



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSTE BAŞLANGIÇ PERİODONTAL  
TEDAVİYE EK OLARAK YARA ÖRTÜCÜ AJAN  
(PERİOFİLM®) UYGULAMASININ KLİNİK VE  
BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dt. NAZLI MENEMENCİOĞLU

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. SELÇUK YILMAZ

İSTANBUL-2010

# I. TEŞEKKÜR

Türkiye'nin en çağdaş eğitim ve sağlık kurumlarından olan fakültemiz Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ni Türk Diş hekimliğine kazandıran ve bizlerden hiçbir konuda desteğini esirgemeyen dekanımız sayın **Prof. Dr. Türker SANDALLI** 'ya;

Akademik hayatımın şekillenmesinde bana yol gösteren; bilgi ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, bu güzel ortamda çalışmama izin veren Periodontoloji Anabilim Dalı başkanı, değerli hocam sayın **Prof. Dr. Selçuk YILMAZ** 'a;

Engin klinik ve hayat tecrübesi ile doktora eğitimim boyunca sabrını, yardımını, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam, anabilim dalımızın öğretim üyesi sayın **Prof. Dr. Ülkü NOYAN** 'a;

Bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalımızın öğretim üyesi, değerli hocam sayın **Prof. Dr. Bahar KURU** 'ya;

Her zaman bilimin ve bilimadamının destekçisi olan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 'na;

Tezimin her cümlesinde emeği olan, beni her zaman motive eden, desteğini ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen sayın **Yrd. Doç. Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ** 'ye;

Doktora eğitimim boyunca moral ve desteğini esirgemeyen sayın **Yrd. Doç. Dr. Gökser ÇAKAR**, sayın **Yrd. Doç. Dr. Hare MERT GÜRİSOY** ve sayın **Yrd. Doç. Dr. Kılıçarslan ARGİN** 'a;

Tezimin laboratuvar aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan yardımcı olan mikrobiyoloji anabilim dalı öğretim üyesi sayın **Yrd. Doç. Dr. Yeşim GÜROL** 'a;

Tezimin klinik kısmında bana yardımcı olan tez ortağım **Dt. Ahmet Hicabi KALABAY** 'a;

Dostlukları ile yaşantımın bir parçası olan, unutulmaz anılarımızın olduğu sevgili dostlarım **Dt. Serpil Melek ALTAN KÖRAN** 'a, **Dt. Ceren ULUOCAK** 'a, **Dt. Ogül Leman TUNAR** 'a, **Dr. Müge TİRALİ TÜRKKAN** 'a ve **Dr. Ebru ÖZKAN** 'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım periodontoloji kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda yer alıp desteğini ve sevgisini veren **Dt. Kerem ÖZDEMİR** 'e;

Her konuda desteklerini esirgemeyen sevgili kuzenlerim **Mustafa Necdet GÜVEN** ve **Mehmet Fatih GÜVEN** 'e;

Beni yıldızlardan izlediğine inandığım, başarımın en büyük destekçisi canım dayım **Hüseyin Avni GÜVEN** 'e;

Bugünlere gelmemde herkesten çok emeği olan, sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hayatımın rol modelleri olan; canım babam **Dr. Dt. Osman MENEMENCİOğLU**, canım annem **Dt. Fatma MENEMENCİOğLU**'na ve tüm aileme

Sonsuz teşekkürler...

## II. İÇİNDEKİLER

I. Teşekkür	I
II. İçindekiler	II
III. Kısaltmalar	III
1.Özet	1
2. <i>Summary</i>	3
3. Giriş ve Amaç	4
4. Genel Bilgiler	6
5. Gereç ve Yöntem	37
5.1. Hasta Seçimi	37
5.2. Çalışma Grupları	38
5.3. Çalışma Planı	38
5.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler	40
5.4.1. Plak İndeksi	40
5.4.2. Gingival İndeks	41
5.4.3. Sondalamada Kanama	41
5.4.4. Sondalama Derinliği	41
5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	42
5.4.6. Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi	42
5.5. Klinik İşlemler	44
5.5.1. Başlangıç Periodontal Tedavi	44
5.5.2. Antimikrobiyal Tedavi	44
5.5.3. Dişeti Oluk Sıvısının Toplanması	46

5.6. Laboratuvar İşlemleri	48
5.6.1. Matriks Metalloproteinaz-8 Seviyelerinin ELISA ile Tespiti	48
5.6.2. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-1 Seviyelerinin ELISA ile Tespiti	49
5.7. İstatistiksel Değerlendirme	49
6. Bulgular	50
6.1. Demografik Bulgular	50
6.2. Klinik Bulgular	50
6.2.1. Plak İndeksi	55
6.2.2. Gingival İndeks	57
6.2.3. Sondalamada Kanama	59
6.2.4. Sondalama Derinliği	60
6.2.5. Rölatif Ataşman Seviyesi	62
6.2.6. Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi	64
6.3. Biyokimyasal Bulgular	67
6.3.1. Dişeti Oluk Sıvısı Hacmi	67
6.3.2. Matriks Metalloproteinaz-8 Konsantrasyon ve Total Miktarı	68
6.3.3. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-1 Konsantrasyon ve Total Miktarı	70
7. Tartışma	72
8. Kaynaklar	90
9. Özgeçmiş	106

### III. KISALTMALAR VE SİMGELER

DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EGF	<i>Epidemial Growth Factor</i>
ELISA	<i>Enzyme -Linked Immunosorbent Assay</i>
ESM	Ekstrasellüler Matriks
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
Gİ	Gingival İndeks
IFMA	<i>Immunofluorimetric Assay</i>
IL	İnterlökin
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
KP	Kronik Periodontitis
MIC	<i>Minimum Inhibition Concentration</i>
MMP	Matriks Metalloproteinaz
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
Pİ	Plak İndeksi
PMNL	Polimorfnüveli Lökosit
RAS	Rölatif Ataşman Seviyesi
RDKS	Rölatif Dişeti Kenar Seviyesi
SD	Sondalama Derinliği
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SK	Sondalamada Kanama
SRP	<i>Scaling Root Planing</i>

TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
TNF	<i>Tumour Necrosis Factor</i>
Zn <sup>+2</sup>	Çinko
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
s	Saniye
µl	Mikrolitre
µg	Mikrogram

# 1.ÖZET

Bu çalışmada, kronik periodontitisli (KP) hastalarda başlangıç periodontal tedaviye ek olarak kullanılan; lokal sodyum piperasilin (Periofilm®) uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi incelendi.

Çalışmaya sondalama derinliği (SD)  $\geq 5$  mm ve gingival indeksi (Gİ)  $\geq 2$  olan en az 3 tek köklü diş bulunan, 10 erkek ve 10 kadın toplam 20 KP'li hasta dahil edildi ve rastgele iki gruba ayrıldı. 1. gruba diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (SRP), 2. gruba SRP'ye ek olarak Periofilm® (SRP+Periofilm®) uygulandı. 0. ve 90. günde plak indeksi, Gİ, sondalamada kanama, SD, rölatif ataşman seviyesi ve rölatif dişeti kenar seviyesi ölçüldü ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) örnekleri toplandı. Biyokimyasal analizler için toplanan DOS örnekleri içerisinde matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1) seviyeleri *enzyme-linked immunosorbent assay* yöntemi ile analiz edildi.

SRP ve SRP+Periofilm® gruplarının örnekleme bölgelerinde 90. günde klinik parametrelerde başlangıca göre anlamlı iyileşme saptandı ( $p<0.05$ ). SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında 90. günde sırasıyla  $2.2\pm 0.8$  mm ve  $2.28\pm 0.68$  mm SD azalması,  $1.49\pm 0.84$  mm ve  $1.71\pm 1$  mm ataşman kazancı,  $0.71\pm 0.58$  mm ve  $0.56\pm 0.92$  mm dişeti çekilmesi tespit edildi.

Biyokimyasal değerlendirmede, DOS hacminin SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p<0.001$ ). DOS, MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyon değerleri SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında 90. günde başlangıca göre anlamlı değişim gösterdi ( $p<0.001$ ). 0. günde SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $31.56\pm 28.24$  µg/ml ve  $32.29\pm 29.41$  µg/ml olan MMP-8 konsantrasyon değerleri 90. günde  $15.80\pm 11.64$  µg/ml ve  $16.95\pm 9.44$  µg/ml'ye azaldı. 0. günde SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $14.49\pm 6.02$  µg/ml ve  $12.45\pm 9.11$  µg/ml olan TIMP-1 konsantrasyon değerleri 90. günde  $50.45\pm 25.26$  µg/ml ve  $45.50\pm 21.74$  µg/ml'ye arttı. MMP-8 ve TIMP-1 total miktar değerleri SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında 90. günde başlangıca göre anlamlı değişim gösterdi ( $p<0.001$ ). 0. günde SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $7.54\pm 4.89$  µg ve  $9.71\pm 8.01$  µg olan MMP-8 total miktar değerleri 90. günde  $2.77\pm 1.67$  µg ve  $2.75\pm 1.84$  µg'a

azaldı. 0. günde SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla 4.92±1.88 µg ve 4.43±3.15 µg olan TIMP-1 total miktar değerleri 90. günde 22.78±13.56 µg ve 23.95±18.52 µg'a arttı. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarına ait MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyon ve total miktar değerlerinde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Klinik ve biyokimyasal bulgular değerlendirildiğinde her iki grupta da temel işlem olarak uygulanan SRP'in klinik iyileşmeye paralel olarak iltihabın yıkıcı fazını durdurduğu gözlemlendi. Başlangıç periodontal tedaviye ek olarak kullanılan Periofilm®'in klinik indekslere ve biyokimyasal bulgulara herhangi bir ek katkısının olmadığı saptandı. Periodontal tedavide Periofilm® kullanımının yerinin net olarak belirlenebilmesi için çeşitli hastalık gruplarında, farklı zaman dilimlerinde, çeşitli periodontal tedavilerle kombine olarak incelendiği uzun dönem araştırmalara gereksinim vardır.

## 2. SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the clinical and biochemical effects of local sodium piperacillin (Periofilm<sup>®</sup>) therapy used as an adjunct to scaling and root planning (SRP) in chronic periodontitis (CP) patients.

A total of 20 patients (10 male and 10 female) with pocket depth (PD)  $\geq$  5mm and gingival index (GI)  $\geq$  2 in at least 3 single-rooted teeth were included and randomly divided into 2 groups. Group 1 received SRP, whereas group 2 received SRP + Periofilm<sup>®</sup> application. The clinical and biochemical parameters were monitored over a period of 90 days. At 0. and 90. days, plaque index (PI), GI, bleeding on probing (BOP), PD, relative attachment level (RAL) and gingival recession (GR) were measured. At the same days, gingival crevicular fluid (GCF) samples were also collected. After determination of GCF volume, matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) levels were measured by *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Results of this study showed that patients maintained their oral hygiene status and gingival health throughout the study. At 90 days in SRP and SRP+Periofilm<sup>®</sup> groups, mean PD reduction of  $2.2\pm 0.8$  mm and  $2.28\pm 0.68$  mm, attachment gain of  $1.49\pm 0.84$  mm and  $1.71\pm 1.00$  mm, recession of  $0.71\pm 0.58$  mm and  $0.56\pm 0.92$  mm were found respectively. All periodontal sites treated with either SRP or SRP+Periofilm<sup>®</sup> revealed a decrease in MMP-8 concentration and an increase in TIMP-1 concentration which was parallel to the clinical parameters. Considering all parameters, no significant intergroup changes were found between the groups.

Under the light of our findings, it can be concluded that initial periodontal therapy is essential in consolidating clinical and biochemical improvements. Both treatment groups responded to therapy with similar resolution of infection reflected to clinical and biochemical parameters. Studies on different patient populations with different treatment protocols is warranted to define the importance of Periofilm<sup>®</sup> application.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıklar, diş üzerinde ve çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizma türlerine ve bu mikroorganizmaların sebep olduğu konak cevabına bağlı olarak oluşan, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen periodontal dokuların yıkımı ile karakterize enfeksiyonlardır (122).

Mikrobiyal dental plak içinde bulunan periodontal patojenler salgıladıkları proteolitik enzimlerle direkt yolla periodontal yıkım yaparken; toksin ve lipopolisakkarit gibi patojen ürünlerin yardımıyla yıkıcı enzim salgılayan konak hücre gruplarını uyararak veya lenfosit ve makrofajlardan sitokin salgılanması ve immün cevabın tetiklenmesi ile doku yıkım mekanizmalarını aktive ederek, indirekt yolla da periodontal yıkıma sebep olabilirler (102, 116, 122).

Günümüze kadar farklı türleri tanımlanan matriks metalloproteinaz (MMP) ailesinin iltihabi kimyasal mediyatörlerinden biri olan proteinazlar; periodontal dokuların iskeletini oluşturan, ekstraselüler matriksin (ESM) protein yapısındaki moleküllerinin yıkımından sorumludurlar (12, 174). Bu proteinazlardan MMP'ler, embriyolojik gelişim, tükürük bezleri morfogenezini, diş sürmesi ve doku remodelingi gibi fizyolojik, periodontal hastalıklar gibi patolojik olaylarda rol alırlar (12, 142). Periodontal patojenlerin baskın hale geçmesi ile konakta meydana gelen MMP üretimi ve aktivasyonu, periodontal hastalık patogenezinde anahtar mekanizma olarak kabul edilmektedir.

İnterstisyel kollajenazlardan MMP-8, kronik periodontitiste (KP) rol oynar. Özellikle nötrofillerden ve dişeti fibroblastlarından, epitel hücrelerinden, endotelial hücrelerden ve odontoblastlardan üretilir (12, 125, 136, 143). MMP-8 iltihaplı dişeti, dişeti oluşu sıvısı (DOS) ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal dokulardaki kollajen yapının yıkımıyla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır (22, 51, 52, 53, 75, 77, 85, 87, 98, 107, 109, 140, 151, 152, 153, 167, 168, 174). Enzimin aktif formu bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilmiş ve uygulanan periodontal tedavilerle seviye ve aktivitelerinin baskılandığı tespit edilmiştir (10, 17, 22, 23, 52, 77, 85, 87, 92, 98, 107, 108, 140, 153, 155, 167, 171).

MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge, enzim aktivitesinin ESM yıkımı üzerindeki etkisini doğrudan etkilemektedir. MMP inhibitörlerinden bir tanesi metalloproteinazların doku inhibitörleridir (TIMP) (68, 91). 4 çeşit TIMP vardır, bunlardan TIMP-1, TIMP ailesinin temel üyesidir, periodontal lezyonlarda yer alır, doku kaynaklı MMP'leri kontrol eder ve

baskılar (12, 143). Periodontal tedavilerin bu konuya yönelik spesifik amacı, MMP'ler ve inhibitörlerini etkileyerek kollajenaz aktivitesinin azaltılmasıdır.

Başarılı periodontal tedavi doku yıkımının durdurulmasına, etyolojik ajanların eliminasyonu veya kontrolüne ve mikrobiyal floranın sağlıklı ağızlardaki mikrofloraya benzer hale gelmesine bağlıdır (120). Patojenik subgingival mikroflora eliminasyonu başlangıç periodontal tedavi yaklaşımı ile elde edilebilir (5, 30, 83, 87). Ancak, özellikle derin periodontal ceplerde tek başına başlangıç periodontal tedavi şüpheli periodontopatojenleri ortamdaki uzaklaştırmada, bu mikroorganizmaların dişeti epiteli, subepitelyal bağ dokusu ve dentin tübülleri içerisine invaze olma potansiyeline bağlı olarak, etkili olmayabilir (135). Ayrıca bazı periodontopatojenler dil, bademcik ve yanak mukozasında barınıp daha sonra diş yüzeyinde tekrar kolonize olabilirler (135). Bu nedenle, spesifik periodontopatojenleri baskılama ve/veya ortadan kaldırma ve diş yüzeyindeki kolonizasyonlarını kontrol etmeye yönelik tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır ve mekanik tedavinin sistemik veya lokal bir antimikrobiyal ajanla medikal olarak desteklenmesinin, bu tedavinin başarısını arttırabileceği düşünülmüştür (14, 25, 57, 99, 120, 133, 135, 148).

Periofilm<sup>®</sup>, sodyum piperasilin içeren, koruyucu bir film tabakası oluşturarak ağız boşluğunda yer alan bakterilerle kontaminasyonu engelleyen ve böylece ikinci bir enfeksiyon gelişme riskini azaltan, diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini takiben uygulamada da tedavi etkinliğini arttırdığı öne sürülen yara örtücü bir ajandır (11, 20, 178, 187). Dokuya yapışma özelliğinin iyi olduğu ve bakteri gelişimini önlediği belirtilmektedir (178). Literatür incelendiğinde, başlangıç periodontal tedaviye destek olarak Periofilm<sup>®</sup> kullanımının klinik ve biyokimyasal etkilerini inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, mekanik tedaviyi desteklemek amacıyla yeni bir yara örtücü ajan olan Periofilm<sup>®</sup> kullanılması ve bu tedavi yaklaşımının klinik parametrelere ek olarak, periodontal harabiyette önemli rolü olduğu düşünülen, konak doku cevabını gösteren nötrofil kaynaklı MMP-8 ve TIMP-1 üzerindeki etkisinin tek başına mekanik tedavi ile karşılaştırılarak araştırılması amaçlandı.

