılar, ortalama S.C.D.'nin 3.3 mm değerinden 3.1 mm'ye azaldığını bildirmişlerdir. K.A.S. parametresinde değerlerin 0.53 mm'lik ataşman kaybından 0.64 mm'lik ataşman kazancına değişim gösterdiğini, ancak 3 ayda ortalama 0.11 mm'lik anlamlı ataşman kazancı elde ettiklerini ifade etmişlerdir. S.R.P.'nin klinik etkinliğini 6 hafta sonrasında değerlendiren bir diğer çalışmada S.C.D.'nin 6.60 mm'den 6.29 mm'ye düştüğü, K.A.S.'de 0.12 mm'lik kazanç sağlandığı ve bu değişimlerin anlamlı olduğu bulunmuştur (269). Darby ve ark. (70), S.C.D. değerinin 5.9 mm' den 4.4 mm'ye azaldığını, ataşman seviyesinde ise 0.4 mm kazanç olduğunu saptamışlardır.

Literatürde periodontal tedavi ve destek olarak β -glukan kullanımı sonucunda S.C.D. değişimini ve ataşman kazancını değerlendiren bir çalışma olmadığı için doğrudan kıyaslama yapmak mümkün olmadı. Ancak immünomodülatör ajanlarla yapılan çalışmalara bakıldığında, NSAI ajanlar, D.D.D. ve bisfosfonat'ın S.R.P.'ye destek olarak kullanıldığı araştırmalar olduğu görülmektedir. D.D.D.'in S.R.P.'ye

destek olarak 9 ay süreyle kullanıldığı çalışmada (47), D.D.D. grubunda başlangıçta $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm olan bölgelerde S.C.D. azalma miktarı 3. ayda 0.82 mm, plasebo grubunda 0.60 mm; başlangıçta $\text{S.C.D.} \geq 7$ mm olan bölgelerde ise 1.55 mm, plasebo grubunda 0.93 mm olarak bildirilmiştir. Her 2 grupta grup içinde anlamlılık söz konusudur, ayrıca D.D.D. grubundaki azalma miktarı diğer gruptan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. D.D.D. grubunda başlangıçta $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm olan bölgelerde K.A.S. değişimi 3. ayda 0.86 mm, plasebo grubunda 0.71 mm; başlangıçta $\text{S.C.D.} \geq 7$ mm olan bölgelerde ise 1.38 mm, plasebo grubunda 0.91 mm olarak bildirilmiştir. K.A.S.'deki bu değişim hem grup içinde hem de gruplar arasında anlamlı bulunmuştur. S.C.D. ve K.A.S.'de elde edilen anlamlı azalmanın sebebi hasta sayısının fazla olmasına ve antikollajenaz özelliği bulunan ilacın uzun dönem kullanımına bağlı olabilir. Vardar ve ark. (276), nimesulid grubunda S.C.D.'nin 5.80 mm'den 2.55 mm'ye, naproksen grubunda 6.35 mm'den 1.90 mm'ye, plasebo grubunda ise 6.35 mm'den 2.25 mm'ye düşüş gösterdiğini, her üç grupta da S.C.D. parametresindeki bu azalmaların anlamlı bulunduğunu, gruplar arasında ise anlamlı bir farka ulaşamadığını bildirmişlerdir. K.A.S. parametresindeki değişimler; nimesulid grubunda 1.35 mm, naproksen grubunda 1.15 mm, plasebo grubundaysa 1.30 mm olarak bulunmuş, ataşman kazancında da gruplar arası anlamlılık saptanamamıştır. Araştırmacıların S.C.D.'inde elde ettiği değişimlerin yüksek olması, seçilen hastaların dişeti iltihabının şiddetine bağlı olarak meydana gelen doku büzülmesi ile açıklanabilir. Lane ve ark. (155) tarafından S.C.D. azalması 12. ayda bisfosfonat grubunda 0.56 mm, plasebo grubunda 0.38 mm olarak belirlenmiştir. Onikinci ayda klinik ataşman kazancının bisfosfonat grubunda başlangıç $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ olan bölgelerde 0.65 mm, plasebo grubunda ise 0.44 mm olduğu bildirilmiştir. Sadece 6-12. aylar arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Araştırmacılar, ilk 6 ayda S.R.P.'nin güçlü etkisinin bisfosfonat etkisini maskeleyiş olabileceğini, ayrıca ajanın antienflamatuvar özelliğinin 6. aydan itibaren ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. Gürkan ve ark.'nın çalışmalarında, başlangıç $4 \leq \text{S.C.D.} \leq 6$ mm olan bölgelerde S.C.D., D.D.D. grubunda 3. ayda 1.74 mm, plasebo grubunda 1.53 mm azalmış, ataşman kazancı ise sırasıyla 0.99 mm ve 1.01 mm olarak bulunmuştur. Başlangıçta $\text{S.C.D.} \geq 7$ mm olan bölgelerde ise S.C.D. D.D.D. grubunda 3.22 mm, plasebo grubunda 2.78 mm azalırken ataşman kazancı

sırasıyla 1.84 mm ve 1.74 mm olarak saptanmıştır. Tüm bu değişimlerin grup içerisinde anlamlı olduğu, ancak gruplar arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (119). B.P.T.'ye destek olarak meloksikam kullanımının etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, tedavi sonrası 1. ayda S.C.D.'de sadece meloksikam verilen grupta anlamlı azalma olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. K.A.S. parametresinde ne grup içi, ne de gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (261). Kurtis ve ark. (148), flurbiprofenin 10. günde S.C.D. ve K.A.S. değerlerinde anlamlı bir değişim göstermediğini bildirmişlerdir. Bu bulgunun sebebi, yeniden değerlendirme için geçen sürenin çok kısa olması olabilir. Periodonsiyumun S.R.P.'ye verdiği cevap, tedaviyi izleyen 4 haftadan önce değerlendirilmemelidir (63, 284).

Tüm bu çalışmaların sonuçları gözden geçirildiğinde tek başına S.R.P. yapıldığında S.C.D. azalmasının 0.17-3.8 mm, ataşman kazancının 0.11-1.74 mm; immünomodülatör ajanlar kullanıldığında S.C.D. azalmasının 0.56-4.45 mm, ataşman kazancının ise 0.65-1.84 mm arasında olduğu ve immünomodülatör ajanların genellikle ilave bir katkısının olmadığı görülmektedir. Sadece D.D.D. (47) ve bisfosfonat (155) kullanılan çalışmalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmasının nedeni, D.D.D. grubunda hasta sayısının çok olması (S.D.C.: 0.82/0.60 mm, ataşman kazancı: 0.86/0.71 mm) ve D.D.D.'in antikollajenaz etkinliğinin bulunması, bisfosfonat grubunda ise ilaç kullanma süresinin çok uzun oluşu (1 yıl), her 3 ayda bir S.R.P.'nin tekrarlanması ve gruplar arası anlamlılığın sadece 6-12. aylar (S.D.C.: 0.56/0.38 mm, ataşman kazancı: 0.65/0.44 mm) arasında görülmesi ile açıklanabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz S.C.D. azalması ve ataşman kazancı literatürdeki bu değerler arasında yer almaktadır. Ağız hijyeni sağlanması, mekanik tedaviyle supragingival ve subgingival eklemlerin ağız ortamından uzaklaştırılması, biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin elde edilerek iltihabın en alt seviyeye indirilmesi sonucunda doku büzülmesi, diş-dişeti adaptasyonu sağlanmasıyla S.C.D. azalmakta ve ataşman kazancı meydana gelmektedir. İmmünomodülatör ajanların kullanıldığı diğer çalışmaların bir çoğuna benzer şekilde, β -glukan kullanımının da cep derinliği değişimi üzerine ilave bir

etkisinin bulunmaması, mekanik tedavinin halen en etkili tedavi yöntemi olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Periodontal tedavinin başarısının değerlendirilmesinde yararlanılan önemli parametrelerinden birisi de mikrobiyal floradaki değişimdir. Araştırmanın mikrobiyolojik sonuçlarına bakıldığında, periodontal hastalık florası olarak bilinen zorunlu anaerop bakterilerin oranlarının tedavi sonrasında anlamlı düşüş gösterdiği, sağlıklı dokuların florası olarak kabul edilen fakültatif anaerop bakterilerin oranının da anlamlı şekilde arttığı görüldü (Şekil 6.6-7). Subgingival florada zorunlu anaerop içerikten fakültatif anaerop içeriğe doğru bir değişim meydana gelmesi başarılı bir B.P.T. sonrasında beklenen bir sonuçtur (164, 182, 233).