## 4. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar, diş ve diş çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizmalar ve bunlara karşı gelişen konak doku cevabına bağlı olarak meydana gelen periodontal dokuların yıkımı ile karakterize spesifik enfeksiyonlardır (122).

Periodontal hastalığın patofizyolojisi, doğası ve şiddeti; dişler, dişeti ve oluğundaki bakterilerin varlığı ile ilişkilendirilen konağa bağlı sistemik ve lokal predispozan faktörlerin yol açtığı bir seri karmaşık olaylar zinciri ile açıklanır.

Periodontal enfeksiyonların primer etkeni mikrobiyal dental plaktır. Mikrobiyal dental plak ağızda bulunan bakterilerden, epitel ve diğer hücre döküntülerinden, çeşitli tükürük proteinlerinden ve gıda artıklarından oluşan; zamanla mikroorganizma tipleri ve yoğunluğu değişen sarımsı beyaz renkte kompleks bir yapıdır.

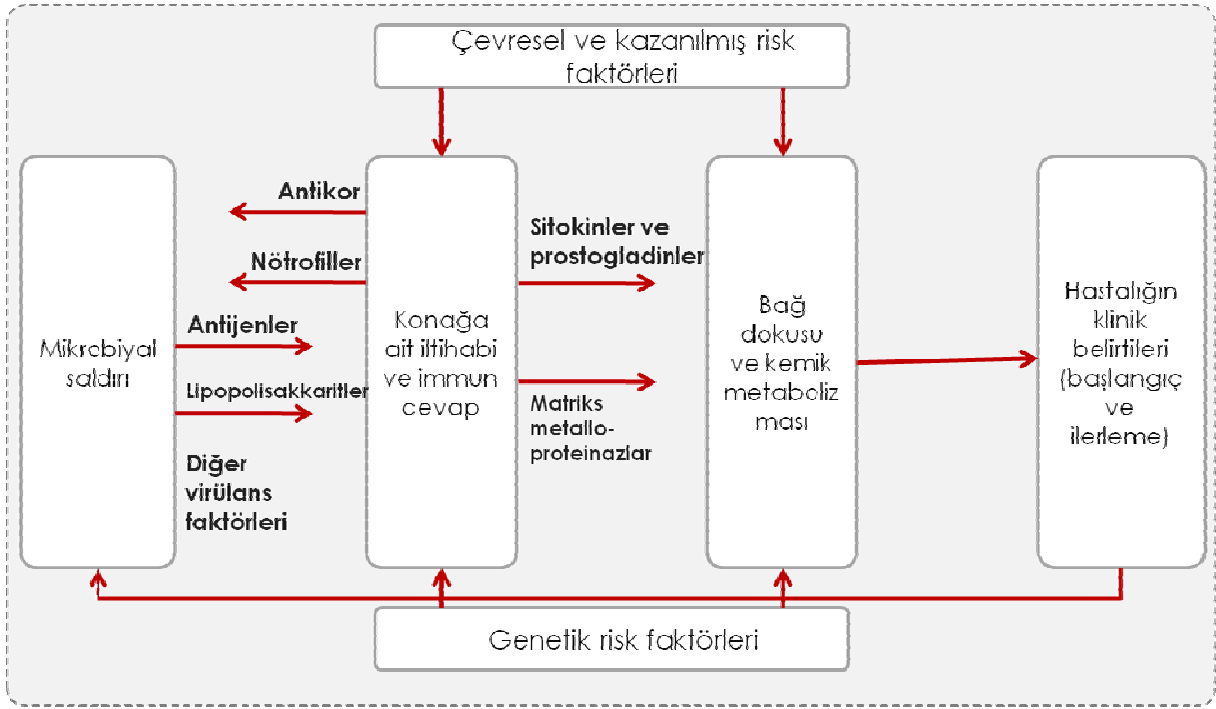
Mikrobiyal dental plak içinde bulunan periodontal patojenler salgıladıkları proteolitik enzimlerle direkt yolla periodontal yıkım yaparken; toksin ve lipopolisakkarit gibi patojen ürünlerin yardımıyla yıkıcı enzim salgılayan konak hücre gruplarını uyararak veya lenfosit ve makrofajlardan sitokin salgılanması ile immün cevabın tetiklenmesi sonucu yıkım mekanizmalarını aktive ederek, indirekt yolla periodontal yıkıma sebep olabilirler.

Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, periodontal hastalıkların ortaya çıkışının, seyrinin ve şiddetinin belirlenmesinde mikroorganizmaların direkt etkisinden çok indirekt etkisinin rol oynadığı kabul edilmektedir.

Konak immün sistemi, oral kavitede bulunan sayısız endojen ve eksojen kaynaklı mikroorganizma ile doğal (*innate*, nonspesifik) veya adaptif (spesifik) yanıt mekanizmaları

ile savaşır (67, 185). Periodontal hastalığın erken safhalarında, mikroorganizmalara karşı ilk immün yanıt; kompleman sistemi, trombosit bağlı *beta-Iysin*, akut faz proteinleri ve lizozimden oluşan serum faktörleri tarafından verilir. Serum elemanlarının mikroorganizmaları kontrol etmede başarılı olamadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda, konak savunması; damar geçirgenliğini arttırarak ve iltihabi hücreleri doku içine hareket ettirerek kemotaktik uyarının gelişmesini sağlar. Bu aşamada periodontal enfeksiyon bölgesine polimorf nüveli lökositler (PMNL) göç ederek hücresel savunma hattını oluşturur (113, 185). Nötrofiller bakterileri fagosite eder ve kollajenaz, elastaz ve myeloperoksidaz gibi yıkıcı enzimlerin salınımına yol açarlar.

Nötrofiller, etken mikroorganizma ve ürünlerini fagositoz ve hücre içi öldürme mekanizmaları yoluyla uygun sürede ortadan kaldırıp anaerobik bir çevrede nötralize ederler. Başarısız olduklarında bağ dokusuna infiltre olan monositler bölgeye gelir, doku makrofajlarına dönüşür, antijeni ya tümüyle sindirip *transforming growth factor-β* (TGF-β) gibi sitokinlerle onarım işleminin sinyalini verir veya kısmen sindirilmiş antijeni *major histocompatibility complex* sınıf II kodlu moleküller aracılığıyla lenfositlere sunarlar. Bu noktada periodontal hastalık meydana gelir. Aynı dönemde kollajenaz, antikor, prostaglandin E<sub>2</sub>, kompleman faktörleri ve sitokin gibi maddelerin salgılanması bir veya daha fazla doku yıkım mekanizmalarının aktive olmasına neden olarak ataşman ve alveol kemiği kaybını hızlandırır. Bu karmaşık basamaklar periodontal hastalık patogenezinde birbirleriyle ilişkili ve devamlı olarak gerçekteşmektedir (47, 90, 113, 124) (şekil 1).



Şekil-1: Periodontitis patogenezi (47, 90, 113, 124).

Periodontal dokular temel olarak hücrelerden ve bu hücreleri bir arada tutan ESM'den oluşmaktadır. Periodonsiyumu oluşturan hücreler farklılaşmamış mezankimal hücreler, *Malassez* epitel artıkları, savunma hücreleri, mast hücreleri, sementoblastlar, sementoklastlar, osteoblastlar, osteoklastlar, endotel hücreleri, plazma hücreleri ve sinir hücreleridir. Periodontal hastalıklar sırasında ortaya çıkan yıkım, bu iki ana kompartmandan en çok ESM'yi etkiler. Hücreler arası boşluğu dolduran ESM, çok sayıda makromolekülden oluşan amorf yapıdaki ara maddedir. ESM'nin üç alt grubu vardır. Bunlar; kollajenler, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardır.

Kollajen ESM'nin esas fibril yapısını oluşturan proteindir ve periodonsiyumda 18 farklı kollajen tipi tespit edilmiştir. Bunlardan Tip I, III (12) ve IV kollajen periodonsiyumda en çok görülen tiplerdir. Kollajen olmayan proteinler, glikoprotein yapısında ve adesiv işleve sahip *elastin*, *fibronectin*, *laminin*, *vitronectin*, *renascin*, *entactin*, *osteonectin*, *osteocalcin*, *bone sialoprotein* ve *osteopontin* gibi bileşenlerdir. Proteoglikanlar ise, proteine bağlı bir veya daha fazla sayıda sülfatlanmış polisakkaritten oluşurlar. Bu polisakkarit yapı glikozaminoglikan

diye adlandırılan *linear* bir polimerdir. Hyaluronik asit, kondroitin sülfatlar, heparan sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat ve heparin gibi çeşitli glikozaminoglikanlar mevcuttur (12, 111, 137, 143).

ESM, kollajen fibril stabilitesi ve diziliminin düzenlenmesi, hücre migrasyonu, mineralizasyonun başlatılması ve sonlandırılması ve sinyal iletimi gibi pek çok işlevi ile periodontal dokulardaki patolojik değişimlerin başlaması ve ilerlemesinde, yara iyileşmesinde ve doku *turnover*'ında önemli rol oynar.

Periodontal hastalıklar sırasında, ESM yıkımından proteinazlar sorumludur. Proteinazlar kendi içinde 5 alt sınıfta incelenir. Bunlar; serin proteinazlar, MMP'ler, sistein proteinazlar, aspartik asit proteinazlar ve integral membran proteinazlardır.

Proteinazlar ESM'nin yıkımını 4 farklı yolla yaparlar. Bunlar; plazminojene bağlı yol, MMP'lere bağlı yol, fagositik yol veya osteoklastik yoldur.



Şekil-2: ESM'nin yıkım yolları (12).

ESM bu yollardan MMP'lere ve plazminojenlere bağlı yıkım yolları sonucu ortadan kaldırılır. ESM'yi yıkan konak proteinazları içerisinde özellikle MMP'ler, periodontal hastalık sırasındaki kollajen doku yıkımı ve remodeling hadiseleri ile en fazla ilişkili olduğu düşünülen ve son yıllarda üzerinde yoğunlaşılana proteinaz grubudur (12).

MMP'lerin genel özellikleri:

- Çinko ( $Zn^{+2}$ ) ve kalsiyuma ( $Ca^{+2}$ ) bağımlı bir endopeptidaz ailesidir.
- ESM makromoleküllerini yıkan yaklaşık 20 farklı üyesi tespit edilmiştir.
- Aminoasit dizilimi açısından MMP grupları arası %50, grup içi %80'e varan yapısal benzerlik saptanmıştır.
- Fizyolojik pH ve sıcaklıkta her bir polipeptit zincirini tek bir bölgesinden etkileyerek interstisyel kollajenin üçlü heliks yapısını yıkarlar.
- MMP regülasyonları, sentez, salgılanma, aktivasyon ve inhibisyonu içeren karmaşık işlemlere dayanır.
- Büyüme faktörleri ve sitokinler MMP ve doku inhibitörlerinin sentezlenip salgılanmasını düzenler.
- Doğal olarak ESM içinde bulunurlar. Latent formda (=inaktif proenzim/ zimojen) salgılanırlar ve daha sonra fiziksel, kimyasal veya enzimatik etkilerle aktive olurlar.
- Embriyolojik gelişim, tükürük bezleri morfojenezi, diş sürmesi ve ESM remodelingi gibi birçok fizyolojik olaydaki etkilerinin yanında, periodontal hastalıklar, yara iyileşmesi, artrit, kanser, tümör metastazları, ateroskleroz, pulmoner amfizem ve osteoporöz gibi birçok patolojik olayda rol alırlar.
- Konağa ait çeşitli doku hücreleri (fibroblastlar, epitel hücreleri, kemik hücreleri) ve periodonsiyuma infiltre olan savunma hücreleri (nötrofil, makrofaj ve plazma hücreleri) tarafından sentezlenip salgılanırlar.
- Periodontal dokularda dişeti ve periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılananlar normal doku *turnover*ında rol oynarlar.
- Nötrofil, makrofaj ve plazma hücreleri gibi enflamatuvar hücrelerce salgılananlar periodontitis gibi iltihabi hastalıklarda doku yıkımının en önemli nedenleridir.
- Epitel hücrelerinden salgılananlar bağlantı epitelinin apikale migrasyonuna ve laterale doğru genişlemesine neden olurlar (12, 137, 143, 174).

Günümüze kadar pek çok farklı türleri tanımlanan MMP'ler 6 gruba ayrılırlar (12, 137, 143):

1. Kollajenazlar:

-Kollajenaz-1 (fibroblast tip kollajenaz; MMP-1)

-Kollajenaz-2 (nötrofil tip kollajenaz; MMP-8)

-Kollajenaz- 3 (MMP- 13)

-Kollajenaz- 4 (MMP-18)

2. Jelatinazlar:

-Jelatinaz A (MMP-2)

-Jelatinaz B (MMP-9)

3. Stromelizinler:

- Stromelizin-1 (MMP-3)

- Stromelizin-2 (MMP-10)

- Stromelizin-3 (MMP-11)

4. Matrilizinler:

-Matrilizin (MMP-7)

-Matrilizin-2/Endometaz (MMP-26)

5. Membran tip MMP'lar (MT-MMP):

- MT1-MMP (MMP-14)

- MT2-MMP (MMP-15)

-MT3-MMP (MMP-16)

-MT4-MMP (MMP-17)

- MT5-MMP (MMP-24)

- MT6-MMP (MMP-25)

#### 6. Diğerleri:

-Metalloelastaz (MMP-12)

-RASI, Stromelizin-4 (MMP-19)

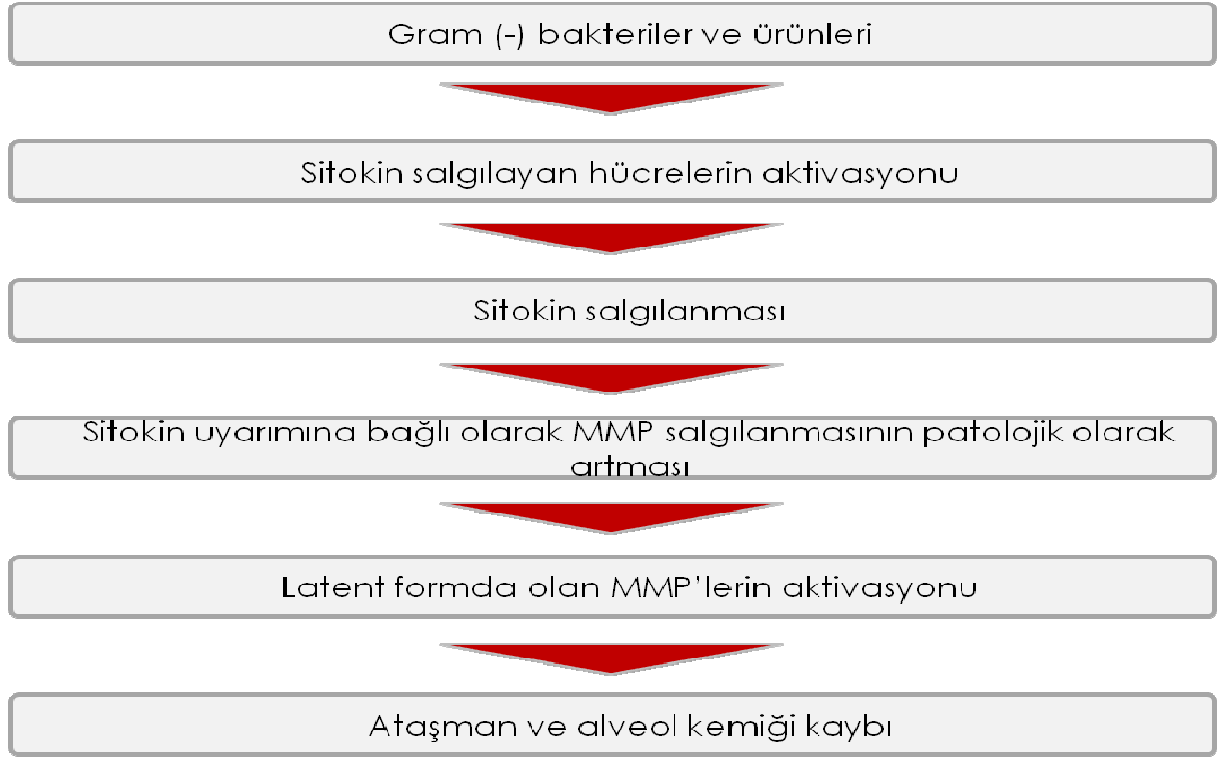
-Enamelizin (MMP-20)

-XMMP (MMP-21, 22, 27)

-CA-MMP (MMP-23A,B)

-Epilisin (MMP-28)

Periodontal hastalıkların patofizyolojisinde, ortamdaki periodontopatojenlerin ve ürünlerinin konak cevabını başlatması esas başlangıç noktasıdır. Bu uyarı sonucunda salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri hem ortamdaki latent MMP'leri aktive eder hem de üretilip ortama salınımını başlatırlar. Bu nedenle ortamdaki MMP'ler hastalık aktivitesinin arttığı durumlarda periodontal yıkım ile ilişkilendirilen ana markerlardan birisidir (12, 137, 143, 174).