Günümüze kadar B.P.T.'nin mikroflora üzerindeki etkisini çeşitli mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Lavanchy ve ark. (157), subgingival floradaki değişimleri karanlık saha mikroskobu ile incelemişler, tedavi sonrasında spiroket ve hareketli çomakların oranında anlamlı azalma, kokların oranında ise artış olduğunu bildirmişlerdir. Haffajee ve ark. (120), mikrobiyolojik örnekleri *checkerboard* DNA-DNA hibridizasyon tekniği ile 40 subgingival tür açısından incelemişlerdir. Başlangıç değerleri ile kıyaslandığında 6. ve 9. aylarda *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Bacteriodes forsythus* gibi periodontal patojen olarak adlandırılan bakterilerin sıklık ve sayılarındaki azalma ile *Actinomyces viscosus* gibi sağlıklı dokuların florasındaki bakterilerin miktarında artış, 3. aya oranla daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen 9 ay sonra bile mekanik periodontal tedavinin patojen mikroflora üzerinde ve ataşman kazancı elde etmede etkili olduğu bildirilmiştir. Darby ve ark. (70), *polymerase chain reaction* yöntemi ile *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia*, *T. denticola* varlığını araştırmışlar, çalışmanın sonucunda periodontal patojen olarak incelenen bu türlerin sıklığında önemli düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın mikrobiyolojik sonuçlarına bakıldığında, literatürde S.R.P.'nin etkinliğini mikrobiyolojik olarak değerlendiren çalışmaların sonuçları ile paralel olduğu görüldü (70, 120, 157). Farklı çalışmalarda birbirinden farklı mikrobiyolojik

değerlendirme yöntemleri kullanılmış olsa da, elde edilen sonuçlar genellikle birbirine benzemektedir. Etkili bir B.P.T. subgingival floranın değişmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada antimikrobiyal özelliği olduğu belirtilen β -glukanın mikrobiyal flora üzerinde ilave bir katkısı bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda β -glukanın *S. aureus* (78), *E. coli*, *C. albicans* (285), *P. carinii*, *L. monoocytogenes*, *L. donovani*, *Influenza virus* (135), *M. leprae* gibi mikroorganizmalarla ve LPS enjeksiyonu (28, 223) sonucu oluşan enfeksiyonlarda hastalığın seyrini değiştirdiği belirtilmektedir. Bu mikroorganizmalar arasında yer alan bakteriler genellikle gram (+) dir, ancak periodontal hastalığa yol açan mikroorganizmalar çoğunlukla gram (-) zorunlu anaerob özelliğe sahiptirler. Çalışmamızda β -glukanın periodontal patojenler üzerinde bu nedenle etkisiz olabileceğini düşünmekteyiz. Yine β -glukanın koruyucu olarak enfeksiyonu önlemede etkili olması, varolan bir enfeksiyonu tedavi etmede yetersiz kalması (34) da bu düşüncemizi güçlendirmektedir.

Dişeti iltihabının erken belirtilerinden biri dişeti kanaması diğeri ise D.O.S. hacminde görülen artıştır (46, 117). Birçok çalışma D.O.S. hacmi ile iltihabın klinik belirtileri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu (173, 221, 222, 252), periodontal tedavi ile birlikte D.O.S. hacminin azaldığını bildirmiştir (117, 119, 251). Ancak azalmanın seyri, çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar, değişik tedavi yöntemleri ve takip süreçleri seçilmesi nedeniyle tam olarak netleşmemiştir (252). Bu çalışmada her 2 grupta da benzer şekilde D.O.S. hacminde anlamlı azalma meydana geldi. Birinci grupta başlangıçta D.O.S. hacmi $0.76 \pm 0.17 \mu\text{l}$ iken 14. günde $0.50 \pm 0.14 \mu\text{l}$ 'ye, 91. günde $0.28 \pm 0.08 \mu\text{l}$ 'ye düştü. Benzer şekilde, 2. grubun D.O.S. hacmi başlangıç $1.08 \pm 0.30 \mu\text{l}$ değerinden 14. günde $0.59 \pm 0.14 \mu\text{l}$ 'ye, 91. günde $0.35 \pm 0.09 \mu\text{l}$ 'ye azalma gösterdi.

Bizim çalışmamız sonucunda D.O.S. hacminde görülen azalma, B.P.T.'nin D.O.S. hacmi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarla (54, 119, 123, 228, 246, 266) uyumludur. Tek seans uygulanan S.R.P.'nin D.O.S. miktarı üzerine etkisini değerlendiren Talonpoika (252), D.O.S. hacminin tedaviden sonra 2. günde anlamlı bir şekilde yükseldiğini, 5. günde tedavi öncesi seviyeye düştüğünü ve 20. güne kadar azalmaya devam ettiğini, 40. güne doğru ise hafif bir artış gösterdiğini

saptamıştır. Araştırmacı, ilk 2 gündeki ani artışın, mekanik hasar ve iltihabi süreç nedeniyle dişeti kan damarlarının geçirgenliğinin ve damardan damar dışı bölgeye sıvı geçişinin arttığı, periodontal yara iyileşmesinin erken iltihabi dönemini yansıttığı şeklinde yorumlamıştır. Daha sonraki günlerde ise D.O.S. hacmi giderek azalır, çünkü periodontal tedavi 4-7. günlerde azalmaya başlayan iltihabi bir cevaba yol açmaktadır (19). Çalışmamızda D.O.S. hacmi 14. günde ve azaldı ve 91. günde bu azalma devam etti.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubuna benzer özelliklere sahip 25 hastada, S.R.P.'nin D.O.S. I.L-1 β seviyesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada Tüter ve ark. (269), başlangıçta 3.33 μ l olan D.O.S. hacminin tedaviden 6 hafta sonrasında 2.28 μ l'ye anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. B.P.T.'ye destek olarak D.D.D. kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği Gürkan ve ark. (119) çalışmasında, her 2 grupta da D.O.S. hacminde tedavi sonrası 3. ayda anlamlı azalma görülmüş, 2 grup arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu bulgu ile Gürkan ve ark. çalışması, bizim çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmada uygulanan B.P.T. sonrasında D.O.S. hacminde görülen azalma, her 2 gruba aynı şekilde uygulanan S.R.P. sonucu iltihabın dolayısıyla vazodilatasyonun ve damar dışı bölgeye sıvı geçişinin azalmasına bağlı olarak gerçekleşti. β -glukanın, vasküler endotelin bariyer fonksiyonunu koruduğu belirtilmiştir (159), ancak bariyer direncinin artış ya da azalması üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu sebeple, 2 grup arasında D.O.S. hacmi bakımından farklılık bulunmaması, β -glukanın bu parametre üzerine ilave bir etkisinin olmadığını gösterdi.

Bu çalışmada dişeti iltihabının çözülmesinde ve yara iyileşmesinin başlamasında anahtar rol oynayan T.G.F- β .1'in D.O.S. konsantrasyonu, 1. grupta başlangıç 15.24 $\pm$ 3.10 pg/ml değerinden 14. günde 16.49 $\pm$ 4.03 pg/ml değerine, 91. günde ise 18.44 $\pm$ 10.14 pg/ml değerine yükseldi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İkinci grupta ise D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu başlangıç 16.12 $\pm$ 5.19 pg/ml değerinden 14. günde 21.09 $\pm$ 6.42 pg/ml değerine, 91. günde ise 22.23 $\pm$ 6.33 pg/ml değerine yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak

değerlendirildiğinde anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında ise anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 6.6.).

Periodontal olarak sağlıklı bireyleri içeren grup ile her 2 çalışma grubunun başlangıçtaki D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonlarına bakıldığında, sağlıklı grubun konsantrasyonunun diğerlerinden daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 6.7.). Periodontal olarak sağlıklı bölgelerde D.O.S. hacmi çok düşük olduğu için, sonuçlar konsantrasyon olarak ifade edildiğinde yüksek çıkması beklenen bir durumdur (67, 92). Hatta, D.O.S. hacmindeki büyük artışın, D.O.S. örneğindeki sitokin konsantrasyonunun azalmasına yol açacağı belirtilmektedir (265). Bu sebeple sağlıklı bölgelerde karşılaşılan yüksek T.G.F- β .1 konsantrasyonunun, çok az miktardaki D.O.S. hacmi ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

Mekanik tedavi ile birlikte immünomodülatör bir ajanın kullanıldığı ve D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesinin incelendiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada (119), mekanik tedaviye destek olarak D.D.D. kullanımı değerlendirilmiştir. Periodontal açıdan sağlıklı 11 bireyden elde ettikleri D.O.S.'daki T.G.F- β .1 konsantrasyonu ile K.P.'li bireylerin başlangıç D.O.S T.G.F- β .1 konsantrasyonunu karşılaştırıldığında, sağlıklı bireylerin D.O.S T.G.F- β .1 konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Araştırmacıların D.O.S. T.G.F- β .1 seviyesi ile ilgili ELISA bulgularına bakıldığında, D.D.D. grubunda başlangıçta 12.51 pg/ml olan D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunun, 3. ayda 38.60 pg/ml değerine, plasebo grubunda ise 3.54 pg/ml değerinden 10.12 pg/ml değerine artış gösterdiği ve D.D.D. grubundaki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmektedir. Sitokin seviyesindeki bu artışın, mikrobiyal faktörlerin ortadan kalkmasından sonra periodonsiyumun hızlı ve etkili restorasyonunu gösterdiği bildirilmiştir. Altıncı ayda D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu, D.D.D. grubunda 3. ay 38.60 pg/ml değerinden 20.22 pg/ml değerine düşerken, plasebo grubunda ise 3. ay 10.12 pg/ml değerinden 20.27 pg/ml değerine artmıştır. Araştırmacılar, D.D.D.'in biyokimyasal seviyedeki etkinliğinin, ajan kullanıldığı sürece devam ettiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonu her iki grupta da 3. ayda artış göstermiştir, ancak 2. gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonundaki bu anlamlı artışın, bu grupta S.R.P.'ye destek olarak kullanılan β -glukanın ortaya koyduğu fark nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada β -glukanın makrofaj aktivasyonu yaparak doku iyileşme kapasitesini arttırdığı, hem doku tamir hızını hem de kalitesini yükselttiği bildirilmektedir (33, 35, 65, 74, 81, 204, 295). Fakat Browder ve ark. (34), travma hastalarındaki sepsis üzerinde yaptıkları çalışmada, β -glukanın sepsis nedeniyle meydana gelen ölüm oranını azaltmadığını, ancak deney öncesi β -glukan verilmeye başlanan grupta daha az oranda sepsis meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu bulgudan varılan sonuç, β -glukanın koruyucu olarak enfeksiyonu önlemede başarı sağladığı, varolan bir enfeksiyon üzerinde büyük bir etkiye sahip olmadığı yönündedir. Bizim çalışmamızda D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonundaki artışın 14. günde anlamlı olmamasının sebebi, β -glukanın ilk dönemde enfeksiyon varlığındaki etkisinin farkedilir seviyede olmaması olabilir. Mekanik tedavinin etkisiyle enfeksiyon ortadan kalktıktan sonra β -glukanın etkisi farkedilir seviyeye ulaşmış ve böylece 91. günde D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunda artış anlamlı hale gelmiş olabilir.