Şekil-3: MMP'lerin periodontal hastalıkların patogenezindeki rolleri (12, 77, 137, 143).

MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge, ESM yıkımı ve yapımı üzerindeki etkisini doğrudan etkilemektedir. MMP'lerin inhibisyonu endojen MMP inhibitörleri olan  $\alpha$ -makroglobulinler ve TIMP'lerdir (12, 143).

$\alpha$ -makroglobulinler, yüksek molekül ağırlığına sahip, doku sıvıları içerisinde görev yapan ve aktiviteleri sınırlı olan moleküllerdir. İltihap sırasında, damar sistemini terkedip ESM içerisinde fonksiyon gösterirler, aktif MMP'leri parçalarlar (12, 143). TIMP, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, osteoblastlar, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen glikoprotein yapısında spesifik inhibitörlerdir (12, 143). Doku kaynaklı tüm MMP'leri inhibe ederler, ancak bakteriyel kökenli kollajenazlara etkileri yoktur. Tükürük, serum ve amniyotik sıvı gibi doku sıvıları içerisinde ve dokularda geniş oranda dağılmış durumdadırlar (12, 86). MMP aktivitesini doku *turnoveri*, iltihap ve iyileşme sırasında periselüler olarak kontrol eder ve baskırlar. 4 çeşit TIMP vardır. TIMP-1 ve TIMP-2 olarak isimlendirilen tipleri tüm MMP'ler üzerinde etkilidir ve periodontal lezyonlarda bulunurlar (12, 143).

Teknolojinin ve bilimin ilerlemesi ile son yıllarda yapılan çalışmalarda periodontal hastalıkların seyri ve bu hastalıkların çeşitli tedavilere verdikleri cevaplar; yalnızca klinik incelemelerle değil, konağa dayalı ve konakla ilgili veriler ile de değerlendirilmektedir. Periodontal hastalıklardan erişkin nüfusunda en çok görülen periodontitisler; enzimler, aktivatörler, inhibitörler, sitokin ve büyüme faktörleri gibi düzenleyici moleküllerin üretimini içeren hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinin bozulmasıyla meydana gelir (174).

1966 yılında Fullmer ve ark. (44), 2000 yılında da Ryan ve Golub (142) hastalardan alınan iltihaplı dişeti hücrelerini kültüre ederek, artmış kollajenaz seviyesi tespit etmişlerdir. İlerleyen yıllarda Woolley ve Davies (182) periodontitisli hastalardan alınan dişeti örneklerini immunohistokimyasal metodla incelemiş ve artmış kollajenaz seviyesi bildirmiştir. Bu öncü çalışmalardan yola çıkarak, periodontal ceplerden elde edilen DOS ve iltihaplı dişeti dokusunda yapılan incelemelerde patolojik olarak yükselmiş kollajenaz aktiviteleri görülmüş, ayrıca MMP inhibitörlerinin periodontal hastalardaki rollerine ait bulgular da elde edilmiştir. MMP aktif formlarının varlığı periodontitisin aktif fazıyla ilişkilendirilmiş (36, 76, 174) ve DOS örneklerinde kollajenaz aktivitesinin dominant hale geçtiği bulunmuştur (88, 174).

Periodontal dokulardaki hücrelerin tamamı MMP salgılama yeteneğine sahiptir. Dişeti ve periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılanan MMP'ler normal doku *turnover*'ında rol alırken, özellikle periodontitis gibi iltihabi hastalıklarda enflamatuvar hücrelerden salgılanan MMP'ler doku yıkımı yapan proteinazların esas kaynakları olarak görülmektedir (12, 152, 174). Günümüze dek yapılan çalışmalarda periodontitiste bu enzimlerden özellikle kollajenaz-2 (MMP-8) doku yıkımında rol alan ana kollajenaz olduğu ifade edilmiştir (22, 51, 52, 53, 75, 77, 85, 87, 98, 107, 109, 140, 151, 152, 153, 167, 168, 174).

MMP-8, PMNL'ler, plazma hücreleri, fibroblastlar, endotel ve sulkular epitel hücreleri tarafından üretilirler. ESM'deki kollajen yapının yıkımını başlatan ana kollajenazdır (176). Salınımları ve aktiviteleri *tumour necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1 beta* (IL-1 $\beta$ ) ve -8 (IL-8), TGF- $\alpha$ , *epidemial growth factor* (EGF) ve *beta-fibroblast growth factor* ( $\beta$ -FGF)

gibi sitokinler ve gram (-) anaerobik bakteriler tarafından kontrol edilir. Ortamda MMP-3, MMP-7, MMP-13 (167) ve MMP-14 (74) varlığı MMP-8'in aktivasyonunu tetikler.

MMP-8, iltihaplı dişeti, DOS ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal yıkımla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır (22, 51, 52, 53, 75, 77, 85, 87, 98, 107, 109, 140, 151, 152, 153, 167, 168, 174). Enzimin aktif formu aktif bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilir ve klinik teşhiste periodontal hastalık aktivitesini belirler (10, 17, 22, 23, 52, 77, 85, 87, 92, 98, 107, 108, 140, 153, 167, 171).

Sorsa ve ark. (153) 15 KP'li ve 10 sağlıklı bireylerde DOS ve dişeti örneklerinde kollajenolitik aktiviteyi incelemişlerdir. Dişeti örnekleri KP'li hastaların başlangıç periodontal tedavisini takiben yapılan flep operasyonları sırasında, DOS örnekleri ise sondalama derinliği (SD)  $\geq 4$  mm ve gingival indeksi (Gİ) =3 olan 15 KP'li hastadan ve Gİ=0 olan 10 sağlıklı hastadan alınmıştır. DOS örnekleri emici kağıt şeritlerin 1 mm cep içersine yerleştirilmesiyle 3 dakika boyunca toplanmış ve *sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis* (SDS-PAGE) yöntemiyle kollajenolitik aktivite yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda iltihap sırasında ortaya çıkan kollajenazların nötrofil hücre kaynaklı olduğu ve dolayısıyla MMP-8 seviyesini yansıttığını belirtilmiştir.

Ingman ve ark. (77) 17 KP'li ve 6 lokalize agresif periodontitisli hastanın SD>4 mm olan toplam 23 bölgesinden ve 11 sağlıklı bireyin 11 adet bölgesinden, DOS ve tükürük örneklerinde *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) yöntemi ile MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9 ve TIMP-1 miktarlarına bakmışlardır. DOS örnekleri 3 adet emici kağıt şeridin 1 mm cep içersine yerleştirilmesiyle 3 dakika boyunca toplanmıştır. KP'li hastalarda MMP-8 ve MMP-9, lokalize agresif periodontitisli hastalarda ise MMP-1 ve TIMP-1 yüksek seviyelerde saptanmış, tüm gruplara ait DOS örneklerinde MMP-3 seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Tükürükte, tüm örneklerde MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri benzer, MMP-8 ise KP'li hastalarda diğerlerine göre daha fazla oranda saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda, KP'li hastalarda DOS ve tükürük örneklerinde MMP-8'in dominant olduğu ve bu kollajenazın

periodontal sağlık ile periodontal hastalıkların monitorize edilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Romanelli ve ark. (140) periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireylerin dişeti ve DOS örneklerinde MMP-1, MMP-8, MMP-13 ve TIMP-2 incelemesi yapmışlardır. Araştırmacılar, 8 periodontitisli hastanın diş çekimi ve 6 sağlıklı bireyin kron boyu uzatma operasyonu esnasında elde edilen dişeti örneklerinde immunohistokimyasal yöntem kullanmışlardır. Radyografik kemik kaybı tespit edilen, 5 mm ve daha fazla klinik ataşman kaybı bulunan 12 periodontitisli, ayrıca 17 gingivitisli hastadan ve 25 klinik olarak sağlıklı bireyden toplanan DOS örneklerinde ise *soluble biotinylated collagen assay* ve *Western blotting* yöntemi kullanmışlardır. Bu çalışmada, sağlıklı dişeti örneklerinde az sayıda iltihabi hücre saptanırken, MMP-8 boyanmasının olmadığı, MMP-1'in pozitif bulunduğu; periodontitisli dişeti örneklerinde ise çok sayıda iltihabi hücre, MMP-8 antikoruna karşı kuvvetli immunreaktivite ve nötrofillerde yoğun hücre içi boyanma olduğu saptanmıştır. Periodontitisli ve gingivitisli DOS örneklerinde ise MMP-1 ve MMP-8'in bulunduğu, ancak MMP-13'e rastlanmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, KP'li hastalarda kollajenaz aktivitesinin hastalık şiddeti ile birebir ilişkili olduğu ve dişetinde kollajenolitik aktivitenin en önemli kısmını MMP-8'in oluşturduğu belirtilmiştir.

Tervahartiala ve ark. (167) KP'li, lokalize agresif periodontitisli ve sağlıklı bireylerin dişeti ve DOS örneklerinde hibridizasyon, immunohistokimyasal ve *western immunoblotting* metotla MMP-7, MMP-8 ve MMP-13 tespiti yapmışlardır. 15 KP'li ve 7 lokalize agresif periodontitisli hastanın SD>6 mm olan dişleri ve 10 sağlıklı bireyin çekilen gömük 20 yaş dişleri çevresinden elde edilen dişeti ve DOS örneklerinde yapılan çalışmada, MMP varlığı, pozitif immunreaktivite (MMP (+)) olarak değerlendirilmiştir. Tüm grupların dişeti örneklerinde sulkular epitel ve bağ dokusunda endotel, fibroblast ve stroma hücrelerinde benzer şekilde ve güçlü MMP-7 (+) immunreaktivitesi bulunmuştur. KP'li hastalarda MMP-8 (+) immunreaktivitesi bağ dokusunda nötrofillerin intrasellüler granüllerinde ve sulkular epitel hücreleri ile subepitelyal bazal membranda yaygın bir şekilde, lokalize agresif periodontitisli hastalarda ise lokal olarak damar çevresinde tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise MMP-8'e ait pozitif görüntülere nadiren rastlanmıştır. Bu çalışmada MMP

aktivitesinin periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılacak önemli bir periodontal test olabileceği ifade edilmiştir.

Passoja ve ark. (128) 48 KP'li hastanın  $SD \leq 3$  mm ve  $SD > 4$  mm olan bölgelerinden, her hastada 8 adet olmak üzere, DOS örneklerini *periopaper* ile 30 saniye boyunca toplamışlardır. DOS örneklerinin MMP-8 seviyeleri ELISA ile değerlendirilmiştir. Deney sonucunda sıg ceplerin olduğu bölgelerde DOS MMP-8 seviyesi 11.8 ng/ml bulunurken, derin ceplerin olduğu bölgelerde 150.1 ng/ml bulunmuştur. Bu çalışmada MMP-8 seviyesinin periodontal hastalık belirlemede önemli bir *marker* olduğu ifade edilmiştir.

Yapılan çalışmaların ışığı altında, MMP-8'in iltihaplı dişeti, DOS ve tüm tükürük örneklerinde yüksek oranlarda bulunduğu, aktif kollajen yıkımıyla ilişkilendirildiği ve teşhiste bir marker olarak kabul edildiği görüşü desteklenmektedir. Literatürde bu verilere ek olarak, periodontal tedavinin MMP-8 üzerindeki etkisini de değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, iltihaplı dokularda bulunan MMP-8 seviyelerinin periodontal tedaviyi takiben azaldığını göstererek periodontal hastalıkta üstlendikleri önemli rolü tekrar vurgulamaktadır.

Mancini ve ark. (107) periodontitisli ve sağlıklı bireylerde MMP-8 aktivitesini değerlendirmişlerdir. Hasta grupları için 3 farklı kategoride periodontitisli bireyler seçilmiştir. Orta şiddetteki (en fazla 10 adet  $SD > 5$  mm olan bölgesi bulunan hastalar 1. grup), ileri yıkımların görüldüğü (en az 10 adet  $SD > 5$  mm olan bölgesi bulunan hastalar 2. grup) ve en az 5 senelik idame tedavisindeki (takip edilen son 3 yılda ataşman kaybı  $< 2$  mm olan ve diş kaybı olmayan hastalar 3. grup) periodontitisli hastalar üzerinde çalışılmıştır. Tüm gruplar klinik olarak periodontitis belirtisi göstermeyen sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Hastalardan DOS örnekleri 1990 yılında Gangbar ve ark.'nın modifiye ettikleri bir yöntem ile elde edilmiştir. Hastalar 10 saniye ağızlarını çalkaladıktan sonra 2 dakika DOS'un tekrar yerini alması için bekletilmiş ve daha sonrasında 3.0 ml distile su ile ağız tekrar çalkalatılarak örnekler toplanmıştır. Toplanan örnekler *soluble biotinylated-collagen* yöntemi ile değerlendirilmiştir. Şiddetli periodontitisli hastalarda başlangıç MMP-8 aktivitesi, idamede ki hastalar ve sağlıklı bireylere göre 18 kat fazla bulunmuştur. İdamedeki hastalar ve sağlıklı

bireyler arasında MMP-8 aktivitesi açısından istatistiksel bir fark olmadığı belirtilmiştir. Şiddetli periodontitisli hastalara uygulanan mekanik tedavi sonrası SD > 5 mm olan periodontal bölgelerin sayısının düştüğü ve enzim aktivitesinin 2-4 kat azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, KP'li hastalarda bulunan MMP-8 seviyelerinin periodontal tedaviyi takiben azaldığı, ayrıca uzun dönem takip edilen hastalarında MMP-8 seviyesinin kontrol altında tutulabildiği ve bu bulguların paralel olarak kliniğe yansıdığı belirtilmiştir.

Chen ve ark. (22) yaptıkları çalışmada SD  $\geq$  4 mm, radyografik kemik kaybı  $\geq$  2 mm olan 16 KP'li hastada başlangıç periodontal tedavinin klinik parametreler üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Tedavi öncesi 16, tedavi sonrası 13 KP'li hastadan DOS örnekleri emici kağıt şeritlerin 1 mm cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. Başlangıç periodontal tedavinin MMP-8 ve elastaz seviyeleri üzerine olan etkilerini *immunofluorometric assay* (IFMA) metodu ile değerlendirmişlerdir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (SRP) öncesinde ve 2 hafta sonrasında SD, Gİ ve Pİ kaydedilmiş, DOS örnekleri toplanmış, MMP-8 ve elastaz miktarları ve konsantrasyonları ölçülmüştür. Hastalarda tedavi sonrasında SD 4.33 mm'den 3.58 mm'ye, Gİ 1.86'dan 0.93'e, Pİ 1.29'dan 0.64'e, toplam MMP-8 miktarı 19.6 ng'dan 2.2 ng'a ve MMP-8 konsantrasyon miktarı 47.9 ng/ $\mu$ l'den 16.5 ng/ $\mu$ l'ye düşmüştür. Klinik parametrelerdeki iyileşmeye paralel olarak MMP-8 ve elastaz seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. 2 haftalık kısa dönem takip sonrasında dahi tüm klinik parametreler, MMP-8 konsantrasyon ve total miktar değerleri başlangıça oranla istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Sonuç olarak, SRP'nin periodontal hastalıkların tedavisinde ana basamak olduğu ve MMP-8 seviyesinin periodontal sağlık ve hastalık hakkındabilgi veren bir parametre olduğu ifade edilmiştir.

Kiili ve ark. (85) SRP'nin klinik parametreler, MMP-8 ve MMP-13 seviyeleri üzerine olan etkinliğini incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 12 KP'li hastadan DOS örnekleri SD  $\geq$  4 mm, radyografik kemik kaybı  $\geq$  2 mm olan bölgelerden emici kağıt şeritlerin 1 mm cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. DOS örnekleri *Western Immunoblotting* yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilmiş olan 12 KP'li hastanın 6 tanesinden elde edilen dişeti örneklerinde ise immunohistokimyasal yöntemle sadece tedavi öncesi MMP-8 değerlendirmesi yapılmıştır. SRP öncesi ve 2 hafta sonrasında yapılan kısa

dönem değerlendirmede SD'nin 5.21 mm'den 4.15 mm'ye, Gİ'nin 2.01'den 0.99'a, DOS MMP-8 *immunoblotting absorbances* değerinin 2.571'den 0.696'ya ve MMP-13 *immunoblotting absorbances* değerinin 0.356'dan 0.088'e istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiğini belirtmiştir. Dişeti örneklerinde ise kullanılan immunohistokimyasal boyama yöntemi ile nötrofil, sulkular epitel ve plazma hücrelerinde MMP-8 tespit edilmiştir. Sonuç olarak, MMP-8 ve MMP-13 seviyesinin periodontal hastalıkların teşhisinde tespit edilen önemli bir bulgu olduğu, tedavi sonrasında klinik iyileşmeyle birlikte bu markerların azaldığı ve periodontal hastalıkların teşhisinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir periodontal test metodu olduğu belirtilmiştir.