D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonunda 2 grup arasında istatistiksel olarak farklılık olmamasının nedeni, β -glukanın standart molekül ağırlığı ve formülünün bulunmaması, farklı kaynaklardan elde edilen β -glukanların farklı etki gösterebilmesi olabilir. Bu nedenle β -glukanın reseptör ve sinyal mekanizmaları hakkındaki *in vitro* çalışmalardan elde edilen bilginin, hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalara uyarlanabilmesi ve β -glukanın etki mekanizmasının tam olarak ortaya konulabilmesi için, daha geniş bilgi ve araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür incelendiğinde de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda β -glukanın proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör- α salınımını arttırarak (36, 102) proenflamatuvar cevabı uyardığı (36, 294) belirtilmesine rağmen; antienflamatuvar sitokinlerden I.L-10 ve T.G.F- β 'nın üretimini arttırdığını (28, 80, 217) ve tümör nekroz faktör- α üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da (34) mevcuttur.

Günümüzde periodontitis tedavisinde β -glukanın etkisini inceleyen insan çalışması mevcut değildir, ancak periodontal hastalıkla ilgisini inceleyen 1 adet hayvan çalışması (28) bulunmaktadır. Bu nedenle, konu ile ilgili literatürde bu çalışmanın sonuçlarını doğrudan karşılaştırabilecek bir araştırma bulunmamaktadır. Breivik ve ark. (28), β -glukanın ligatürle oluşturulan periodontal hastalığın ilerlemesi üzerine etkisini araştırmak için planladıkları araştırmanın sonucunda; dijital radyografilerde yapılan incelemede β -glukan verilen grupta periodontal kemik yıkımının daha az olduğunu, bu bulgunun da β -glukanın klinik araştırmalarda periodontal tedaviye destek bir potansiyel ajan olarak aday olabileceğini gösterdiğini bildirmişlerdir.

K.P.'li hastalarda B.P.T.'ye destek olarak β -glukan kullanımının periodontal dokular üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada, 1. grupta ve β -glukan kullanan 2. grupta, klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde anlamlı değişimler elde edildi. Bu bulgu, her 2 gruba da aynı şekilde uygulanan B.P.T. ve çalışmanın başlangıcında hastalara öğretilen ağız hijyeni işlemlerinin yerine getirilmesiyle açıklanabilir. Sunulan çalışmada B.P.T.'ye ilave olarak β -glukan kullanılması klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametrelerde gruplar arası anlamlı bir fark ortaya koymadı. İkinci grupta D.O.S. T.G.F- β .1 konsantrasyonundaki artışın anlamlı olması, gözlenen tek farklılıktı. Bu sonuç, kullanılan sistemik β -glukanın doku iyileşme potansiyelini arttırabileceği yönünde umut verici niteliktedir. Sonuç olarak çalışmamız, periodontal hastalıklarda mekanik tedaviye destek olarak β -glukanın kullanıldığı ilk çalışma olması nedeniyle, daha geniş sayıda hasta gruplarında, farklı sitokin ve büyüme faktörleri ile beraber yapılacak diğer araştırmalara öncü niteliğindedir.

8. KAYNAKLAR

1. Adams DS, Nathans R, Pero SC, Sen A, Wakshull E. (2000). Activation of a rel-A/CEBP- β -related transcription factor heteromer by PGG-glucan in a murine monocytic cell line. *J Cell Biochem*, 77:221-233.
2. Adriaens PA, Adriaens LM. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*, 36:121-145.
3. Aguilar-Uscanga B, François JM. (2003). A study of the yeast cell wall composition and structure in response to growth conditions and mode of cultivation. *Lett Appl Microbiol*, 37:268-274.
4. Akramienė D, Kondrotas A, Didžiapetrienė J, Kėvelaitis E. (2007). Effects of β -glucans on the immun system. *Medicina (Kaunas)*, 43:597-606.
5. Albandar JM, Kingman A, Lamster IB. (1998). Crevicular fluid level of b-glucoronidase in relation to clinical periodontal parameters and putative periodontal pathogens in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, 25:630-639.
6. Alpagot T, Konopka K, Bhattacharyya M, Gebremedhin S, Düzgüneş N. (2008). The association between gingival crevicular fluid TGF- β 1 levels and periodontal status in HIV-1⁺ patients. *J Periodontol*, 79:123-130.
7. Alsina M, Olle E, Frias J. (2001). Improved, low-cost selective culture medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol*, 39:509-513.
8. Anderson TJ, Lapp CA, Billman MA, Schuster GS. (1998). Effects of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor on human gingival fibroblasts grown in serum-containing and serum-free medium. *J Clin Periodontol*, 25:48-55.
9. Armitage GC, Dickinson WR, Jenderseck RS, Levine SM, Chambers DW. (1982). Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J Periodontol*, 53:55.
10. Armitage GC. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4:1-6.

11. Ataoğlu T, Gürsel M. (1997). Periodontoloji. Damla Ofset, Konya, s.33-48.
12. Aukhil I. (2000). Biology of wound healing. *Periodontol* 2000, 22:44-50.
13. Babineau TJ, Hackford A, Kenler A, Bistran B, Forse RA, Fairchild PG, Heard S, Keroack M, Caushaj P, Benotti P. (1994). A phase II multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of three dosages of an immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. *Arch Surg*, 129:1204-1210.
14. Babineau TJ, Marcello P, Swails W, Kenler A, Bistran B, Forse RA. (1994). Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. *Ann Surg*, 220:601-609.
15. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. (1981). Effect of non-surgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8:57-72.
16. Bartova J, Kratka OZ, Prochazkova J, Krejsa O, Duskova J, Mrklas L, Tlaskalova H, Cukrowska B. (2000). Th1 and Th2 cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. *Mediators Inflamm*, 9:115-120.
17. Bass CC. (1954). An effective method of personal oral hygiene. *J La State Med Soc*, 106:100-112.
18. Bedirli A, Gokahmetoglu S, Sakrak O, Ersoz N, Ayangil D, Esin H. (2003). Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model. *Am J Surg*, 185:339-343.
19. Berg JO, Blomlöf L, Lindskog S. (1990). Cellular reactions in pulpal and periodontal tissues after periodontal wound debridement. *J Clin Periodontol*, 17:165-173.
20. Bergstrom J, Preber H. (1994). Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol*, 65:545-550.
21. Billingham MEJ. (1987). Cytokines as inflammatory mediators. *Br Med Bull*, 43:350-370.
22. Birkedal-Hansen H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res*, 28:500-510.

23. Bleicher P, Mackin W. (1995). Betafectin PGG glucan: A novel carbohydrate immunomodulator with antiinfective properties. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:143-166.
24. Bohn JA, Bemiller JN. (1995). (1->3)-beta-D-glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. *Carbohydr Polymers*, 28:3-14.
25. Bollen CML, Mongardini C, Papaioannau W, van Steenberghe D, Quirynen M. (1998). The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 25:56-66.
26. Bonewald LF, Mundy GR. (1990). Role of transforming growth factor- β in bone remodeling. *Clin Orthop*, 250:261-276.
27. Bostrum L, Linder LE, Bergstrom J. (1998). Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 25:767.
28. Breivik T, Opstad PK, Engstad R, Gundersen G, Gjermo P, Preus H. (2005). Soluble β -1,3/1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats. *J Clin Periodontol*, 32:347-352.
29. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. (1996). Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci*, 104:327-334.
30. Breivik T, Thrane PS. (2001). Psychoneuroimmune interactions in periodontal disease. In: *Psychoneuroimmunology*. Eds: Ader R, Felten L, Cohen N, 3rd ed, Academic Press, San Diego, CA, p.627-644.
31. Brill N, Krasse B. (1958). The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand*, 16:233-245.
32. Browder LW, Sherwood E, Williams D, Jones E, McNamee R, Diluzio N. (1987). Synergistic effect of nonspecific immunostimulation and antibiotics in experimental peritonitis. *Surgery*, 102:206-214.
33. Browder W, Williams D, Lucore P, Pretus H, Jones E, McNamee R. (1988). Effect of enhanced macrophage function on early wound healing. *Surgery*, 104:224-30.

34. Browder W, Williams D, Pretus H, Olivero G, Enrichens F, Mao P, Franchello A. (1990). Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. *Ann Surg*, 211:605-612.
35. Brown GD, Gordon S. (2001). Immune recognition. A new receptor for beta-glucan. *Nature*, 413:36-37.
36. Brown GD, Gordon S. (2003). Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19:311-315.
37. Brown GD, Gordon S. (2005). Immune recognition of fungal β -glucans. *Cell Microbiol*, 7:471-479.
38. Brown GD, Herre J, Williams DL, Willment JA, Marshall ASJ, Gordon S. (2003). Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucan. *J Exp Med*, 197:1119-1124.
39. Brown GD, Taylor PR, Reid DM, Willment JA, Williams DL, Gordon S. (2002). Dectin-1 is a major β -glucan receptor on macrophages. *J Exp Med*, 196:407-412.
40. Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N. (2009). Interleukin-17, RANKL and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol*, 80:1274-1280.
41. Buduneli N, Kütükçüler N, Aksu G, Atilla G. (2001). Evaluation of transforming growth factor β 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol*, 72:526-531.
42. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. (2002). Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol*, 73:103-109.
43. Cafesse R, Quinones CR. (1993). Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 1:69-79.
44. Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. (1995). The rationale for periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9:7-13.

45. Carlson NE, Roach RB. (2002). Platelet rich plasma. Clinical applications in dentistry. *J Amer Dent Assoc*, 133:1383-1386.
46. Carranza FA, Takei HH. (2006). Clinical Diagnosis. In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, 10. Basım, W.B. Saunders Co., China, p.540-560.
47. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, Massaro JM, Polson AM, Thomas J, Walker C. (2000). Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patients with adult periodontitis. *J Periodontol*, 71:521-532.
48. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. (1987). Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator for replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem*, 262:2869-2874.
49. Chan EC, Siboo R, Keng T, Psarra N, Hurley R, Cheng SL, Iugovaz I. (1993). *Treponema denticola* (ex Brumpt 1925) sp. nov., nom. rev., and identification of new spirochete isolates from periodontal pockets. *Int J Syst Bacteriol*, 43:196-203.
50. Chan GC, Chan WK, Sze DM. (2009). The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol*, 2:25-36.
51. Chantry D, Turner M, Abney E, Feldmann M. (1989). Modulation of cytokine production by transforming growth factor- β . *J Immunol*, 142:4295-4300.
52. Chaple CC, Srivastava M, Hunter N. (1998). Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease. *J Pathol*, 186:281-286.
53. Chen JK, Hoshi J, McKeehan WL. (1987). Transforming growth factor type β specifically stimulates synthesis of proteoglycan in human adult arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:5287-5291.
54. Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD. (1982). The effect of short-term administration of minocycline HCL on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol*, 53:557-561.
55. Ciancio SG. (1995). Nonsurgical chemical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9:27-37.

56. Ciancio SG. (2002). Systemic medications: Clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol*, 29:17-21.
57. Cimasoni G, Giannopoulou C. (1988). Can crevicular fluid component analysis assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown? In: *Periodontology Today*. Ed: Guggenheim B, Basel, Karger, p.260-270.
58. Cimasoni G. (1983). Crevicular fluid updated. In: *Monographs in Oral Science*. Ed: Myers HM, Basel, Karger, s.12.
59. Clafeey N, Polyzois I, Ziaka P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*, 36:35-44.
60. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautar-Lemay C, de Gruchy K. (1987). Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol*, 58:115-118.
61. Clark RAF. (Ed), (1996). The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. 2nd ed, Plenum Press, New York, p.3-50.
62. Cobb CM. (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol*, 1:443-490.
63. Cobb CM. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: An evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 29:6-16.
64. Cochran DL, Wozney JM. (1999). Biologic mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19:40-58.
65. Compton R, Williams D, Browder W. (1996). The beneficial effect of enhanced macrophage function on the healing of bowel anastomoses. *Am Surg*, 62:14-18.
66. Cornellini R, Rubini C, Fioroni M, Favero GA, Strocchi R, Piattelli A. (2003). Transforming growth factor-beta 1 expression in the peri-implant soft tissues of healthy and failing dental implants. *J Periodontol*, 74:446-450.
67. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. (1988). The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 15:628-632.
68. Czop JK, Austen KF. (1985). A beta-glucan inhibitable receptor on human monocytes: Its identity with the phagocytic receptor for particulate

- activators of the alternative complement pathway. *J Immunol*, 134:2588-2593.
69. Daltaban Ö, Saygun I, Bal B, Baloş K, Serdar M. (2006). Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase levels in postmenopausal women: Effects of phase I periodontal treatment. *J Periodontol*, 77:67-72.
 70. Darby IB, Mooney J, Kinane DF. (2001). Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 28:796-805.
 71. De Carlo AA, Whitelock JM. (2006). The role of heparan sulfate and perlecan in bone regenerative procedures. *J Dent Res*, 85:122-132.
 72. De Nobel JG, Klis FM, Priem J, Munnik T, van den Ende H. (1990). The glucanase-soluble mannoproteins limit cell wall porosity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 6:491-499.
 73. De Ranieri A, Viridi AS, Kurado S, Shott S, Leven RM, Hallab NJ. (2005). Local application of rhTGF-beta2 enhances peri-implant bone volume and bone-implant contact in a rat model. *Bone*, 37:55-62.
 74. Delatte SJ, Evans J, Hebra A, Adamson W, Othersen HB, Tagge EP. (2001). Effectiveness of beta-glucan collagen for treatment of partial-thickness burns in children. *J Pediatr Surg*, 36:113-118.
 75. Dellinger EP, Babineau TJ, Bleicher P, Kaiser AB, Seibert GB, Postier RG. (1999). Effect of PGG glucan on the rate of serious postoperative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations. Betafectin Gastrointestinal Study. *Arch Surg*, 13:977-983.
 76. Di Luzio NR, McNamee RB, Williams DL, Gilbert KM, Spanjers MA. (1980). Glucan induced inhibition of tumor growth and enhancement of survival in a variety of transplantable and spontaneous murine tumor models. *Adv Exp Med Biol*, 121A:269-290.
 77. Di Luzio NR, Williams DL, McNamee RB, Malshet VG. (1980). Comparative evaluation of the tumor inhibitory and antibacterial activity of solubilized and particulate glucan. Recent Results. *Cancer Res*, 75:165-172.

78. Di Luzio NR, Williams DL. (1978). Protective effect of glucan against systemic *Staphylococcus aureus* septicemia in normal and leukemic mice. *Infect Immun*, 20:804-810.
79. Diller IC, Mankowski ZT, Fisher ME. (1963). The effect of yeast polysaccharides on mouse tumors. *Cancer Res*, 23:201-208.
80. Dillon S, Agrawal S, Banerjee K, Letterio J, Denning TL, Oswald-Richter K, Kasprowitz DJ, Kellar K, Pare J, Van Dyke T, Ziegler S, Unutmaz D, Pulendran B. (2006). Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance. *J Clin Invest*, 116:916-928.
81. Dinc S, Durmus E, Gulcelik MA, Kuru B, Ustun H, Renda N, Alagol H. (2006). Effects of beta-D-glucan on steroid-induced impairment of colonic anastomotic healing. *Acta Chir Belg*, 106:63-67.
82. Ding Y, Haapasalo M, Kerosuo E, Lounatmaa K, Kotiranta A, Sorsa T. (1997). Release and activation of human neutrophil matrix metallo- and serine proteinases, during phagocytosis of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *J Clin Periodontol*, 24:237-248.
83. Dirikan Ş. (2002). Agresif periodontitisli bireylerde nötrofil fonksiyonları ve mikrobiyolojik incelemelerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin araştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. B. Kuru).
84. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol 2000*, 35:53-74.
85. Duffus JH, Levi C, Manners DJ. (1982). Yeast cell-wall glucans. *Adv Microb Physiol*, 23:151-181.
86. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. (1988). The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions in destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 15:316-326.
87. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, Heath JK. (1987). Transforming growth factor beta modulates the

- expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *J Bone Miner Res*, 6:1899-1904.
88. Egelberg J. (1966). Permeability of dento-gingival blood vessels. II. Clinically healthy gingiva. *J Periodontal Res*, 1:287-96.
 89. Egelberg J. (1967). The topography and permeability of vessels at the dento-gingival junction in dogs. *J Periodontal Res* (suppl), 1:1-39.
 90. Eichel B, Sharik HA. (1969). Tobacco smoke toxicity: Loss of human oral leukocyte function and fluid cell metabolism. *Science*, 166:1424.
 91. Eley BM, Cox SW. (1998). Advances in periodontal diagnosis 5. potential inflammatory markers and immune markers. *Br Dent J*, 184:220-223.
 92. Emingil G, Çoker I, Atilla G, Hüseyinov A. (2000). Levels of leukotriene B₄ and platelet activating factor in gingival crevicular fluid in renal transplant patients receiving cyclosporine A. *J Periodontol*, 71:50-57.
 93. Engstad CS, Engstad RE, Olsen JO, Osterud B. (2002). The effect of soluble beta 1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. *Int Immunopharmacol*, 2:1585-1597.
 94. Engstad RE. (1994). Yeast β -glucan as an immunostimulant in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.): Biological effects, recognition and structural aspects. Tromsø: University of Tromsø.
 95. Ensley HE, Tobias B, Pretus HA, McNamee RB, Jones EL, Browder IW, Williams DL. (1994). NMR spectral analysis of a water-insoluble (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan isolated from *Saccharomyces cerevisiae*. *Carbohydr Res*, 258:307-311.
 96. Falch BH, Espevik T, Ryan L, Stokke BT. (2000). The cytokine stimulating activity of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucans is dependent on the triple helix conformation. *Carbohydr Res*, 329:587-596.
 97. Feldman RS, Szeto B, Chauncey HH, Goldhaber P. (1983). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*, 10:131-136.
 98. Figueredo CMS, Gustafsson A. (2000). Increased amounts of laminin in GCF from untreated patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27:313-318.