Mäntylä ve ark. (108) 11 periodontitisli hastanın;  $SD \geq 4$  mm olan ve radyografik kemik kaybı olan 90 bölgesinde, 10 gingivitisli hastanın;  $SD \leq 3$  mm olan ve  $G\ddot{I} \geq 2$  olan 58 bölgesinde ve 8 sağlıklı bireyin;  $SD \leq 2$  mm olan ve  $G\ddot{I} \leq 1$  olan 59 bölgesinde yaptıkları çalışmada iki farklı metod kullanarak SRP öncesi ve sonrası DOS'da MMP-8 konsantrasyon değerlerine bakmışlardır. DOS örnekleri emici kağıt şeritlerin cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. İlk yöntem *quantitative immunofluorometric* yöntem ile MMP-8 konsantrasyonunu tespit etmeyi ve ikinci yöntem ise chair-side test kullanarak hastalığın ilerleyişi ile tedavi başarısını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmada, KP ve gingivitisli hastalarda yapılan SRP'nin klinik parametreler, DOS MMP-8 seviyesi ve chair-side testinde (+) değer elde edilmesi üzerine etkisi incelenmiştir. SRP öncesi  $6.9 \pm 1.0$  mm olan SD tedavi sonrası  $4.0 \pm 1.9$  mm'ye, ataşman seviyesi ise  $6.1 \pm 2.8$  mm'den  $4.8 \pm 2.6$  mm'ye değişim göstermiştir. Chair-side testinde nötrofil kaynaklı ve nötrofil kaynaklı olmayan 2 tip MMP-8'e karşı geliştirilmiş antikor kullanılarak immunokromatografi prensibi uygulanmıştır. DOS MMP-8 konsantrasyon miktarının  $1000 \mu\text{g/l}$  oranından fazla bulunduğu bölgeler ile chair-side testinin (+) olduğu bölgeler olarak belirlenmiş ve % 81 oranında korelasyon bulunmuştur. KP'li hastalarda tedavi öncesi chair-side testi ile (+) değer elde edilen bölgelerde, DOS MMP-8 konsantrasyonu  $1850 \mu\text{g/l}$  olarak tespit edilirken, tedavi sonrası chair-side testinin (+) olduğu bölgelerde ortalama DOS MMP-8 konsantrasyonu  $970 \mu\text{g/l}$  olarak saptanmıştır. SRP sonrasında klinik parametrelere paralel olarak, DOS MMP-8 seviyesinin düşmesi ve chair-side testin (-) olması iyileşme süreci hakkında bilgi vermektedir. MMP-8 miktarının ve varlığının; periodontal hastalıkların birbirinden ayırt edilebilmesi, hastalığın seyri ile ilgili bilgi

vermesi ve tedavi öncesi ve sonrası başarısının karşılaştırılabilmesi açısından önemi için bir periodontal parametre olduğu vurgulanmıştır.

Kinane ve ark. (87) 20 KP'li hastada  $SD \geq 5$  mm olan bölgelerde SRP'nin klinik parametreler ve DOS MMP-8 seviyeleri üzerine etkilerini *time-resolved immunofluorometric* yöntem ile incelemişlerdir. DOS örnekleri emici kağıt şeritlerin cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. İlk seans yapılan SRP'yi takiben hastalar 6-8 hafta ve 3. ayda klinik parametreler ve DOS MMP-8 miktarı açısından tekrar değerlendirilmişlerdir. Bu değerlendirmelere göre sondalamada kanama (SK), SD ve rölatif ataşman seviyesi (RAS) yani tüm klinik bulgular anlamlı olarak azaldı. SRP öncesi  $6.1 \pm 1.4$  mm olan SD değeri tedavi sonrası 6-8 hafta ve 3. ayda  $4.3 \pm 1.6$  mm'ye, ataşman seviyesi  $13.4 \pm 2.4$  mm'den  $12.8 \pm 2.4$  mm'ye düşmüştür. DOS MMP-8 total miktarının, 33.8 ng/30 s'den 23.5 ng/30 s ve 16.0 ng/30 s'ye, DOS MMP-8 konsantrasyonunun, 54.1 ng/ $\mu$ L'den 34.2 ng/ $\mu$ L ve 29.5 ng/ $\mu$ L'ye düştüğü bildirilmiştir. DOS MMP-8 konsantrasyonlarının tedavi sonrasında her iki ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır. DOS MMP-8 seviyesi başlangıç periodontal tedavinin ardından istatistiksel olarak azalma göstermiş, ancak 3 aylık süreçte elde edilen azalma miktarı, 6-8 haftada elde edilen azalmadan istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar MMP-8 varlığının, mevcut hastalık hakkında önemli veriler veren bir indikatör olabileceğini, başlangıç periodontal tedavi sonrası azalmasının ise, iyileşme süreci ile ilgili bilgi verebileceğini belirtmişlerdir.

Figueredo ve ark. (42)  $SD \leq 5$  mm ve  $G\ddot{I}=2$  değerlerine sahip 22 gingivitisli ve  $SD \geq 5$  mm ve  $G\ddot{I}=2$  değerlerine sahip 21 periodontitisli hastada DOS MMP-8 seviyelerini ELISA ile değerlendirmiştir. 22 gingivitisli hastadan ve 21 periodontitisli hastadan DOS toplanarak başlangıç periodontal tedavi öncesi ve 30. günde MMP-8 miktarları ve klinik parametreler değerlendirilmiştir. DOS Salonen ve Paunio' nun modifiye ettikleri oluk yıkama metodu ile toplanmıştır. Başlangıç periodontal tedaviyi takiben 30. günde yapılan değerlendirmelerde gingivitisli hastalarda Pİ'nin 1.1'den 0.5'e, Gİ'in 1.4'den 0.9'a, SD'nin 2.5 mm'den 2.1 mm'ye ve MMP-8 konsantrasyonunun 3.5 ng/ml'den 1.3 ng/ml düştüğü, periodontitisli hastalarda ise Pİ'nin 1.4'den 1'e, Gİ'in 1.9'dan 1.2'ye, SD'nin 6.5 mm'den 5.2 mm'ye ve MMP-8 konsantrasyonunun 7.8 ng/ml'den 2.6 ng/ml'ye düştüğü belirtilmiştir. MMP-8

konsantrasyonlarının tedavi sonrasında  $SD \geq 5$  mm olan bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı saptanmış ancak  $SD \leq 5$  mm olan bölgelerde bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Derin ceplerin bulunduğu bölgelerde başlangıç tedavisi sonrası MMP-8 aktivitesindeki azalmanın sığ ceplere oranla istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar SRP'nin klinik parametrelere paralel olarak MMP-8 aktivitesini düşürdüğünü ve MMP-8'in hastalık şiddetinin seviyesi ve tedavi sonucu ile ilgili bilgi veren önemli bir parametre olduğunu belirtmişlerdir.

Marcaccini ve ark. (110) 27 KP'li ve 15 sağlıklı hastada SRP'nin klinik parametreler ve DOS MMP-8, TIMP-1, TIMP-2 ve myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. DOS örnekleri *periopaper*<sup>®</sup>'in cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen KP'li hastaların  $SD \geq 5$  mm ve klinik ataşman seviyesi (KAS)  $\geq 6$  mm değerlerine sahip bölgelerinden ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin  $SD < 3$  mm değerlerine sahip bölgelerinden toplanan DOS örnekleri 3 aylık takip sonucunda, ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. SRP'yi takiben 3 ay sonra yapılan değerlendirmede, kontrol grubunda SD'nin 2.24 mm'den 1.74 mm'ye, ataşman seviyesinin 2.3 mm'den 1.9 mm'ye düştüğü, kronik periodontitis grubunda ise SD'nin 4.50 mm'den 2.50 mm'ye, ataşman seviyesinin 4.8 mm'den 3.0 mm'ye düştüğü saptanmıştır. KP'li hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek MMP-8 aktivitesi ile karşılaşmışlardır. Her iki grupta DOS MMP-8 seviyesi, başlangıç periodontal tedavinin ardından azalma göstermiş, ancak bu azalma kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, KP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmacılar MMP-8 varlığının periodontal hastalığın teşhisinde ve iyileşme takibinde bilgi verebildiğini belirtmişlerdir.

Periodontal tedavi; ağız hijyeni eğitimi, diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi, oklüzal uyumlama ve periodontal cerrahi ile hastaya sağlıklı bir ağız ortamının sağlanması ve bu ortamın korunması için belli aralıklarla kontrollerin yapılmasını içerir (150). Amacı, iltihabın ortadan kaldırılması, periodontal floranın sağlıklı hale döndürülmesi, periodonsiyumda oluşan yıkımın yeniden yapılandırılması ve hastalığın tekrarının önlenmesidir. Genel olarak 4 ana bölüme ayrılır (150):

1. Başlangıç periodontal tedavi (hijyenik faz)
2. Cerrahi periodontal tedavi (korrektif faz)
3. Destekleyici periodontal tedavi
4. İdame tedavisi

Başlangıç tedavisi fazı; plak kontrolü, SRP ile birlikte çeşitli etyolojik faktörlerin de ortadan kaldırılmasını içeren tüm periodontal hastalıkların (5, 6, 19, 31, 71, 78, 103) ve cerrahi işlemlerin ilk basamağı ve temeli olarak kabul edilmektedir. Her tip periodontal hastalığın tedavisinde vazgeçilmez aşamadır ve başlangıç periodontal tedaviyi takiben cerrahi işlemlere ve *recall* aralıklarına karar verilir. Son yıllarda bilimin ve teknolojinin ilerlemesi ile periodontal hastalığın diş yüzeyinde ve dişeti oluşunda biriken periodontal patojenler tarafından konak yanıtının başlatılması ile dişin destek dokularında hasar meydana getirdiği görülmektedir. Hastalığı meydana getiren faktörlerin, diğer bir deyişle patogenenezinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber, geleneksel diştaşı temizliği ve SRP periodontal hastalıkların tedavisinde ana ve tek mutlak tedavi şekli olmaya devam etmektedir (5, 6, 19, 31, 71, 78, 103).

Başlangıç periodontal tedavisinin ana amacı; mikrobiyal dental plak içinde canlı olan bakterilerin ve dental diştaşı gibi kalsifiye olmuş mikroorganizmaların uzaklaştırılması, bütünlüğünün bozulmasıdır. Bu işlem periodontal olarak hastalıklı olan dişlerin kök yüzeylerinden mikrobiyal biofilm yapısının mekanik olarak bozulması, nekroze sement ve endotoksinlerin uzaklaştırılması esasına dayanmaktadır. Bu işlem sonucunda kök yüzeyini kaplayan kalsifiye yapıların uzaklaştırılması, biofilm mikroorganizmalarının sayıca azalması ve mikrobiyal biofilmin ekolojisinin mekanik olarak parçalanması amaçlanmaktadır. Böylece konak dokuları geride kalan mikroorganizmalar ile daha rahat mücadele etmekte, yumuşak dokulardaki iltihap azalmakta ve SD'de değişen derecelerde azalma olmaktadır. Loe ve ark. (104) bakteriyel birikintilerin gingivitisin etyolojisi üzerindeki etkisini gözlemledikten sonra, periodontal tedavinin ana amacının diş yüzeylerinden supra ve subgingival diştaşlarının uzaklaştırması olduğunu belirtmiştir. 1984 yılında Badersen ve ark. (6) başlangıç periodontal tedavinin hastaların birçoğunda dişeti sağlığında gelişme sağladığı, hastalığın ilerlemesini durdurduğu ve diş kaybını azalttığını belirtmişlerdir (5, 6). 1986 yılında Black ve ark. (13)

periodontal dokular ve dişetlerindeki iltihabın tedavisindeki en önemli adımın diştaşlarının uzaklaştırılması, ikinci en önemli adımın ise hastaların tedavi sonrasındaki ağız hijyen girişimlerini koruyabilmeleri olduğunu belirtmiştir.

Tam bir plak kontrolü, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleriyle birlikte diğer lokal etyolojik faktörlerin de ortadan kaldırılmasını içeren bu ilk basamak tedaviyle, erken dönemdeki periodontitisler tedavi edilebilirken, ileri durumlarda, SRP'nin yetersiz kaldığı durumlarda hem tedavinin başarısını arttırmak, hemde cerrahi faza hazırlık amacı ile mekanik tedavinin antimikrobiyal ajanlarla desteklenmesi fikri ortaya çıkmıştır ve birçok antiseptik ve antibiyotik ajan periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (24, 45).

Periodontolojide antibiyotik kullanımı genellikle sistemik ve lokal uygulamalara dayanır. Antibiyotikler tedavi veya profilaksi amaçlı olarak kullanılabilirler. Antibiyotikler, mikroorganizmaların üremesini engelleyen (bakteriostatik) ve/veya onları öldüren (bakterisidal), spesifik veya geniş spektrumlu, doğal veya sentetik yapıdaki antimikrobiyal ajanlardır (14). Periodontal tedavide yardımcı ajan olarak kullanılan sistemik antibiyotikler doğal veya sentetik tetrasiklinler, metronidazol, spiramisin, penisilin (amoksisilin, amoksisilin/klavulanat), klindamisin, siprofloksazin, ofloksazin ve bunların uygun kombinasyonlarıdır. Sistemik olarak kullanılan antibiyotikler serum yoluyla tüm intraoral dokulara ulaşabilir ve birden çok hastalıklı bölgeye sahip hastalar için önemli bir avantaj oluştururlar (100). Bu yolla antibiyotikler, barsaktan emilip kan yolu ile tükürüğe, DOS'a ve periodontal dokulara ulaşır ve böylece periodontal cep içerisinde ve furkasyon bölgelerinde bulunan, bağ dokusu ve dişeti epiteline invaze olmuş mikroorganizmaları etkileyebilirler (163, 165). Ayrıca sistemik olarak kullanılan antibiyotikler oral mukozada ve tükürükte bulunan bakterileri de etkileyerek rekolonizasyon ihtimalini azaltmaktadır (112, 116). Fakat periodontal cep içinde yeterli lokal konsantrasyonu sağlamak için yüksek dozlarda antibiyotik kullanılması gerekliliği bazı yan etkileri de yanında getirmektedir. Bunlar gastrointestinal ve renal yan etkiler, sağlıklı floranın bozulması ve süperenfeksiyon riski, direnç gelişimi, aşırı duyarlılık, allerjik reaksiyonlar, diğer ilaçlarla etkileşimler, oral kontraseptiflerin etkisinin ortadan kalkması, hastaların ilaçları reçete edildiği gibi kullanmamaları nedeniyle ilacın enfeksiyon bölgesine penetre olamaması ve kan dolaşımında yeterli konsantrasyona ulaşamamasıdır (147, 148). Bu sebepten dolayı, geçtiğimiz yıllarda sistemik antibiyotiklerin

periodontal hastalığa sahip hastalarda rutin olarak kullanılmasının yan etkileri göz önünde bulundurularak, sistemik antibiyotik yerine başlangıç periodontal tedaviden sonra periodontal yıkımın devam ettiği bölgelerde ve periodontal yıkım için risk taşıyan hastalarda (agresif periodontitis) lokal antimikrobiyal ajanların kullanılması tercih edilmiştir (4, 20, 63, 120, 173, 178, 187). Bununla birlikte antimikrobiyal ajanların periodontal hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği bilgisi bu ajanların kullanılmasında yeni yollar aranmasına neden olmuştur.

Bu yollardan en önemlisi antimikrobiyal ajanların hastalıklı bölgeye, lokal olarak uygulanmasıdır. Periodontolojide en çok kullanılan lokal antimikrobiyaller klorheksidin, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin ve metronidazoldür (59). Periodontal hastalıkların tedavisine lokal antimikrobiyal ajanların kullanımında dikkat edilmesi gereken nokta mikrofloranın antimikrobiyal ajana maruz kalma süresidir. Bu ihtiyaca göre, araştırmacılar antimikrobiyal ajanı periodontal cep içine sürekli ve yeterli zamanda tutarak salınım yapabilecek mekanizmalara ihtiyaç duymuştur.

SD>5 mm olan derin ceplerde gargaraların cep tabanına ulaşamadıkları tespit edilirken (39, 129) sadece subgingival irrigasyon araçlarının cebin tamamına ulaşabildiği yapılan araştırmalar ile kanıtlanmıştır (39, 129). İlacın tüm cep içersine yayılmasından sonra DOS'un dışarıya doğru akışı ile hızla ilaç cebin içinden temizlenmektedir, yeterli süre cep içersinde bulunamamaktadır. DOS'un 20 µl/saat hızla cebin dışına doğru olan akışı, cep içindeki sıvının saatte 40 defa yıkandığı anlamına gelmektedir (169). Periodontal cebin içine yerleştirilen bir topikal ajanın tahmini yarı ömrü bir dakikadır (58, 123).

Periodontal cebin DOS tarafından çok hızlı bir şekilde yıkanması ve periodontal cebin sınırlı boyutundan dolayı, antimikrobiyal ajanın enfeksiyon bölgesinde ve cep tabanına yeterli konsantrasyonda ulaşamaması ve bunu koruyabilmesindeki zorluklarından dolayı araştırmacılar lokal olarak kullanılan herhangi bir antimikrobiyal ajanın periodontal tedavide başarılı olabilmesindeki en kritik faktörün mikrofloranın ilaca maruz kaldığı süre olduğunu belirtmişlerdir (43). Bu sebepten dolayı lokal antibiyotik tedavisinin klinik olarak başarılı olabilmesi için, antimikrobiyal ajanları periodontal cep içinde yeterli konsantrasyonda ve

yeterli zamanda dağıtabilecek mekanizmalara ihtiyaç duyulmuş ve kontrollü salınım sistemleri geliştirilmiştir. Periodontolojide kullanılan lokal salınım sistemleri salınımın süresine bağlı olarak ikiye ayrılabilir;

1. *Sustain-release* salınım sistemleri: 24 saatten daha az süre ilaç salınımı yapan sistemler,
2. *Controlled-delivery* salınım sistemleri: 1 günden daha uzun süre ilaç salınımı yapan sistemlerdir (14).

Lokal antimikrobiyal ajanlar çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bu ajanların avantajları:

- Antimikrobiyal ajanları, minimum inhibisyon konsantrasyonunun (MIC) 100 katına kadar fazla miktarda enfeksiyon bölgesine ulaştırırlar.
- Göz ardı edilebilir oranda yan etki meydana getirirler.
- Profesyonel olarak uygulandığında hasta işbirliği ile ilgili problemleri ortadan kaldırır.
- Superenfeksiyon gelişmesi riskini ortadan kaldırır.
- Gastro-intestinal yan etkilerin oluşmasını engeller.
- Kullanılan toplam ilaç miktarını azaltırlar (14).

Bu ajanların dezavantajları ise:

- Dişeti dokularında ve diğer oral bölgelerde bulunan periodontal patojenleri etkilememeleri (14),
- Derin periodontal ceplerin tabanına ve derin furkasyon bölgelerine ulaşmakta zorluklarının bulunması (14),
- Uygulamalarının uzun sürmesi,
- Bazı ajanlar için mevcut olan yüksek maliyet,
- Dil, tonsil ve yanak mukozasında bulunan patojenlerin etkilenmemesi,
- Tedavi edilen bölgelerde mikroorganizmaların repopülasyonu ve hastalığın tekrarlama riski,

- Subgingival irrigasyon uygulaması için kullanılan iğne ucunun dokuya batması veya antimikrobiyal ajanın aşırı bir basınçla doku içerisine itilmesi neticesinde dokuda travmatik reaksiyonun gelişme riski,
- Çok nadir görülmekle birlikte lokal uygulamada allerjik reaksiyon (159, 160),
- Lokal antibiyotik uygulanması sonrasında 9-11 hafta ile 3 ay arasında değişen sürelerde dirençli bakteri türlerinin rekolonize olması (55, 61, 116),
- Günümüze kadar yavaş salınım yapan lokal antibiyotik araçların gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal flora üzerindeki etkisi hakkında ayrıntılı bilgi bulunmaması ve bu bilgi eksikliği, bakteriyel direncin yayılması ve hatta çoklu ilaç direnci oluşturduğu hakkında şüphelerin bulunması (60, 169),
- Lokal antibiyotik kullanımından önce supragingival plak kontrolünün gerekli olması ve subgingival antibiyotik uygulamasının titiz bir şekilde supragingival plak kontrolü sağlandıktan sonra yapılması gerekliliği olarak sıralanabilir (14).

Goodson (56), lokal antimikrobiyal ajanın sahip olması gereken özellikleri sıralarken sistemin ilacı cebin tabanına kadar yeterli konsantrasyonda ulaştırabilmesi ve klinik olarak etkili olabilmesi için yeterli zaman koruyabilmesi gerektiğini belirtmiştir. Bunlara ek olarak, Greenstein ve Polson (59) sistemin kolayca yerleştirilebilmesi, yerleştirildikten sonra retansiyonunu koruyabilmesi, biyolojik olarak uyumlu olması ve maliyetinin uygun olması gerektiğini belirtmiştir.

Genel olarak antimikrobiyal yaklaşımın amacı mikroorganizmaları elimine etmek olsa da, gelişen etyopatogenez çalışmalarında periodontal hastalıkların tedavisinin sadece mikroorganizmaları elimine ederek değil, konak cevabını da etkileyerek başarılı olunabileceği ifade edilmiştir (126, 147). Periodontal doku yıkımında önemli rol oynadığı ortaya konan MMP aktivitesinin baskılanmasında, her zaman birinci ve temel basamak işlemimiz olan başlangıç periodontal tedaviye ek olarak farmakolojik ajanların kullanılması, periodontal tedavide hedeflenen amaçların gerçekleşmesinde ve başarısının yükseltilmesinde klasik tedavilerimizi destekleyici farklı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebilir.

Bu kavramlar çerçevesinde, periodontal tedavi sırasında kullanılan başlangıç periodontal tedaviye destek olan kemoterapötiklerden; antiseptiklerin ve antimikrobialların MMP inhibisyonu ile konak cevabı üzerindeki etkileri önem kazanmaktadır.

Antiseptik maddeler, canlı doku üzerinde kullanıldığında mikroorganizmaların hareketini veya canlılığını etkileyen kimyasal maddelerdir. Antibiyotiklere oranla daha geniş spektruma sahip olmalarına rağmen, antibiyotiklere oranla daha düşük rezistans geliştirirler. Bununla beraber canlı dokular üzerinde toksik özelliklere sahip olduklarından dolayı kullanım alanları kısıtlıdır. Günümüze kadar povidin-iyodin, sodyum hipoklorit, *stannus* florid, hidrojen peroksit ve klorheksidin gibi birçok antiseptik madde periodontal hastalıkların tedavisinde tek başına ve/veya SRP ile birlikte kombine olarak kullanılmıştır (4, 14, 21).

Klorheksidin, günümüzde plak birikimi ve gingivitis gelişimi üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle kullanılan lokal bir antimikrobiyal ajandır. 1940'lı yıllarda antimikrobiyal bir ajan üzerinde çalışan bilim adamları tarafından elde edilmiş sentetik bir kemoterapötik ajandır ve 1953 yılından itibaren genel tıpta ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klorheksidin aerob ve anaeroblar da dahil olmak üzere gram-pozitif ve negatif bakterilere, mayalara ve mantarlara karşı etkili difenil bir bileşiktir. Ajanın antimikrobiyal etkisi katyonik klorheksidin molekülünün negatif yüklü bakteri zarına hızlı bir şekilde çekilmesi ile açıklanmaktadır. Bu iki zıt kutuplu bileşiğin birleşmesinden sonra bakteri zarı bütünlüğü bozularak ciddi membran hasarına sebep olmaktadır (95, 141). Klorheksidin diş yüzeylerine ve oral mukozaya başarı ile bağlanarak düşük toksisite gösterir ancak bazı yan etkileri de mevcuttur. Katyonik bir yapı da olan klorheksidin, anyonik yapıdaki diş macunları ile etkisi nötralize olabilir. Aktivasyonu alkali ortamlarda asidik ortamlara oranla daha yüksektir ve ortamda organik materyallerin bulunması etkinliğini düşürür. Ayrıca klorheksidin; tükürük ve serum proteinlerine ve kana karşı yüksek afinite göstermesi, subgingival bölgede yaşanan hızlı konsantrasyon kaybını açıklayabilir (141, 156). Bir başka yan etkisi ise kullanım süresi boyunca dişleri ve dili boyamasıdır. Literatürde başlangıç periodontal tedaviye destek olarak klorheksidin kullanan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar SRP'ye destek olarak klorheksidin kullanımını desteklerken (4, 79, 154) bazı araştırmacılar ek bir katkı saptamamıştır (21, 186).

Azrak ve ark. (4), 20 KP'li hastada SD 6-8 mm ve SK (+) olan periodontal bölgelerde kontrollü salınım yapan klorheksidin ip kullanarak, DOS rneklerinde MMP-8 seviyesini IFMA metodu ile incelemişlerdir. İki gruba ayrılan 20 KP'li hastanın, birinci grubuna SRP uygulanırken, ikinci grubuna SRP+klorheksidin ip uygulanmıştır. DOS rnekleri steril emici kağıt şeritlerin 30 saniye boyunca cep içerisine yerleştirilmesiyle toplanmıştır. Klinik ölçümlerin gerçekleştirildiği 0. gün, 3. ve 6. ayda SD'deki azalma ve klinik ataşman kazancının 2 grup arasında farklı olmadığı saptanmıştır. DOS MMP-8 seviyesi SRP grubunda sırasıyla 37.8 ng, 22.22 ng ve 22.53 ng bulunurken, SRP+ klorheksidin ip grubunda sırasıyla 37.33 ng, 17.79 ng ve 18.15 ng bulunmuştur. Başlangıç değerlerine oranla 3. ve 6. ay değerlerine bakıldığında SRP+klorheksidin ip grubundaki DOS MMP-8 seviyesinde ki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak SRP'yi takiben uygulanan klorheksidin çipin antikollajenez etkisinden dolayı, DOS MMP-8 zerine baskılayıcı etkisi olduğu ve başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılabilen bir antimikrobiyal ajan olduğu belirtilmiştir.

Tetrasiklinler periodontal tedavide yardımcı ajan olarak sıklıkla kullanılan bir antibiyotik grubudur (49, 138). Yapısal olarak tetrasiklinler birbirine bağlı dört halkadan oluştuklarından tetrasiklin adını alırlar. Tetrasiklin türevi olan diğer antibiyotikler tetrasiklinin halka yapısına basit kimyasal parçaların eklenmesi ile oluşmaktadır. Doksisisiklin ve minosiklinin moleküler yapısındaki bu basit değişiklikler, molekülü ana yapıya oranla daha lipofilik bir hale getirdiğinden dolayı, molekülün sistemik dağılımı ve bakteriler tarafından emilimi daha yüksektir. Tetrasiklinler bakterinin 30S ribozomal alt nitine bağlanırlar ve bakteri hücresindeki protein sentezini engellerler. Bu sebepten dolayı tetrasiklinler bakteriyi öldürmeyen fakat büyümesini engelleyen antibiyotiklerdir. Bununla birlikte lokal uygulamada periodontal cep içinde yüksek konsantrasyonlara ulaştığında, bakterinin hücre zarında değişiklikler oluşturarak bakterisidal etki gstebilirler. *In vitro* ve *in vivo* alışmalarda Golub ve ark. tetrasiklinlerin ve doksisisiklinlerin interstisyel kollajenezlerin katalitik aktivitesini, antimikrobiyal etkilerinden bağımsız bir mekanizma ile baskılayabileceğini göstermişlerdir (49, 50). Böylece anti-MMP aktiviteleri olan fakat antimikrobiyal etkileri bulunmayan tetrasiklin analoglarının veya düşük doz uygulanan tetrasiklinlerin bağ dokusu bozukluklarının tedavisinde kullanılmasına yönelik araştırmalar yapılmıştır (49, 50, 51). Mevcut çalışmaların sonuçları, tetrasiklinlerin olumlu klinik etkiler gösterdiğini ve aynı

zamanda, kollajenez seviyelerinde azalma sağladığını ortaya koymuştur (14, 49, 51, 138). Ancak tetrasikline karşı rezistans gelişmesi ve periodontal patojenleri baskılamada başarısız olmaları kullanımlarını kısıtlamıştır (40, 117).

Tüter ve ark. (173), 58 birey üzerinde kontrollü salınım yapan subantimikrobiyal doz doksisisiklin kullanarak DOS'ta MMP-8 seviyesini ELISA ile incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 58 birey 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grupta SD<4 mm olan ve radyografik kemik kaybı gösteren 21 KP'li hastaya SRP, ikinci grupta SD<4 mm olan ve radyografik kemik kaybı gösteren 20 KP'li hastaya SRP+Doksisisiklin uygulanırken, üçüncü grupta 17 sağlıklı bireye herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Klinik ölçümlerin gerçekleştirildiği 0. gün ve 6. haftada DOS örnekleri toplanmıştır. DOS örnekleri steril emici kağıt şeritlerin cep içersine yerleştirilmesiyle 30 saniye boyunca toplanmıştır. Hastalardan alınan klinik indeksler incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası SD değerleri sırasıyla; 1. grupta 4.17 mm'den 3.44 mm'ye, 2. grupta 4.25 mm'den 3.06 mm'ye değişim gösterirken 3. grupta 1.25 mm olarak saptanmıştır. KAS değerleri ise sırasıyla; 1. grupta 4.1 mm'den 3.5 mm'ye, 2. grupta 4.1 mm'den 3.83 mm'ye değişim gösterirken 3. grupta 1.25 mm olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre her iki grupta da başlangıca oranla anlamlı derecede klinik parametrelerde ve MMP-8 oranında azalma bulunurken, gruplar arası karşılaştırmada SRP+Doksisisiklin grubunda SD ve MMP-8'deki azalmanın SRP grubuna oranla daha anlamlı bulunduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu bilgiler ışığında SRP'ye destek olarak kullanılan subantimikrobiyal doz doksisisiklinin tedavi sonrasında klinik parametreler ile birlikte, MMP-8 üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu vurgulamışlardır.

Metronidazol, gram (-) zorunlu anaerobik flora üzerine seçici etki gösteren, dar spektrumlu, sistemik ve lokal olarak periodontolojide sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir (62, 63, 80, 100, 120, 147, 158, 160, 184). Periodontal cep içerisinde yer alan *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Treponema denticola* gibi mikroorganizmaların azalmasını sağlayarak konak immün ve iltihabi cevapların baskılanmasına yardımcı olmaktadır. DOS'a hızlı penetre olur (16) ve *in vitro* periodontal patojenlere etki ederek, MIC'ye ulaşır (130). Metronidazol'un DOS içindeki aktivitesi 12 saat içinde başlar (161). 24 saat sonunda DOS'da metronidazol konsantrasyonu periodontal patojenlerin %50'sini etkileyecek MIC'in üstünde

bulunmaktadır (160). Mevcut çalışmaların sonuçları, metronidazollerin patojen mikroorganizma sayısını azaltarak, olumlu klinik etkiler gösterdiğini belirtmektedirler (63, 120, 158, 184).

Noyan ve ark. (120), 10 KP'li hastada başlangıç periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan sistemik ve lokal metronidazolün etkisini klinik ve mikrobiyolojik olarak incelemiştir. 10 KP hastası rastgele iki gruba ayrılarak, 5 hasta sistemik metonidazol grubunu, diğer 5 hasta lokal metronidazol grubunu oluşturmuştur. Bu hastaların her bir kadranına farklı tedavi protokolleri uygulanmış ve her bir kadrandaki  $SD \geq 5$  mm olan bölgelerden mikrobiyolojik örnekler alınmıştır. Uygulanan tedavi protokolleri; 1. grup SRP, 2. grup sadece lokal metronidazol, 3. grup sistemik metronidazol, 4. grup SRP + lokal metronidazol, 5. grup SRP + sistemik metronidazol, 6. grup herhangi bir işlemin uygulanmadığı kontrol bölgesi olarak belirlenmiştir. Yapılan tedavi protokollerinin mikrobiyolojik (fakültatif/ zorunlu anaerob oranı) ve klinik (Gİ, SD, RAS) verileri başlangıçta ve 42. günde alınmıştır. Çalışmada tedavi edilmeyen bölgeler haricinde uygulanan protokollerin hepsinde iyileşme görülmüştür. Klinik değişimlere paralel olarak çalışma gruplarında total ve zorunlu anaerob bakteri sayısında azalma saptanmıştır. Her iki kombine tedavi uygulaması yapılan gruplarda diğer gruplara göre anlamlı klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada başlangıç periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan metronidazol kullanımının tedaviyi olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.