99. Fleet GH, Manners DJ. (1976). Isolation and composition of an alkali-soluble glucan from cell-walls of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Gen Microbiol*, 94:180-192.
100. Frank R, Fiore-Donno G, Cimasoni G, Matter J. (1974). Ultrastructural study of epithelial and connective gingival reattachment in man. *J Periodontol*, 45:626-635.
101. Frolik C, Dart L, Meyers C, Smith D, Sporn MB. (1983). Purification and initial characterization of type B transforming growth factor from human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80:3676-3680.
102. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. (2003). Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *J Exp Med*, 197:1107-1117.
103. Gemmell E, Seymour GJ. (1994). Modulation of immune responses to periodontal bacteria. *Curr Opin Periodontol*, 28-38.
104. Gemmell E, Seymour GJ. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 35:21-41.
105. Genco RJ. (1992). Host responses in periodontal diseases. Current concepts. *J Periodontol*, 63:338-355.
106. Giannopoulou E, Andersen C, Demeurisse C, Cimasoni G. (1992). Neutrophil elastase and its inhibitors in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Dent Res*, 71:359-363.
107. Golub LM, Kleinberg I. (1976). Gingival crevicular fluid: A new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral Sci Rev*, 8:49-61.
108. Golub LM, Wolff M, Lee HM, Mcnamara TF, Ramamurthy NS, Zambon J, Ciancio S. (1985). Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J Periodontol*, 20:12-23.
109. Goodson JM. (1994). Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5:142-168.
110. Gordon JM, Walker BC. (1993). Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J Periodontol*, 64:760-771.

111. Greenstein G. (1992). Periodontal response to mechanical non surgical therapy: A review. *J Periodontol*, 63:118-130.
112. Grezesik WJ, Narayanan AS. (2002). Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13:474-484.
113. Griffiths GS, Curtis MA, Wilton JM. (1988). Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 23:33-38.
114. Griffiths GS, Molson AM, Petrie A, James IT. (1998). Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin Periodontol*, 25:492-498.
115. Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. (2000). Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *J Clin Periodontol*, 27:910-917.
116. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA. (1992). Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Arch Oral Biol*, 37:559-564.
117. Griffiths GS. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31:32-42.
118. Gunsolley JC, Pandey JP, Quinn SM. (1997). The effect of race, smoking and immunoglobulin allotypes on IgG subclass concentrations. *J Periodontal Res*, 32:380.
119. Gürkan A, Çınarcık S, Hüseyinov A. (2005). Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: Effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 levels in severe, generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32:244-253.
120. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 24:324-334.
121. Haffajee AD, Socransky SS. (1994). Microbial etiologic agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5:78-111.

122. Haffajee AD, Thompson M, Torresyap G, Guerrero D, Socransky SS. (2001). Efficacy of manual and powered toothbrushes (1). Effect on clinical parameters. *J Clin Periodontol*, 28:937-946.
123. Hakkarainen K, Ainamo J. (1982). Longitudinal measurements of sulcular fluid flow after debridement of deep pockets. *Proc Finn Dent Soc*, 78:20-25.
124. Harada T, Ohno N. (2008). Contribution of dectin-1 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) to immunomodulating actions of β -glucan. *Int Immunopharmacol*, 8:556-566.
125. Hawkey CJ. (1993). Gastroduodenal problems associated with non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 200:94-95.
126. Heasman PA, Benn DK, Kelly PJ, Seymour RA, Aitken D. (1993). The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 20:457-464.
127. Hitzig C, Fosse Y, Charbit Y, Bitton C, Hannoun L. (1997). Effects of combined metronidazole and mechanical treatment on the subgingival flora in deep periodontal pockets in cusbids and bicuspid. *J Periodontol*, 68:613-617.
128. Hunter KW, Gault RA, Berner MD. (2002). Preparation of microparticulate β -glucan from *Saccharomyces cerevisiae* for use in immune potentiation. *Lett Appl Microbiol*, 35:267-271.
129. Igarasi A, Okochi H, Bradham DM, Grotendorst GR. (1993). Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol Biol Cell*, 4:637-645.
130. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane D. (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 23:1127-1132.
131. Inoue A, Kodama N, Nanba H. (2002). Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction of control of the T lymph node Th1/Th2 proportion. *Biological and Pharmacological Bulletin*, 25:536-540.

132. Ishibashi K, Miura NN, Adachi Y, Ohno N, Yadomae T. (2001). Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem*, 65:1993-2000.
133. Ishikawa I, Baehni P. (2004). Nonsurgical periodontal therapy-where do we stand now? *Periodontol 2000*, 36:9-13.
134. Jorgensen JB, Lunde H, Robertsen B. (1993). Peritoneal and head kidney cell response to intraperitoneally injected yeast glucan in Atlantic salmon, *Salmo Salar* L. *J Fish Dis*, 16:313-325.
135. Jung K, Ha Y, Ha S, Han DU, Kim D, Moon WK. (2004). Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* β -glucan to Swine Influenza virus by increased production of interferon- γ and nitric oxide. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 51:72-76.
136. Kalkwarf KL, Kaldahl WB, Patil KD, Molvar MP. (1989). Evaluation of gingival bleeding following 4 types of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 16:601-608.
137. Katsanoulas T, Renea I, Attström R. (1992). The effect of supragingival plaque control on the composition of the subgingival flora in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 19:760-765.
138. Kawase T, Okuda K, Yoshie H, Burns DM. (2002). Anti-TGF-Beta antibody blocks enamel matriks derivative-induced upregulation of p21WAF1/cip1 and prevents its inhibition of human oral epithelial cell proliferation. *J Periodontal Res*, 37:255-262.
139. Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR. (1977). The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res*, 12:227.
140. Kenyon AJ. (1983). Delayed wound healing in mice associated with viral alteration of macrophages. *Am J Vet Res*, 44:652-656.
141. Kernodle DS, Gates H, Kaiser AB. (1998). Prophylactic anti-infective activity of poly-[1-6]-beta-D-glucopyranosyl-[1-3]-beta-D-glucopyranose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 42:545-549.

142. Kido J, Nakamura T, Asahara Y, Sawa T, Kohri K, Nagata T. (2001). Osteopontin in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 36:328-333.
143. Kinane DF, Lindhe J. (1999). Pathogenesis of periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Ed: Lindhe J, 3rd ed, Blackwell Munksgaard Publishing Co., Copenhagen.
144. Kinane DF, Lindhe J. (2003). Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Ed: Lindhe J, 4th ed, Blackwell Munksgaard Publishing Co., Oxford, Malden, Iowa, Copenhagen, Victoria, Berlin, Paris.
145. Kornman KS. (1999). Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis*, 28:520-526.
146. Koshy G, Corbet E, Ishikawa I. (2004). A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy-prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol 2000*, 36:166-178.
147. Kougias P, Wei D, Rice PJ, Ensley HE, Kalbfleisch J, Williams DL, Browder IW. (2001). Normal human fibroblasts express pattern recognition receptors for fungal (1-3)- β -D-Glucans. *Infect Immun*, 69:3933-3938.
148. Kurtis B, Tüter G, Serdar M, Pınar S, Demirel İ, Toyman U. (2007). GCF MMP-8 levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following scaling and root planning accompanied by systemic use of flurbiprofen. *J Periodontol*, 78:1954-1961.
149. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. (2004) Changes in transforming growth factor-beta 1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, 31:527-33.
150. Kuru L, Kirby AC, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. (2005). Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Periodontol*, 76:526-533.
151. Kuru L, Toprakseven RE. (2003). Dişeti oluşu sıvısında son gelişmeler. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 27:31-43.
152. Kuru L, Yılmaz S, Kuru B, Köse KN, Noyan Ü. (2004). Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. *Arch Oral Biol*, 49:945-950.

153. Kuru L. (1998). Cellular and molecular basis of periodontal regeneration. Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London, Doktora Tezi, Londra (Danışman: Dr. Olsen I ve Dr. Griffiths GS).
154. Lahnborg G, Hedstrom KG, Nord CE. (1982). The effect of glucan- a host resistance activator-and ampicillin on experimental intraabdominal sepsis. *J Reticuloendothel Soc*, 32:347-353.
155. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, Jeffcoat M, Munoz T. (2005). Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*, 76:1113-1122.
156. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. (1986). Bleeding on probing- A predictor for the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 13:590-596.
157. Lavanchy DL, Bickel M, Baehni PC. (1987). The effects of plaque control after scaling and root planing on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol*, 14:295-299.
158. Lawrence DA, Pircher R, Julien P. (1985). Conversion of high molecular weight latent TGF- β from chicken embryo fibroblasts into a low molecular weight active TGF- β under acidic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 133:1026-1034.
159. Leblanc BW, Albina JE, Reichner JS. (2006). The effect of PGG-(beta)-glucan on neutrophil chemotaxis in vivo. *J Leukoc Biol*, 79:667-675.
160. Lee DY, Ji IH, Chang HI, Kim CW. (2002). High level TNF- α secretion and macrophage activity with soluble β -glucans from *Saccharomyces cerevisiae*. *Biosci Biotechnol and Biochem*, 66:233-238.
161. Leknes KN. (1997). The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction. *J Periodontol*, 68:507-516.
162. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. (1980). Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol*, 51:264-269.