Griffiths ve ark. (63), her yarım çenesinde en az 2 bölgede  $SD \geq 5$  mm olan dişlere sahip 45 KP'li hastanın, 2 yarım çenesine 2 kez SRP, 2 yarım çenesine 2 kez SRP+lokal metranidazol jel (Elyzol®) uygulamışlardır. 0.gün, 1., 3., 6. ve 9. Aylarda klinik değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. 9 ay sonunda SK'da azalma SRP+lokal metranidazol grubunda %35, SRP grubunda % 26, SD'de azalma SRP+lokal metranidazol grubunda 1.5 mm, SRP grubunda 1 mm, ataşman kazancı SRP+lokal metranidazol grubunda 0.8 mm, SRP grubunda 0.4 mm olarak tespit edilmiştir. Sonuçta, 9 ay süresince tüm klinik parametrelerde SRP'ye ilave olarak lokal metranidazol uygulanan bölgelerde daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Penisilinler, güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri nisbeten düşük olan ve sık kullanılan doğal ve yarı sentetik antibiyotiklerdir. İlk olarak 1929'da Fleming tarafından doğal penisilin bulunmuş ve ilerleyen zaman içerisinde doğal penisilinlerin çeşitli sakıncalarını düzelten yarı sentetik penisilinler geliştirilmiştir. Yarı sentetik penisilinler ya doğal penisilin yapısının kimyasal manüplasyonlarla değiştirilmesi yada çoğu zaman olduğu gibi penisilin molekülünde ana iskeleti oluşturan 6-aminopenisilanik asid'e uygun bir yan zincir eklenmesi ile elde edilirler. Tüm penisinler  $\beta$ -laktam halkası, thiazolidin halkası ve *acyl* zincirinden oluşur. *Acyl* zinciri üzerindeki değişiklikler, mide asidine dayanıklılık, daha iyi emilim, daha yüksek serum konsantrasyonu ve gram (-) bakterilere karşı etkili olabilme gibi çeşitli özelliklere sahip penisilinlerin oluşmasına imkan sağlar. Penisilinler, duyarlı bakterilerin murain'den oluşan hücre duvarını etkileyerek bakterisid etki gösterirler. Allerjik reaksiyonlar hariç tutulacak olursa, yine de penisilinler antibiyotikler içinde en az zararlı olanlarıdır. Yan etkilerinin çoğu allerjik reaksiyonlara bağlıdır. Allerjik reaksiyon meydana getirme özelliği bütün penisilin türevlerinde mevcuttur. Allerjik reaksiyon kullanılan dozun yüksekliği ve kişinin aşırı duyarlılığına bağlıdır (46, 57).

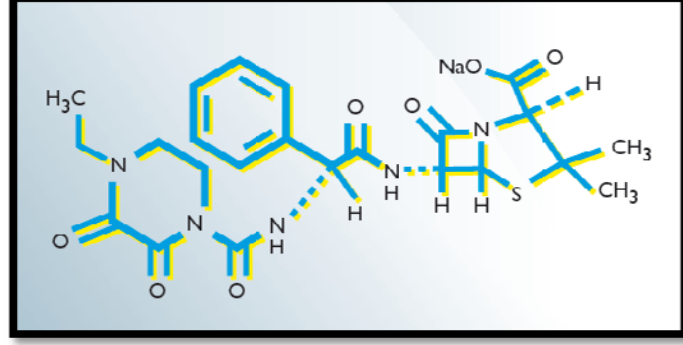
Penisilinler, periodontal tedaviye destek olmak amaçlı kullanılan bir antibiyotik grubudur. Gram (+) mikroorganizmalara bakterisid etki gösterirler (46, 57). Sadece amoksisilin ve ampisilin gibi genişletilmiş spektrumlu penisilinler gram (-) mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkiye sahiptirler. Ayrıca gram (+) fakültatif anaerobların gelişimini de baskırlar. Penisilin grupları periodontal cep içinde sıkça bulunan beta-laktamazların yıkıcı etkisine karşı hassastırlar. Bu nedenle periodontolojide, beta-laktamaz enzim inhibitörü olan klavulanik asitin eklenmesiyle elde edilen formu tercih edilmektedir (57).

Piperasilinler, penisilin grubuna ait antibiyotik türevleridir. Tıpta duyarlı gram (+), gram (-) aerobik ve anaerobik bakterilerin neden olduğu alt solunum yolu, idrar yolu, intraabdominal, cilt, jinekolojik, kemik ve eklem infeksiyonları ile bakteriyel septisemi ve polimikrobik infeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Amprik tedavide ve profilaksizde kullanılabilir. En büyük yan etkisi, allerjik ve anaflaktik reaksiyonlardır. Uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematolojik tablolar izlenmelidir. Gerekli görülmedikçe gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

Periofilm<sup>®</sup>, içinde %12'lik iki akrilik resin ve %10'luk sodyum piperasilin etken maddesi bulunan alkol bazlı sıvıdan oluşan, penisilin grubuna ait bir lokal antibiyotiktir. Solüsyonun içinde yer alan polimerler, etil akrilik esterleri ve metil metakrilik asit esterlerinin copolimerleri olup Eudragit RL ve Eudragit RS olarak adlandırılırlar (72). Bu polimerler farmakolojik olarak inaktifler ve bu sebepten dolayı dokular üzerinde irritasyon ve hassasiyet göstermezler. Eudragit RL ve Eudragit RS manyetik karıştırma barında %96'lık etanol içinde çözündürüldükten sonra içine %10'luk sodyum piperasilin tuzu eklenerek Periofilm elde edilir. Piperasilin *in vitro* ortamda aerobik ve anaerobik gr (+) ve gr (-) bakterilere karşı geniş spektrumlu etki gösterir (11). Ayrıca yapılan çalışmalarda gr (-) bakterilere karşı diğer penisilin grubuna ait antibiyotiklere oranla daha geniş bir spektrum aktivitesi ve bazen de daha kuvvetli etki gösterdiği tespit edilmiştir. Piperasilin anaerobik bakterilerin % 90'ını 8 mg/l'de inhibe edebilmektedir (11).

Periofilm<sup>®</sup>, toz ile likidinin karıştırılıp 2 dakika boyunca çalkalanmasından sonra homojen bir sıvı elde edildiğinde, mukoza üzerine bir fırça yardımıyla veya periodontal cep içine ucu köreltilmiş künt bir şırınga yardımıyla enjekte edilerek kullanılabilir. Periofilm uygulandıktan hemen sonra organik solventinin (etil alkol) buharlaşması sonucu 2 polimerden oluşan koruyucu bir film oluşturarak sertleşmektedir (11). Bu buharlaşma ilgili alana Periofilm<sup>®</sup> uygulanmasını takiben 10 saniye kadar hava sıkılarak sağlanır. Bu film tabakasının alışılmamış özelliği, organik solventin buharlaşmasından sonra rezin içinde kalarak yavaş ve kontrollü bir şekilde salınım yapan sodyum piperasilin etken maddeli antibiyotik bileşenidir. Bu rezinler suya karşı geçirgen olmalarına rağmen suda çözünmezler. Preparatın bu karakteristik özelliği, film tabakasının oral kavite içinde varolan tükürük ortamında formasyonunu ve sürekliliğini sağlayarak suda yüksek derecede erime özelliğine sahip olan piperasilinin salınımına olanak verir. Film fiziksel özelliklerini 7 ile 10 gün arasında koruyabilmektedir (11). Bu sürenin sonunda film tabakası aşınmaya uğrar ve bu şekilde uygulandığı bölgeden çıkartılması için ikinci bir işleme gerek kalmaz. Periofilm<sup>®</sup>'in diğer bir özelliği; film tarafından sağlanan fiziksel bariyere ve/veya antibiyotik tarafından sağlanan farmakolojik etkiye ihtiyaç duyulduğunda, preparat yara örtücü bir ajan olarak mukogingival operasyonlardan sonra dikişlerin ve yaranın korunmasında solüsyon olarak bir fırça yardımı ile de kullanılabilir. Bu özelliği ile diğer yavaş salınım yapan preparatlardan ayrılmaktadır.

Periofilm® hazırlandıktan sonra 1 ay süre ile 2°-8°C’ da saklanabilir (11). Penisilin grubu antibiyotiklere allerjik reaksiyon gösteren bireylerde kullanılmamalıdır.



Şekil-4: Periofilm®’in kimyasal yapısı.

Visconti ve ark. (178), yaşları 18 ile 75 arasında değişen toplam 186 hastada yaptıkları çalışmada sodyum piperasilin bazlı bir lokal antibiyotik olan Periofilm®’in klinik parametreler üzerine olan etkinliğini değerlendirmişlerdir. 1. gruba dahil olan 21 hastaya, periodontal cerrahi işlem sırasında kemik üzerine ve dikişler atıldıktan sonra yara bölgesinin üzerine Periofilm® uygulanmıştır. 2. grupta en az bir periodontal bölgesi SD>6 mm değerlerine sahip olan 70 hasta dahil edilmiştir. 3. gruba en az iki periodontal bölgesinde 4<SD<6 mm değerlerine sahip olan 42 periodontitisli hasta, 4. gruba ise en fazla iki periodontal bölgesinde 4<SD<6 mm değerlerine sahip olan 53 periodontitisli hasta dahil edilmiştir. 1. grup dışındaki tüm hastalara 7’şer gün ara ile 3 kez, üçüncü seansın ardından 2’şer gün ara ile 5 kez, tüm ceplere Periofilm® uygulanmıştır. Hastalar tedaviden sonra 6-8 ve 16-20. haftalar arasında yeniden değerlendirilmiştir. Her cebe 5-10 mg piperasillin’e eşdeğer, bir veya iki damla solusyon enjekte edilmiştir.

Periofilm® uygulanmasının sonuçları objektif ve subjektif olmak üzere iki ayrı sistemle değerlendirilmiştir. Objektif değerlendirmede SD, SK, mukogingival dokunun kırmızılığı ve gingival hipertrofi değerlendirilirken, subjektif değerlendirmede ağrı ve kötü tat hissi değerlendirilmiştir.

1. gruba ait Periofilm® kullanımı ile birlikte periodontal operasyon geçiren 21 hasta tedavi sonrasında 1., 3. ve 6 ile 8. haftalar arasında tekrar değerlendirilmiştir. 1.hafta sonunda 8 hastanın dişetinde kırmızılık, hipertrofi ve SK görülmüştür. 3. hafta sonunda bir hastada kötü ağız hijyenine bağlı kırmızılık tespit edilirken, hiçbir hastada kanama, gingival hipertrofi, acı ve ağız içinde kötü tad bulgusuna rastlanmamıştır. 6. ve 8. haftalar arasında yapılan kontrolde ise bir hastada kötü ağız hijyenine bağlı kötü koku hissi tespit edilmiştir.

2.gruba ait  $SD > 6$  mm değerlerine sahip olan 70 hastanın 14'ünde 1. hafta sonunda SD'de azalma görülürken ( $> 2.5$ mm), kanama tamamen kaybolmuştur. Kanama indeksi 16 hastada 2'den 1'e, 14 hastada 2'den 0'a, ve 39 hastada 1'den 0'a düşerken, sadece 1 hastada kanama indeksi değişmemiştir. 13 hastanın dişetinde kırmızılık ve hipertrofi görülürken, 6 hastada ağrı, 13 hastada ise kötü tad şikayeti şikayeti olmuştur. 3. hafta kontrollerinde 68 hastada SCD anlamlı biçimde ortalama 2.5 mm azalma göstermiştir. 8 hastada SK, 5 hastada hipertrofi ve 1 hastada kötü tat şikayeti görülmüştür. 6. ve 8. haftalar arasındaki kontrolde 7 hastada SK, 5 hastada gingival hipertrofi ve 11 hastanın dişetinde kırmızılık tespit edilmiştir.

3. gruba ait en az iki periodontal bölgesinde  $4 < SD < 6$  mm değerlerine sahip olan 42 periodontitisli hastanın 16'sında 1. hafta sonunda cep derinliklerinde ortalama 2 mm'den fazla anlamlı azalma görüldü. SK 11 hastada 2'den 1'e, 9 hastada 2'den 0'a ve 17 hastada 1'den 0'a düşmüştür. Dört hastada herhangi bir değişiklik saptanmazken, bir hastada SK 1'den 2'ye yükselmiştir. 3 hastada gingival kırmızılık, 1 hastada gingival hipertrofi ve 7 hastada kötü tad şikayeti olmuştur. 3. hafta sonunda 39 hastada SD'de 2 mm'den fazla azalma görülmüştür. 6 ve 8. haftalar arasında yapılan klinik incelemede 28 hastada cep derinliklerinde ortalama 2 mm'den fazla anlamlı azalma görülmüştür.

4. gruba dahil edilen en fazla iki periodontal bölgesinde  $4 < SD < 6$  mm değerlerine sahip olan 53 periodontitisli hastanın 1. hafta sonunda cep derinliklerinde ortalama 2 mm'den fazla azalma görülmüştür. SK 29 hastada 1'den 0'a, 21 hastada 2'den 0'a ve 3 hastada ise 2'den 1'e inmiştir. Hiçbir hastada gingival hipertrofi veya kötü tat şikayeti olmazken, tüm hastalarda enflamasyon belirtileri ortadan kalkmıştır. 3. hafta sonunda 53 hastanın 51'inde cep derinliklerinde ortalama 2 mm'den fazla azalma görülmüştür. 6. ve 8. haftalar arasında 41 hastada cep derinliklerinde ortalama 2 mm'den fazla azalma görülmüştür. 4 hastada SK, 8

hastada muko-gingival kırmızılık tespit edilirken, hiçbir hastada hipertrofi, ağrı veya kötü tat şikayeti olmamıştır. Yapılan kontrollerde 1. hafta sonunda polimerik film tabakasının hala periodontal cep içinde var olduğu, 3. haftada tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar Periofilm®'in kontrollü sodyum piperasilin salınımı yaparak SRP'ye yardımcı bir ajan olduğunu, SRP ile birlikte kullanıldığında klinik parametrelerin iyileşmesine yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

Zallocco ve ark. (187) yaptıkları çalışmada, yaş ortalamaları 18 ile 60 arasında değişen en az 2 adet 4<SD<6 mm periodontal cebe sahip olan 50 hastada başlangıç periodontal tedaviye ek olarak %5 piperasillin ve %95 etil alkolden oluşan Periosilin® kullanmışlardır. Periosilin®, faz bir tedaviyi takiben 0., 7., 14. ve 21. günlerde uygulanmış 1. ay ve 1.5. ayda ise klinik parametreler kaydedilmiştir. 1. ayda yapılan klinik değerlendirmede hastaların %50'sinde 2 mm ve üzeri cep derinliklerinde azalma ile hastaların %90'ında SK'nin ortadan kalktığı saptanmıştır. Hastaların 10'u kötü koku şikayetinde bulunmuşlardır. 1.5. ayda ise SD azalma %70 vakada 2 mm ve üzeri olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda SRP'ye ek olarak Periosilin® uygulamasının cep derinliğinin ve iltihabın ilk belirtilerinden olan kanamanın azalmasına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

Capuano ve ark. (20) yaptıkları çalışmada, yaşları 18 ile 82 arasında değişen 592 hastada oral enfeksiyonlara karşı lokal piperasilin, sistemik antibiyotik ve kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Hasta grubuna dahil olan vakaların %35'i çekim sonrası alveolit, %35'i implant çevresinde başlangıç aşamasında olan periimplantitis ve %30'u periapikal abse şikayeti ile kliniğe başvuran hastalardan oluşmaktadır ve bu hastalar rastgele 3 gruba ayrılmıştır. 1. gruba dahil olan 231 hastaya lokal piperasilin, 2. gruba dahil olan 177 hastaya amoksisilin+klavulonik asit sistemik yolla (D:1B S:2x1gr / 7 gün) ve 3. gruba dahil olan 184 hastaya ise sistemik amoksisilin+klavulonik asit'e (D:1B S:2x1gr / 7 gün) ek olarak lokal piperasilin uygulanmıştır. İşlem sonrası hastalar 2. ve 8. günlerde kontrol edilerek iyileşmeleri objektif ve subjektif olarak değerlendirilmiştir. Objektif değerlendirmede ödem, kırmızılık, lenf bezlerine olan etkileri ve cerahat çıkışı değerlendirilirken, subjektif değerlendirmede ise ağrı varlığı değerlendirilmiştir. 1. gruba ait hastaların % 65'i tamamen iyileşirken, % 16'sının semptomlarında hafifleme, %16'sının semptomlarında %50 iyileşme ve %3'ünün semptomlarında % 50'nin altında iyileşme saptanmıştır. 2. gruba ait hastaların % 63'ü

tamamen iyileşirken, % 20'sinin semptomlarında hafifleme, %15'inin semptomlarında %50 iyileşme ve %2'sinin semptomlarında % 50 nin altında iyileşme saptanmıştır. 3. gruba ait hastaların ise % 71'i tamamen iyileşirken, % 14'ünün semptomlarında hafifleme, %13'ünün semptomlarında %50 iyileşme ve %1'inin semptomlarında % 50 nin altında iyileşme saptanmıştır. Sistemik antibiyotiğin kullanıldığı 2. grup hastaların 7'sinde mide ağrısı, 6'sında kusma, 19'unda diyare görülürken; 3. grup hastaların 10'unda mide ağrısı 8'inde kusma 17'sinde diyare görülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre tamamen iyileşen ve semptomları hafifleyen hastalar, gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. grup %81, 2. grup %83, 3. grup ise %85.5 oranında başarılı bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar Piperasilin®'in başarısının sistemik antibiyotik kullanımına yakın bulunması, herhangi bir yan etkisi olmaması gibi özelliklerinden dolayı daha tercih edilebilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm bu klinik çalışmalar, başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılan lokal sodyum piperasilinin (Periofilm®), klinik parametreler ve iyileşme üzerindeki etkinliği hakkında bilgi veren çalışmalardır. Ancak günümüzde, konak savunmasının periodontal hastalık patogenezindeki rolünün anlaşılmasıyla, ilaçların klinik sonuçlarının yanı sıra konak doku cevabı üzerindeki etkilerinin araştırılması ön plana çıkmıştır. Başlangıç periodontal tedavi ile biofilm bütünlüğünün mekanik olarak parçalanması ve etiyolojik faktörlerin düzenlenmesi her zaman temel tedavi basamağımız olsa da, günümüz bilgileri ışığında periodontolojide kullanılan lokal antibiyotiklerin, periodontal harabiyet yapan MMP'ler üzerindeki etkilerinin halen araştırmaya açık bir konu olduğu görülmektedir. Ancak günümüzde, Periofilm®'in periodontal hastalığın ana patogenezi olarak bilinen mikroorganizmaların ve konak cevabının üzerine olan etkilerinin incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde yaptığımız bu çalışmada KP'li hastalarda başlangıç periodontal tedaviye ek olarak kullanılan yara örtücü ajan (Periofilm®) uygulamasının klinik ve biyokimyasal etkilerini incelemeyi hedefledik. Bu nedenle bu araştırmada başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılan Periofilm® uygulamasının klinik parametreler ve konağa ait bilgi veren parametrelerden olan MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan hastalar, Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakóltesi Periodontoloji Anabilim Dalı Klinięi'ne başvuran, klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda KP tanısı konan (3, 119) yaşları 35-60 arasındaki bireylerden seçildi.

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Sistemik olarak sağlıklı olmaları,
2. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Her yarım çenede, radyografik olarak kemik yıkımının gözleendiği, en az bir periodontal bölgede  $SD \geq 5$  mm ve  $GI \geq 2$  değerlerine sahip olan en az 3 adet tek köklü dişin bulunması,
4. Araştırmaya dahil edilen dişlerde protetik restorasyon bulunmaması,
5. Bayan hastaların hamile veya emziren anne olmaması,
6. Sigara kullanmamaları.

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce, periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak, ağız hijyeni eğitimi, uygulanacak periodontal tedaviler, kullanılacak antimikrobiyal yara örtücü ajan ve elde edilecek örnekler hakkında detaylı bilgiler verildi ve çalışmaya katılımları için onayları alındı.

## 5.2. Çalışma Grupları

KP'li bireyler çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma kriterlerine uyan bireyler 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı.

1.grup: İlaç uygulanmayan sadece SRP yapılan hastalar (kontrol grubu),

2.grup: SRP uygulaması ile birlikte lokal sodyum piperasilin (Periofilm®) uygulanan hastalar oluşturdu.

## 5.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı şekil-5'te görülmektedir. Başlangıç tedavisinden önce KP tanısı konmuş hastalara diş fırçası ve diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını içeren ağız hijyen eğitimi verilerek hastalar 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. Yeterli düzeyde ağız hijyeni sağlayabilen hastalar, rastgele 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı.

0.günde SRP ve SRP + Periofilm® gruplarının tüm ağız klinik ölçümleri yapıldı, ağız içi fotoğrafları alındı,  $SD \geq 5$  mm ve  $G\bar{I} \geq 2$  olan tek köklü dişlerden DOS örnekleri *Periopaper*®<sup>1</sup> ile toplandı.

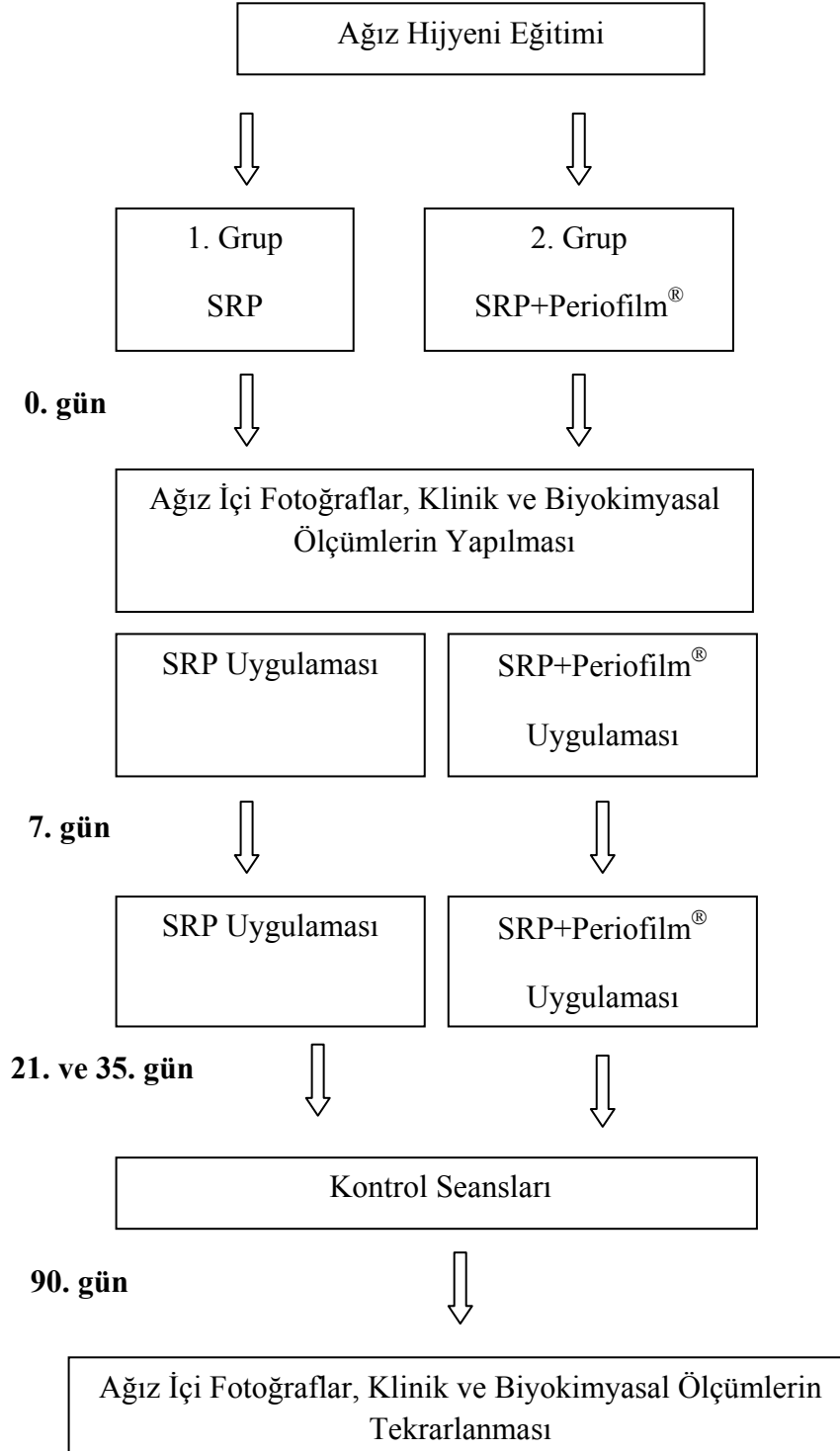
SRP grubuna 0. ve 7. günlerde 2 seans SRP yapıldı. SRP + Periofilm® grubuna 0. ve 7. günlerde 2 seans SRP ve yine aynı günlerde tüm ağızda periodontal cepler içerisine lokal sodyum piperasilin Periofilm® uygulandı. Çalışmanın 21. ve 35. günlerinde tüm hastaların ağız hijyen seviyeleri kontrol edildi ve diş yüzeyine polisaj uygulandı. 90. günde klinik ölçümler ve ağız içi fotoğraflar tekrarlandı ve ikinci DOS örnekleri toplandı.

Çalışma planı şekil 5'te gösterilmiştir.

---

<sup>1</sup>*Periopaper*® Oraflow Inc., New York, ABD.

**-7. gün**



Şekil-5: Çalışma planı.

## 5.4. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan ölçüm ve indekslerin, birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için ölçümler belirli bir düzen içerisinde yapıldı. Ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına 0. ve 90. günlerde kaydedildi. Pİ biyokimyasal örnekleme işlemi öncesinde ölçüldü. Pİ ölçümleri yapıldıktan sonra dokuları irrite etmemek ve kanamaya yol açmamak için diğer herhangi bir klinik ölçüm yapılmadan önce DOS örnekleme yapıldı. Klinik indeks ve ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına (Şekil-6) 0. ve 90. günlerde kaydedildi. Bu işlemler sırasında muayene sondu ve 0.4 mm çapında 15 mm boyunda periodontal sonda<sup>2</sup> kullanıldı. Araştırmada Pİ, Gİ, SK, SD, RAS ve rölatif dişeti kenarı seviyesi (RDKS) ölçüldü.

### 5.4.1. Plak İndeksi

Dişler pamuk tampon ile izole edilip, hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki mikrobiyal dental plak boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi; dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, mid-lingual ve disto-bukkal olmak üzere toplam 4 yüzeyine 0-3 arasında indeks değerleri verildi (145).

Plak indeksine göre:

0- Gözle bakıldığında ve sonda ile muayene edildiğinde dişeti kenarında mikrobiyal dental plak yoktur.

1- Dişeti kenarında mikrobiyal dental plak gözle zor seçilirken sadece sonda ile muayenede sondanın ucunda mikrobiyal dental plak gözlenmektedir.

2- Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde mikrobiyal dental plak vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.

3- Dişeti kenarında, dişeti oluşu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde fazla miktarda mikrobiyal dental plak vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

---

<sup>2</sup>PCPUNC 15, Hu-Friedy, Chicago, IL, ABD.

### **5.4.2. Gingival İndeks**

Dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, mid-lingual ve disto-bukkal olmak üzere toplam 4 yüzeyinin papiller ve marginal dişetinin görünümüne bağlı olarak 0-3 arasında indeks değerleri verildi.

Bu indekse göre:

0- Normal dişeti

1- Dişetinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondalamada kanama yoktur.

2- Orta derecede iltihap görülür, dişetinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, sondalamada kanama mevcuttur.

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

### **5.4.3. Sondalamada Kanama**

SD ölçüldükten sonra dişlerin çevresindeki 4 noktada (meziyo-bukkal, mid-bukkal, mid-lingual, disto-bukkal) kanama var (+) yada yok (-) şeklinde kaydedildi.

### **5.4.4. Sondalama Derinliği**

SD ölçümünde periodontal sondanın doğru yerleştirilebilmesi ve tüm ölçüm dönemlerinde hataların en aza indirilmesi amacıyla sabit rehber noktası olmak üzere hastalardan alınan ölçülerden elde edilen modeller üzerinde hazırlanan akrilik oklüzal stentler kullanıldı. Oklüzal stentlerin yüzeyinde periodontal sondanın oturacağı oluklar açıldı ve ölçümlerin her seferinde aynı noktalardan ve aynı eğimle yapılması sağlandı. Cep tabanı ile dişeti kenarındaki mesafe her dişin 6 noktasından (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo lingual, mid-lingual ve disto-lingual) tedavi öncesinde ve sonrasında ölçüldü.

#### **5.4.5. Rölatif Ataşman Seviyesi**

Oklüzal stentler üzerinde cep ölümlerinin yapıldığı noktalarda, stent kenarı sabit referans noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe kaydedildi. RAS dişlerin vresindeki 6 noktadan (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo lingual, mid-lingual ve disto-lingual) lld.

#### **5.4.6. Rölatif Dişeti Kenarı Seviyesi**

Oklüzal stentteki rehber oluklar ile konumu ve uygulama açısı standardize edilen periodontal sonda, dişeti kenarı ile stent kenarı arasındaki mesafeyi ölçmede kullanıldı. Rölatif değerlendirmede kullanılmak üzere dişlerin vresindeki 6 noktadan (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo lingual, mid-lingual ve disto-lingual) lld.

Şekil-6

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ A.D. DOKTORA ARAŞTIRMA FORMU

Hasta Adı ve Soyadı : \_\_\_\_\_  
Yaşı : \_\_\_\_\_  
Çalışma Grubu : \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Plak İndeksi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Gingival İndeks

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalamada Kanama

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Sondalanabilir Cep Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Rölatif Ataşman Seviyesi

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

Dişeti Kenarı Konum Değişikliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

## 5.5. Klinik İşlemler

### 5.5.1. Başlangıç Periodontal Tedavi

Başlangıç periodontal tedavi SRP ve SRP+Periofilm<sup>®</sup> olmak üzere her iki çalışma grubuna uygulandı. Başlangıç periodontal tedavisinde ilk olarak *Bass* tekniğine göre diş fırçalama yöntemi (8), diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretilti. SRP birer hafta arayla 2 seans olmak üzere (0. ve 7. gün) uygulandı (116, 120). Bu işlem, ultrasonic cihazlarla<sup>3</sup> ve *Gracey*<sup>4</sup> küretlerle gerçekleştirildi. Mikromotora takılan kıl fırça, lastik kon ve temizleme patları ile dişlere polisaj yapıldı. Bu dönemde hastaların mikrobiyal dental plağı uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edildi, gerekli düzeltmeler yapılarak ağız hijyeni seviyelerinin iyi düzeyde olması sağlandı. Oklüzal travmaya neden olacak erken temas noktaları ve varsa iyatrojenik faktörler saptanıp ortadan kaldırıldı.

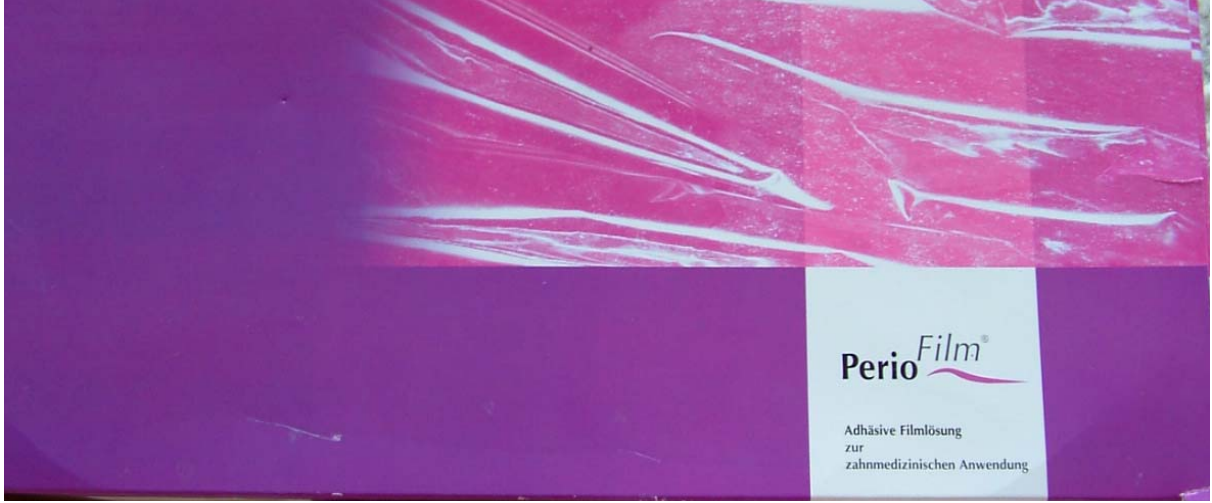
### 5.5.2. Antimikrobiyal Tedavi

SRP+Periofilm<sup>®</sup> grubunda bulunan hastalara sodyum piperasilin içeren Periofilm<sup>®</sup> lokal olarak uygulandı. Periofilm<sup>®</sup>, toz ile likidinin karıştırılıp 2 dakika boyunca çalkalanmasından sonra homojen bir sıvı elde edildiğinde periodontal cep içine ucu köreltilmiş künt bir şırınga yardımıyla enjekte edilerek kullanıldı. Lokal uygulama sırasında bütün dişler gaz tamponlar ile tükürükten izole edilip hava spreyi ile kurutuldu. Periofilm<sup>®</sup> aplikatörü periodontal cep içerisine yerleştirilerek antibiyotiğin cepten çıkışı görülünceye kadar uygulamaya devam edildi. Uygulamadan sonra hastalar, iki saat boyunca herhangi bir şey yememeleri, içmemeleri ve 24 saat boyunca diş ipi veya arayüz fırçası ile arayüz temizliği yapmamaları konusunda uyarıldı. Periofilm<sup>®</sup> birer hafta arayla 2 kez SRP'yi takiben uygulandı.