163. Lindhe J, Nyman S. (1985). Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 12:374-388.
164. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. (1978). Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical microbiological and histological observations. *J Clin Periodontol*, 5:246-271.
165. Listgarten MA, Schifter C. (1982). Differential darkfield microscopy of subgingival bacteria as an aid in selecting recall intervals: Results after 18 months. *J Clin Periodontol*, 9:305.
166. Lowenguth RA, Greenstein G. (1995). Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9:14-22.
167. Lowman D, Ensley H, Williams D. (1998). Identification of phosphate substitution sites by NMR spectroscopy in a water-soluble phosphorylated (1,3)- β -D-glucan. *Carbohydr Res*, 306:559-562.
168. L  e H, Holm-Pedersen P. (1965). Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 149:171-177.
169. L  e H, Silness J. (1963). Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21:533-551.
170. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. (1989). Growth factors in wound healing. Synergistic effects with other growth factors. *J Clin Invest*, 84:640-646.
171. Mackler BF, Frostad KB, Robertson PB, Levy BM. (1977). Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 12:37-45.
172. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. (1984). Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, 11:193-207.
173. Mann WVJr. (1963). The correlation of gingivitis, pocket depth and exudate from the gingival crevice. *J Periodontol*, 34:379-387.
174. Martelli-Junior H, Cotrim P, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. (2003). Effect of transforming growth factor-beta1, interleukin-6, and interferon-gamma on the expression of type I collagen, heat shock protein 47, matrix

- metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-2 by fibroblasts from normal gingiva and hereditary gingival fibromatosis. *J Periodontol*, 74:296-306.
175. Mashimo PA, Yamamoto Y, Nakamura M, Slots J. (1983). Selective recovery of oral *Capnocytophaga* spp. with sheep blood agar containing bacitracin and polymyxin B. *J Clin Microbiol*, 17:187-191.
 176. Matsuda N, Lin WL, Kumar NM, Cho MI, Genco RJ. (1992). Mitogenic, chemotactic and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J Periodontol*, 63:515-525.
 177. Miyasaki KT. (1991). The neutrophil: Mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, 62:761-774.
 178. Mizuno T, Saito H, Nishitoba T, Kawagishi H. (1995). Antitumoractive substances from mushrooms. *Food Rev Int*, 11:23-26.
 179. Mombelli A, Brochut P, Plagnat D, Casagni F, Giannopoulou C. (2005). Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, 32:225-230.
 180. Morikawa K, Takeda R, Yamazaki M, Mizuno D. (1985). Induction of tumoricidal activity of polymorphonuclear leukocytes by a linear beta-1,3-D-glucan and other immunomodulators in murine cells. *Cancer Res*, 45:1496-1501.
 181. Morrison EC, Ramjford SP, Hill RW. (1980). Short-term effects of initial, non-surgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7:199-211.
 182. Mosques T, Listgarten MA, Russel RW. (1980). Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal Res*, 15:144.
 183. Mundy GR. (1991). Inflammatory mediators and the destruction of bone. *J Periodontal Res*, 26:213-217.
 184. Nakatsugi S, Sugimoto N, Furukawa M. (1996). Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin E₂ production by cyclooxygenase-2 from endogenous and exogenous arachidonic acid in rat peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55:451-457.

185. Nicoletti A, Nicolette G, Ferraro G, Palmieri G, Mattaboni P, Germogli R. (1992). Preliminary evaluation of immunoadjuvant activity of an orally administered glucan extracted from *Candida albicans*. *Arzneimittelforschung*, 42:1246-1250.
186. Novac MJ, Novak KF. (2006). Smoking and periodontal disease. In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, 10. Basım, W.B. Saunders Co., China, s.251-258.
187. Noyan Ü, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. (1997). A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazol delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 24:158-165.
188. Nyman S, Gottlow J, Karring T. (1982). The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol*, 9:257.
189. Nyman S, Lindhe J, Karring T. (1981). Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 8:249-258.
190. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. (1993). Mitogenic effects of growth factors on human periodontal cells in vivo. *J Periodontol*, 64:142-148.
191. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol*, 64:432-444.
192. Offenbacher S. (1996). Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1:821-878.
193. Okazaki M, Adachi Y, Ohno N, Yadomae T. (1995). Structure-activity relationship of (1->3)-beta-D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro. *Biol Pharm Bull*, 18:1320-1327.
194. Olson EJ, Standing JE, Harper NG, Hoffman OA, Limper AH. (1996). Fungal β -glucan interacts with vitronectin and stimulates tumor necrosis factor alpha release from macrophages. *Infect Immun*, 64:3548-3554.
195. Overall CM, Wrana JL, Sodek J. (1989). Transforming growth factor-beta regulation of collagenase, 72 kDa-progelatinase, TIMP and PAI-1

- expression in rat bone cell populations and human fibroblasts. *Connect Tissue Res*, 20:289-294.
196. Page R. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26:230-242.
 197. Page RC, Kornman KS. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol 2000*, 14:9-11.
 198. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönkä H, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. (2000). The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res*, 79:77-84.
 199. Parkar MH, Kuru L, Giouzei M, Olsen I. (2001). Expression of growth-factor receptors in normal and regenerating human periodontal cells. *Arch Oral Biol*, 46:275-284.
 200. Pashley DH. (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res*, 11:121-134.
 201. Patchen ML, Liang J, Vaudrain T, Martin T, Melican D, Zhong S, Stewart M, Quesenberry PJ. (1998). Mobilization of peripheral blood progenitor cells by betafectin PGG-glucan alone and in combination with granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells*, 16:208-217.
 202. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF. (1989). Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β enhance tissue repair activities by unique mechanism. *J Cell Biol*, 109:429-440.
 203. Pinho MN, Pereira LB, Souza SS, Palioto DB, Grisi MF, Novaes Jr AB, Taba Jr M. (2008). Short-term effect of COX-2 selective inhibitor as an adjunct for the treatment of periodontal disease-a clinical double-blind study in humans. *Braz Dent J*, 19:323-328.
 204. Portera CA, Love EJ, Memore L, Zhang L, Müller A, Browder W, Williams DL. (1997). Effect of macrophage stimulation on collagen biosynthesis in the healing wound. *Am Surg*, 63:125-131.
 205. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, Kang AH. (1987). Stimulation of chemotactic migration of human fibroblasts by TGF- β . *J Exp Med*, 165:251-256.

206. Preshaw PM, Heasman PA. (2002). Prostaglandin E2 concentrations in gingival crevicular fluid: Observations in untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29:15-20.
207. Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradshaw MH. (2004). Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. *J Clin Periodontol*, 31:697-707.
208. Proye M, Caton J, Polson A. (1981). Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, 53:296-301.
209. Proye MP, Polson AM. (1982). Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Surgical denutrition. *J Clin Periodontol*, 9:428-440.
210. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. (2006). Impact of antiseptics on one-stage, full mouth disinfection. *J Clin Periodontol*, 33:49-52.
211. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. (2003). Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8:12-34.
212. Reddy MS, Jeffcoat MK. (1999). Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol 2000*, 19:87-103.
213. Renvert S, Wikström M, Dahlen G. (1990). Effect of root debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 17:345-350.
214. Renvert S, Wikström M, Helmersson M, Dahlen G, Claffey N. (1992). Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J Periodontol*, 63:797-801.
215. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la torre CJ, Fajardo ME. (2004). Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol*, 75:1579-1585.
216. Rogers MJ, Gordon S, Benford HI, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88:2961-2978.

217. Rogers NC. (2005). Syk-dependent cytokine induction by dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins. *Immunity*, 22:507-517.
218. Ross GD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J. (1999). Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer. *Immunopharmacology*, 42:61-74.
219. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62:527-534.
220. Salvi GE, Lang NP. (2005). Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 32:108-129.
221. Sandallı P, Wade AB. (1969). Alterations in crevicular fluid flow during healing following gingivectomy and flap procedures. *J Periodontal Res*, 4:314-318.
222. Sandallı P, Wade AB. (1971). Crevicular fluid flow in young children. *J Periodontol*, 42:713-716.
223. Sandvik A, Wang YY, Morton HC, Aasen AO, Wang JE, Johansen FE. (2007). Oral and systemic administration of β -glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. *Clin Exp Immun*, 148:168-177.
224. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. (1990). Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol*, 61:579-584.
225. Seymour GJ, Gemmell E, Reinhardt RA, Eastcott J, Taubman MA. (1993). Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: Cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res*, 28:478-486.
226. Shlopov BV, Smith GN Jr, Cole AA, Hasty KA. (1999). Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor beta1 in the down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 42:719-727.

227. Silness J, L  e H. (1964). Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22:121-135.
228. Singletary MM, Crawford JJ, Simpson DM. (1982). Dark-field microscopic monitoring of subgingival bacteria during periodontal therapy. *J Periodontol*, 53:671-81.
229. Skaleric U, Kramar B, Petelin M, Pavlica Z, Wahl SM. (1997). Changes in TGF  -1 levels in gingival crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs. *Eur J Oral Sci*, 105:136-142.
230. Skapski H, Lehner T. (1976). A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*, 11:19-24.
231. Slots J, Br  gd L, Wikstr  m M, Dahlen G. (1986). The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteriodes gingivalis* and *Bacteriodes intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol*, 13:570-577.
232. Slots J, Rams TE. (1990). Antibiotics in periodontal therapy: Advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, 17:479-493.
233. Slots J. (1979). Subgingival microflora in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 6:351-382.
234. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25:134-144.
235. Socransky SS, Haffajee AD. (2002). Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, 28:12-55.
236. Sodek J, Overall CM. (1992). Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. *Matrix Suppl*, 1:352-362.
237. Soder B. (1999). Neutrophil elastase activity, levels of prostaglandin E2, and matrix metalloproteinase-8 in refractory periodontitis sites in smokers and nonsmokers. *Acta Odontol Scand*, 57:77.

238. Soltys J, Quinn MT. (1999). Modulation of endotoxin- and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with β -(1,6)-branched β -(1,3)-glucan. *Infect Immun*, 67:244-252.
239. Sporn MB, Roberts AB. (1993). A major advantage in the use of growth factors to enhance wound healing. *J Clin Invest*, 92:2565-2566.
240. Stahl SS. (1977). Healing following simulated fiber retention procedure in rats. *J Periodontol*, 48:67-73.
241. Stambaugh RV, Dragoo M, Smith DM, Carasali L. (1981). The limits of subgingival scaling. *Int J Periodont Rest Dent*, 1:30-41.
242. Stein SH, Green BE, Scarbecz M. (2004). Augmented transforming growth factor beta1 in gingival crevicular fluid of smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 75:1619-1626.
243. Steiner SS, Crigger M, Egelberg J. (1981). Connective tissue regeneration to periodontally diseased teeth. II. Histologic observation of cases following replaced flap surgery. *J Periodontal Res*, 16:109-116.
244. Steinsvoll S, Halstensen TS, Schenck K. (1999). Extensive expression of TGF- β 1 in chronically-inflamed periodontal tissue. *J Clin Periodontol*, 26:366-373.
245. Sueda T, Bang J, Cimasoni G. (1969). Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res*, 48:159.
246. Suppipat N, Johansen JR, Gjermo P. (1977). Influence of 'time of day', pocket depth and scaling on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol*, 4:48-55.
247. Suzuki Y, Adachi Y, Naohito O, Yadomae T. (2001). Th1/Th2-balancing immunomodulating activity of gel-forming (1-3)- β -glucans from fungi. *Biological Pharmacological Bulletin*, 24:811-819.
248. Takata T, Miyauchi M, Ogawa I, Kudo Y, Takekoshi T, Zhao M, Sato S, Nikai H, Komiyama K. (2000). Immunoeexpression of transforming growth factor beta in desmoplastic ameloblastoma. *Virchows Arch*, 436:319-323.
249. Talonpoika JT, Hamalainen MM. (1992). Collagen III aminoterminal propeptide in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scand J Dent Res*, 100:107-110.

250. Talonpoika JT, Hamalainen MM. (1993). Collagen I carboxyterminal propeptide in human gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Scand J Dent Res*, 101:154-158.
251. Talonpoika JT, Hamalainen MM. (1994). Type I collagen carboxyterminal telopeptide in human gingival crevicular fluid in different clinical conditions and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, 21:320-326.
252. Talonpoika JT. (1992). Changes in amount of gingival crevicular fluid after a single episode of periodontal treatment. *Scand J Dent Res*, 100:211-215.
253. Tanner ACR, Haffer C, Brathall GT, Visconti RA, Socransky SS. (1979). A study of bacteria associated with advancing periodontitis in man. *J Clin Periodontol*, 6:278-307.
254. Tatakis DN, Wikesjö UME, Razi SS. (2000). Periodontal repair in dogs: Effect of transforming growth factor-beta 1 on alveolar bone and cementum regeneration. *J Clin Periodontol*, 27:698-704.
255. Taylor PR, Brown GD, Reid DM, Willment JA, Martinez-Pomarez L, Gordon S. (2002). The β -glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. *J Immunol*, 169:3876-3882.
256. Teles RP, Bogren A, Patel M, Wennstrom JL, Socransky SS, Haffajee AD. (2007). A three-year prospective study of adult subjects with gingivitis II: Microbiological parameters. *J Clin Periodontol*, 34:7-17.
257. Terranova VP, Wikesjö UM. (1987). Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. A review. *J Periodontol*, 58:371-380.
258. Thorn J, Beijer L, Rylander R. (2001). Effects after inhalation of (1-3)-beta D-glucan in healthy humans. *Mediators Inflamm*, 10:173-178.
259. Thornton BP, Vetvicka V, Pitman M, Goldman RC, Ross GD. (1996). Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *J Immunol*, 156:1235-1246.

260. Tipton DA, Dabbous MK. (1998). Autocrine transforming growth factor β stimulation by fibroblasts from fibrotic human gingiva. *J Periodontol*, 69:609-619.
261. Toker H, Marakoğlu I, Poyraz Ö. (2006). Effect of meloxicam on gingival crevicular fluid IL-1 β and IL1 receptor antagonist levels in subjects with chronic periodontitis, and its effects on clinical parameters. *Clin Oral Invest*, 10:305-310.
262. Tokoro Y, Matsuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Hara K. (1997). Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases. *Clin Exp Immunol*, 107:166-174.
263. Toprakseven RE. (2007). Postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli kadınlarda bisfosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. L. Kuru).
264. Torre-Amione G, Beauchamp RD, Koeppen H, Park BH, Schreiber H, Moses HL, Rowley DA. (1990). A highly immunogenic tumour transfected with a murine transforming growth factor type β 1 cDNA escapes immune surveillance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:1486-1490.
265. Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM. (1998). Measurement of prostaglandin E₂ and leukotriene B₄ in the gingival crevicular fluid. *J Dent*, 26:97-103.
266. Tsuchida K, Hara K. (1984). Clinical significance of gingival fluid measurement with 'Periotron'. *J Periodontol*, 51:697-700.
267. Tunç FM. (2005). Başlangıç periodontal tedavinin tip II diabetes mellitus'lu hastaların metabolik kontrolü üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Ü. Noyan).
268. Türkoğlu O, Emingil G, Kütükçüler N, Atilla G. (2009). Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80:969-976.

269. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M. (2001). Interleukin-1 β and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 72:883-888.
270. Tyler LW, Matossian K, Todd R, Gallagher GT, White RR, Wong DT. (1999). Eosinophil-derived transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta 1) in human periradicular lesions. *J Endod*, 25:619-624.
271. Tzianabos AO. (2000). Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: Structural aspects and biologic function. *Clin Microbiol Rev*, 13:523-533.
272. Uğurlu GÖ. (2005). Periodontal hastalıklı bireylerde serbest oksijen radikalleri, *tumor necrosis factor- α* ve nötrofil fonksiyonlarının incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. E. Efeoğlu).
273. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol* 2000, 36:98-120.
274. Vaday GG, Schor H, Rahat MA, Lahat N, Lider O. (2001). Transforming growth factor-beta suppresses tumor necrosis factor alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in monocytes. *J Leukoc Biol*, 69:613-621.
275. Van Der Zee E, Everts V, Beertsen W. (1997). Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol*, 24:297-305.
276. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. (2003). Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol*, 74:57-63.
277. Waerhaug J. (1978). Healing of dento-epithelial junction following subgingival plaque control. *J Periodontol*, 49:1-9.
278. Wahl SM, Costa GL, Mizel DE, Allen JB, Skaleric U, Mangan DF. (1993). Role of transforming growth factor beta in pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol*, 64:450-455.

279. Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BC, Corbett N. (1981). The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Periodontal Res*, 16:100-108.
280. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, Fisette L, Nathans RS, Crowley JJ, Tufts JC, Zimmerman J, Mackin W, Adams DS. (1999). PGG-glucan, a soluble β -(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF- κ B-like factor in human PMN: Evidence for a glycosphingolipid β -(1,3)-glucan receptor. *Immunopharmacology*, 41:89-107.
281. Wassenaar A, Reinhardus C, Abraham IL, Snijders A, Kievits F. (1998). Characteristics of Prevotella intermedia-specific CD4⁺ T cell clones from peripheral blood of a chronic adult periodontitis patient. *Clin Exp Immunol*, 113:105-110.
282. Wikesjö UM, Nilvéus RE, Selvig KA. (1992). Significance of early healing events on periodontal repair: A review. *J Periodontol*, 63:158-165.
283. Wikesjö UME, Razi SS, Sigurdsson TJ, Tatakis DN, Lee MB, Ongpipattanakul B, Nguyen T, Hardwick R. (1998). Periodontal repair in dogs: Effect of recombinant human transforming growth factor-beta1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 25:475-481.
284. Wikesjö UME, Selvig KA. (1999). Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000*, 19:21-39.
285. Williams DL, Cook JA, Hoffmann EO, Di Luzio NR. (1978). Protective effect of glucan in experimentally induced candidiasis. *J Reticuloendothel Soc*, 23:479-490.
286. Williams DL, Di Luzio NR. (1980). Glucan induced modification of murine viral hepatitis. *Science*, 208:67-69.
287. Williams DL, Mueller A, Browder W. (1996). Glucan-based macrophage stimulators: A review of their anti-infective potential. *Clin Immunother*, 5:392-399.
288. Williams DL, Rice P, Herre J, Willment JA, Taylor PR, Gordon S, Brown GD. (2003). Recognition of fungal glucans by pattern recognition

- receptors. In: *Recent Developments in Carbohydrate research*. Ed: Gordon S, Trivandrum Transworld Research Network, p.49-66.
289. Willment JA, Gordon S, Brown GD. (2001). Characterization of the human β -glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. *J Biol Chem*, 276:43818-43823.
 290. Wrana JL, Sodek J, Ber RL, Bellows CG. (1986). The effects of platelet-derived transforming growth factor beta on normal human diploid gingival fibroblasts. *Eur J Biochem*, 159:69-76.
 291. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. (2000). Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27:648-657.
 292. Yadav M, Schorey JS. (2006). The beta-glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria. *Blood*, 108:3168-3175.
 293. Yamazaki K, Nakajima T, Hara K. (1995). Immunohistological analysis of T cell functional subsets in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol*, 99:384-391.
 294. Yoshitomi H. (2005). A role for fungal beta glucans and their receptor dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. *J Exp Med*, 201:949-960.
 295. Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Park BC, Laarveld B. (2003). Beta-glucan, extracted from oat, enhances disease resistance against bacterial and parasitic infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 35:67-75.
 296. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE. (1996). Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*, 67:1050.
 297. Zimmerman JW, Lindermuth J, Fish PA, Palace GP, Stevenson TT, Demong DE. (1998). A novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a beta-(1,3)-glucan immunomodulator, PGG-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. *J Biol Chem*, 273:22014-22020.
 298. Zohar R, Tenenbaum HC. (2005). How predictable are periodontal regenerative procedures. *J Can Dent Assoc*, 71:675-680.

9. EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU FORM-A

Çalışmanın İsmi: Kronik periodontitisli hastalarda mekanik tedavinin beta-glukan ile desteklenmesinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi.

Dişeti Hastalığı: Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Hastalığının Tedavisi: Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyen eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Sonuçları: Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi

kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli bireylerin tedavisinde mekanik işlemlere yardımcı olarak kullanılan, konak cevabını destekleyen beta-glukanın etkinliğini, periodontal sağlığı belirleyen parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirmek, iyileşme üzerinde etkilerini de dişeti oluğu sıvısı *transforming growth factor-β1* seviyelerini tespit ederek tek başına uygulanan mekanik işlemlerle (başlangıç periodontal tedavi) karşılaştırmaktır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 91 gündür. Doksanbirinci günden sonra periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedaviye devam edilecektir. Periodontal cerrahi tedaviler ise 2 aylık bir süre zarfında kademeli olarak tamamlanacaktır.

Yapılacak İşlemler:

- Ağız içi muayenesi, röntgen değerlendirmesi ve ağız hijyeni eğitimi verilmesi
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- Klinik ölçümlerin yapılması, subgingival mikrobiyal örneklerin ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması
- Diştaşı temizliği
- Dokuların yeniden değerlendirilmesi
- İkinci klinik ölçümlerin yapılması, ağız içi fotoğrafların çekilmesi ve örneklerin yeniden alınması

Çalışma süresi bittikten sonra periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedaviye devam edilecek ve gerekli dişeti ameliyatları yapılacaktır. Periodontal cerrahi tedaviler bittikten sonra, 6 aylık kontrol tedavileri ile ağız ve diş sağlığı koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik: Tedavi süresince yukarıda bahsettiğimiz tüm işlemler eksiksiz olarak yapılacak, tüm bunlara ek olarak, alınan dişeti oluğu sıvısı ve mikrobiyolojik örneklerde, dişetinde hastalık oluşmasında etkili olan bazı bakteriler ve iyileşmeyi gösteren bazı faktörler laboratuvar şartlarında incelemeye tabii tutulacaktır.

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal işlemler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurt içinde ve yurt dışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı tedaviniz için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılırsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Ülkü Noyan: Tel: 0.212.2319120 (Dahili:514)

Dt. Neslihan Nal: Tel: 0.212.2319120 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hastanın:

Olur Alma İşlemine Başından

Sonuna Kadar Tanıklık Eden

Kuruluş Görevlisinin:

Açıklama Yapan Araştırmacının:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

FORM-B

Çalışmanın İsmi: Kronik periodontitisli hastalarda mekanik tedavinin beta-glukan ile desteklenmesinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi.

Dişeti Hastalığı: Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **periodontitis** oluşur.

Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağız temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Hastalığının Tedavisi: Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyen eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Sonuçları: Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi

önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Dişeti Tedavisinde Beta-Glukanın Yeri: Beta-glukanın dişetindeki iltihabın iyileşmesinde görev alan bağışıklık sistem hücrelerini aktive ettiği ve böylece antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu, ayrıca periodontal hastalıktaki yıkımın durdurulmasına yardımcı olabileceği bildirilmektedir.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli bireylerin tedavisinde mekanik işlemlere yardımcı olarak kullanılan, konak cevabını destekleyen beta-glukanın etkinliğini, periodontal sağlığı belirleyen parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirmek, iyileşme üzerinde etkilerini de dişeti oluğu sıvısı *transforming growth factor-β1* seviyelerini tespit ederek tek başına uygulanan mekanik işlemlerle (başlangıç periodontal tedavi) karşılaştırmaktır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 91 gündür. Doksanbirinci günden sonra periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedaviye devam edilecektir. Periodontal cerrahi tedaviler ise 2 aylık bir süre zarfında kademeli olarak tamamlanacaktır.

Yapılacak İşlemler:

- Ağız içi muayenesi, röntgen değerlendirmesi ve ağız hijyeni eğitimi verilmesi
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi
- Klinik ölçümlerin yapılması, mikrobiyolojik örneklerin ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması
- Diştaşı temizliği ve sistemik olarak beta-glukan kullanımına başlanması
- Dokuların yeniden değerlendirilmesi
- İkinci klinik ölçümlerin yapılması, ağız içi fotoğrafların çekilmesi ve örneklerin yeniden alınması

Tedavi Planı: Periodontal hastalığın tedavisi amacıyla uygulanan başlangıç periodontal tedavinin yanında, eğer çalışmamıza dahil olursanız, beslenme desteği

olarak kullanılan, bağışıklık sistemini güçlendirdiği belirtilen ve hiçbir yan etkisi bulunmayan doğal kaynaklı beta-glukan (İmuneks 10 mg tablet, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi) verilecektir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası belirli dönemlerde dişler ve dişetleri arasındaki olukta bulunan subgingival mikrobiyal örneklerle dişeti oluşu sıvısı örnekleri ufak kağıt şeritler yardımıyla toplanacaktır. Toplanan örnekler, laboratuvar şartlarında incelenecektir.

Çalışma süresi bittikten sonra periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedaviye devam edilecek ve gerekli dişeti ameliyatları yapılacaktır. Periodontal cerrahi tedaviler bittikten sonra, 6 aylık kontrol tedavileri ile ağız ve diş sağlığı koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik: Tedavi süresince yukarıda bahsettiğimiz tüm işlemler eksiksiz olarak yapılacak, tüm bunlara ek olarak, alınan dişeti oluşu sıvısı ve mikrobiyal dental plak örneklerinde, dişetinde hastalık oluşmasında etkili olan bazı bakteriler ve iyileşmeyi gösteren bazı faktörler laboratuvar şartlarında incelemeye tabii tutulacaktır.

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal işlemler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurt içinde ve yurt dışında rapor,

yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı tedaviniz için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Ülkü Noyan: Tel: 0.212.2319120 (Dahili:514)

Dt. Neslihan Nal: Tel: 0.212.2319120 (Dahili:531)

Adı-Soyadı	İmza	Tarih
------------	------	-------

Hastanın:

Olur Alma İşlemine Başından

Sonuna Kadar Tanıklık Eden

Kuruluş Görevlisinin:

Açıklama Yapan Araştırmacının:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU
FORM-C

Çalışmanın İsmi: Kronik periodontitisli hastalarda mekanik tedavinin beta-glukan ile desteklenmesinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli bireylerin tedavisinde mekanik işlemlere yardımcı olarak kullanılan, konak cevabını destekleyen beta-glukanın etkinliğini, periodontal sağlığı belirleyen parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirmek, iyileşme üzerinde etkilerini de dişeti oluğu sıvısı *transforming growth factor-β1* seviyelerini tespit ederek tek başına uygulanan mekanik işlemlerle (başlangıç periodontal tedavi) karşılaştırmaktır.

Yapılacak İşlem: Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması.

Tedavi Planı : Eğer çalışmamıza dahil olursanız, dişler ve dişetleri arasındaki olukta bulunan sıvı laboratuvar şartlarında incelenmeleri amacıyla, ufak kağıt şeritlere emdirme yoluyla toplanacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik: Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde iyileşmeyi gösteren bazı faktörler laboratuvar şartlarında incelemeye tabii tutulacaktır.

Araştırmada tamamiyle kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu olur formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurt içinde ve yurt dışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı tedaviniz için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılırsanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Prof. Dr. Ülkü Noyan: Tel: 0.212.2319120 (Dahili:514)

Dt. Neslihan Nal: Tel:0.212.2319120 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hastanın:

Olur Alma İşlemine Başından

Sonuna Kadar Tanıklık Eden

Kuruluş Görevlisinin:

Açıklama Yapan Araştırmacının:



TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Periodontoloji

Tez Sahibi : Neslihan Nal Acar

Tez Başlığı : Kronik Periodontitisli Hastalarda Mekanik Tedavinin Beta-Glukan ile Desteklenmesinin Klinik, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Sınav Tarihi : 24.09.2009

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı) Kurumu

Prof. Dr. Ülkü Noyan

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı,

Soyadı)

Prof. Dr. Selçuk Yılmaz

Y.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Prof. Dr. Bahar Kuru

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Doç. Dr. Başak Doğan

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Doç. Dr. Leyla Kuru

M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 22./10./2009 tarih ve 13. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Mehmet GENÇOĞLU

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

EK-2

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 232
Konu:

Sayın : Prof. Dr. F. Ülkü NOYAN

MAR-YÇ-2006-0107 protokol nolu “ Kronik periodontitisli hastalarda mekanik tedavinin beta glukan ile desteklenmesinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

Doktora Öğrencisi: Dt. Neslihan Nal Acar
Hasta Adı Soyadı-Yaşı:
Çalışma Grubu:

Danışman: Prof. Dr. Ülkü Noyan
Tarih:
Ölçüm Dönemi: 

Plak İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
														V
														P
														L
														V

Gingival İndeks/Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
														V
														P
														L
														V

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
														V
														P
														L
														V

Rölatif Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
														V
														P
														L
														V

Şekil 5.2. Hastalar için özel hazırlanmış veri kayıt formu

EK-4

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	NESLİHAN	Soyadı	NAL ACAR
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	12.06.1980
Uyruğu	T.C.	Tel	0 555 350 01 60
E-mail	neslihannal@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2003
Lisans		
Lise	DENİZLİ ANAFARTALAR SÜPER LİSESİ	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. DOKTORA ÖĞRENCİSİ	M.Ü. DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2003-
2.		-
3.		-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	ÇOK İYİ	ÇOK İYİ	ÇOK İYİ

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
81	84							

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	60	61	62
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MICROSOFT OFFICE PROGRAMLARI	ÇOK İYİ

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

BEYAN

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

Tarih

"Ad Soyadı" (İmza)

02. 09. 2009

Neslihan Nal Acar