---

<sup>3</sup>*Piezon<sup>®</sup> OEM built-in kit, EMSD, Switzerland*

<sup>4</sup>*Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy, ABD*



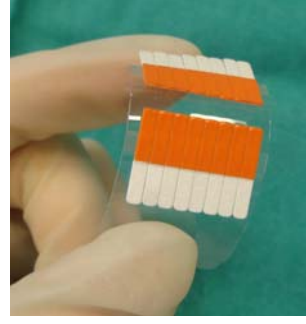
Resim 5.1: SRP+Periofilm<sup>®</sup> grubunda kullanılan lokal antibiyotik, Periofilm<sup>®</sup>.

### 5.5.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Toplanması

DOS örnekleri; tedavi öncesi 0. günde ve tedavi sonrası 90. günde her hastanın iki farklı bölgesinden olmak üzere iki kez toplandı. DOS örnekleri, Pİ ölçümleri yapıldıktan sonra, dokuları irrite etmemek ve kanamaya yol açmamak için diğer herhangi bir klinik ölçüm yapılmadan önce alındı. DOS toplanılacak olan bölge gaz tampon yardımı ile izole edilip, supragingival plak periodontal sonda ile dikkatle temizlendikten sonra örnekler toplanmaya başlandı. Örnek toplama işlemlerinde *periopaper*<sup>®</sup> kullanıldı. *Periopaper*<sup>®</sup>'lar özel olarak hazırlanmış 250µl'lik tüplere yerleştirildi ve kodlandı. DOS toplama işleminden hemen önce tartılarak ağırlıkları belirlendi. *Periopaper*<sup>®</sup> 'lar Nakashima ve ark.'nın yöntemi modifiye edilerek, defekt bölgelerinde dişeti oluşunun içine en fazla 1mm girecek şekilde yavaşça konumlandırıldı ve 30 sn kadar beklenildi. Daha sonra nazikçe oluktan çıkarılan *Periopaper*<sup>®</sup>'lar özel olarak hazırlanmış mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Toplanmış olan DOS miktarları hassas terazide tartıldı. DOS toplama sonrası ağırlıktan, DOS toplama öncesi ağırlık çıkartılarak DOS miktarı hesaplandı. Hesaplama sonrası örnekler -78°C'de deney gününe kadar saklandı. Gözle görülür bir şekilde kan ve tükürük ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Toplanan DOS örneklerinin yoğunlukları 1 kabul edilerek, sıvının ağırlığı hacime dönüştürüldü(µg→µl) (26).



Resim 5.2.: DOS toplanması.



Resim 5.3.: *Periopaper*®.



Resim 5.4.: Mikrosantrifüj tüpünün kapağının bistüri ile 2 mm boyunda kesilmesi ve kesilen parçanın sond ile delinmesi.



Resim 5.5.: Kesilen parçanın başka bir mikrosantrifüj tüpünün yarısına kadar gelecek şekilde itilmesi ve *Periopaper*®'ın tüpün içine yerleştirilmesi.

## 5.6. Laboratuvar İşlemleri

MMP-8 ve TIMP-1 analizinde 2 adet R&D ELISA kiti kullanıldı. Bu deneyde *quantitative sandwich enzyme immunoassay* tekniği ile çalışıldı. Tek kolonda MMP-8 ve TIMP-1 antikoruna *microplate* üzerine önceden yerleştirilerek standartlar oluşturuldu. Standartlar ve örnekler özel pipetlerle kuyucuklara yerleştirilerek MMP-8 veya TIMP-1 varlığında immobilize antikor ile bağlanması sağlandı. Tekrar yıkama işlemi sonrası bağlanmamış antikor enzim ayırıcıları temizlenip, substrat solüsyonu kuyucuklara eklenip renkleşme olan yerlerde MMP-8 ve TIMP-1 varlığı tespit edildi.

### 5.6.1. Matriks Metalloproteinaz-8 Seviyelerinin ELISA ile Tespiti

Tüm deney malzemeleri ve örnekler kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. İlk olarak 150µl, “*assay diluent RDI-52*”, *microplate* üzerindeki her kuyucuğa eklendi. Sonra 50µl standart veya örnek, kuyucuklara yerleştirildikten sonra inkübasyon için 2 saat boyunca oda sıcaklığında yatay karıştırıcıda (0.12”*orbit*) 500±50 rpm hızında karıştırılarak bekletildi. *Microplate* üzerindeki her kuyucuk “*wash buffer*” (400 µl) ile çok kanallı pipet kullanılarak yıkanarak aspire edildi ve bu işlem her defasında 3 kez olmak üzere toplam 4 defa yıkama yapılmak suretiyle tekrar edildi. Son yıkama sonrası kalan artık “*wash buffer*” aspire edilip, plaka bir kağıt havlu üzerine ters çevrilip, sertçe vurularak kuyucukların içerisindeki solüsyonun tamamen boşalması sağlandı. Sonraki adımda 200 µl “*MMP-8 conjugate*” her kuyucuğa eklenerek karıştırıcıda 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübasyon için bekletildi. Aynı aspirasyon ve yıkama işlemi tekrarlandı. 200 µl “*substrate*” solüsyonu her kuyucuğa eklendikten sonra karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika boyunca bekletildi. Son olarak 50 µl “*stop solution*” her kuyucuğa eklendi. Böylece renk değiştirme reaksiyonu durduruldu. Absorbans ölçümü 450nm ayarlı *microplate* okuyucusu ile 30 dakika içinde yapıldı ve bulgular çıktı olarak alındı. İkinci absorbans ölçümü için *microplate* okuyucusu 570nm ayarlandı ve okuma tekrarlandı. Bu okuma oluşabilecek yansıma hatalarını önlemek için yapıldı.

### 5.6.2. Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü-1 Seviyelerinin ELISA ile Tespiti

İlk olarak 100µl “*assay diluent RD1X*”, *microplate* üzerindeki her kuyucuğa eklendi. Sonra 50µl “*standart*” veya örnek, kuyucuklara yerleştirildikten sonra inkübasyon için 2 saat boyunca oda sıcaklığında yatay karıştırıcıda (0.12”*orbit*) 500±50 rpm hızında karıştırılarak bekletildi. *Microplate* üzerindeki her kuyucuk “*wash buffer*” (400 µl) ile çok kanallı pipet kullanılarak yıkanarak aspire edildi ve bu işlem her defasında 3 kez olmak üzere toplam 4 defa yıkama yapılmak suretiyle tekrar edildi. Son yıkama sonrası kalan artık “*wash buffer*” aspire edilip, plaka bir kağıt havlu üzerine ters çevrilip, sertçe vurularak kuyucukların içerisindeki solüsyonun tamamen boşalması sağlandı. Sonraki adımda 200 µl “*TIMP-1 conjugate*” her kuyucuğa eklenerek karıştırıcıda oda sıcaklığında 2 saat boyunca inkübasyon için bekletildi. Aynı aspirasyon ve yıkama işlemi tekrarlandı. 200 µl “*substrate*” solüsyonu her kuyucuğa eklendikten sonra karanlıkta oda sıcaklığında 30 dakika boyunca bekletildi. Son olarak 50 µl “*stop solution*” her kuyucuğa eklendi. Absorbans ölçümü 450nm ayarlı *microplate* okuyucusu ile 30dk içinde yapıldı ve bulgular çıktı olarak alındı. İkinci absorbans ölçümü için *microplate* okuyucusu 570nm ayarlandı ve okuma tekrarlandı. Bu okuma oluşabilecek yansıma hatalarını önlemek için yapıldı.

### 5.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler NCSS 2007&PASS 2008 *Statistical Software* (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney-U* testi kullanıldı. Parametrelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası grup içi karşılaştırmalarında ise *Wilcoxon* işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Veriler hasta bazında değerlendirildi, tüm ağız ve ornekleme bölgesi olarak sunuldu. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 6.BULGULAR

### 6.1. Demografik Bulgular

Bu çalışmaya, 35-75 yaş arası sistemik olarak sağlıklı, tedavi öncesi klinik parametre değerleri birbirleri ile uyum gösteren 10 kadın ve 10 erkek toplam 20 hasta dahil edildi. Biyokimyasal değerlendirmeler için bu hastaların  $SD \geq 5$  mm ve  $GI \geq 2$  olan toplam 40 bölgesinden 0. ve 90. günde toplam 80 biyokimyasal örnek alındı. SRP grubuna ait hastaların yaş ortalaması  $48.5 \pm 6.80$ , SRP+Periofilm® grubuna ait hastaların yaş ortalaması  $50.10 \pm 10.17$  olarak saptandı. Başlangıç klinik ve radyografik parametreleri benzerlik gösteren bu bireylerin detaylı demografik bilgileri tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1:** Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi.

	SRP	SRP+Periofilm®	p
Yaş <sup>a</sup>	$48.5 \pm 6.80$	$50.10 \pm 10.17$	$0.584^{ADb}$
Cinsiyet	Erkek	4 (% 40)	$0.371^{AD}$
	Kadın	6 (% 60)	

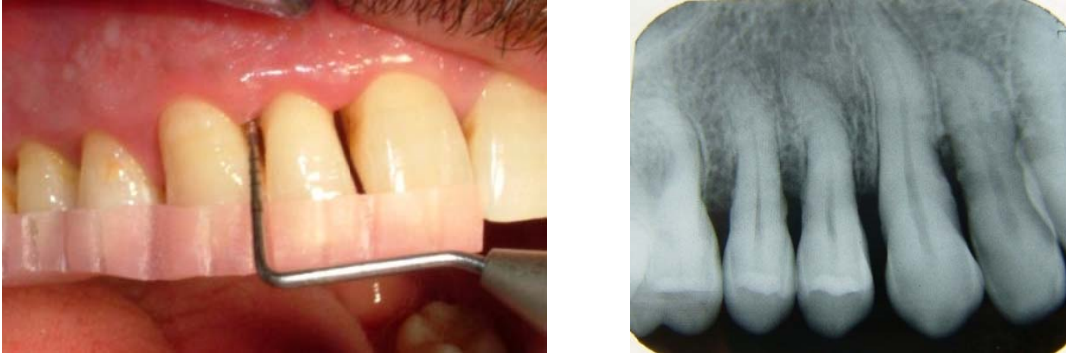
<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamlı değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test.

### 6.2. Klinik Bulgular

Tedavi süresi boyunca hastalarda enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Lokal antibiyotik kullanımına bağlı yan etki meydana gelmedi. Çalışma gruplarına ait birer vakanın klinik, radyografik ve biyokimyasal örnekleme görüntüleri resim 6.1. (a-e), 6.2. (a-f)’de sunulmuştur.



Resim 6.1.a: SRP grubuna ait hastanın tedavi öncesi klinik görünümü.



Resim 6.1.b: SRP uygulanan bölgedeki tedavi öncesi SD ve periapikal radyografi.



Resim 6.1.c: DOS toplanması.



Resim 6.1.d: SRP grubuna ait hastanın tedavi sonrası genel klinik görüntüsü.



Resim 6.1.e: SRP uygulanan bölgedeki tedavi sonrası SD.



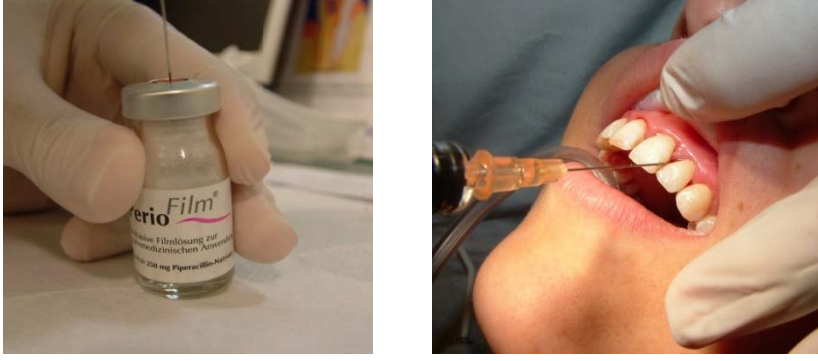
Resim 6.2.a: SRP+Periofilm® grubuna ait hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü.



Resim 6.2.b: SRP+Periofilm® uygulanan bölgedeki tedavi öncesi SD ve periapikal radyografi.



Resim 6.2.c: DOS toplanması.



Resim 6.2.d: Periofilm® ve hastaya uygulanışı.



Resim 6.2.e: SRP+Periofilm® grubuna ait hastanın tedavi sonrası klinik görüntüsü.



Resim 6.2.f: SRP+Periofilm® uygulanan bölgedeki tedavi sonrası SD.

### 6.2.1. Pİ

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız Pİ'ye ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 2'de görülmektedir.

Tüm ağız Pİ değerinin SRP grubunda 0. günde  $2.09 \pm 0.26$ 'dan, 90. günde  $0.55 \pm 0.31$ 'e, SRP+Periofilm® grubunda  $2.38 \pm 0.39$  değerinden  $0.36 \pm 0.09$ 'a düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 2).

Her 2 grubun tüm ağız Pİ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası örnekleme bölgelerinin Pİ'ye ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 2'de görülmektedir.

Örnekleme bölgesi Pİ değerinin SRP grubunda 0.günde  $2.7 \pm 0.47$  iken, 90.günde  $0.3 \pm 0.47$ 'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $2.74 \pm 0.45$  değerinden  $0.45 \pm 0.51$ 'e düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2).

Her 2 grubun örnekleme bölgesi Pİ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplara ait ortalama Pİ değerlerinin tüm ağız ve örnekleme bölgesi tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>Pİ<sup>a</sup></b> <b>Tüm ağız</b>	<b>0. gün</b>	2.09±0.26	2.38±0.39	0.063 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	0.55±0.31	0.36±0.09	
	<b>Fark</b>	1.54±0.37	1.02±0.43	0.364 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	
<b>Pİ<sup>a</sup></b> <b>Örnekleme Bölgesi</b>	<b>0. gün</b>	2.70±0.47	2.74±0.45	0.998 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	0.30±0.47	0.45±0.51	
	<b>Fark</b>	2.40±0.50	2.25±0.72	0,584 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

## 6.2.2. Gİ

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız Gİ değerlerine ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 3'te görülmektedir.

Tüm ağız Gİ değerinin SRP grubunda 0. günde  $1.85 \pm 0.67$ 'den, 90. günde  $0.34 \pm 0.36$ 'ya, SRP+Periofilm® grubunda  $2.26 \pm 0.45$  değerinden  $0.17 \pm 0.09$ 'a düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 3).

Her 2 grubun tüm ağız Gİ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası örnekleme bölgelerinin Gİ' ye ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 3'te görülmektedir.

Örnekleme bölgesi Gİ değerinin SRP grubunda 0.günde  $2.45 \pm 0.51$  iken, 90.günde  $0.25 \pm 0.44$ 'e, SRP+Periofilm® grubunda  $2.50 \pm 0.51$  değerinden  $0.45 \pm 0.51$ 'e düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3).

Her 2 grubun örnekleme bölgesi Gİ değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Gruplara ait ortalama GI değerlerinin tüm ağız ve örnekleme bölgesi tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>GI<sup>a</sup></b> <b>Tüm ağız</b>	<b>0.gün</b>	1.85±0.67	2.26±0.45	0.174 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	0.34±0.36	0.17±0.09	
	<b>Fark</b>	1.51±0.75	2.04±0.35	0.121 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	
<b>GI<sup>a</sup></b> <b>Örnekleme Bölgesi</b>	<b>0. gün</b>	2.45±0.51	2.5±0.51	0.755 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	0.25±0.44	0.45±0.51	
	<b>Fark</b>	2.20±0.62	2.05±0.51	0.376 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamli.

### 6.2.3. SK

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız SK değerlerine ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 4'te görülmektedir.

Tüm ağız SK değerinin SRP grubunda 0. günde % 88.53±25.58'den, 90. günde 17.6±14.64'e, SRP+Periofilm® grubunda 85.55±9.88 değerinden 15.08±6.67'ye düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p<0.01) (Tablo 4.).

Her 2 grubun tüm ağız SK değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4).

SRP ve SRP+Periofilm® gruplarına ait tedavi öncesi ve sonrası örnekleme bölgeleri SK değerleri karşılaştırıldığında 0. günde her 2 grupta da %100 olan SK değerlerinin 90. günde her iki grupta da %0'a düştüğü görüldü.

**Tablo 4.** Gruplara ait ortalama SK değerlerinin tüm ağız tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
SK(%) <sup>a</sup> Tüm ağız	0.gün	88.53±25.58	85.55±9.88	0.068 <sup>AD</sup>
	90. gün	17.60±14.64	15.08±6.67	
	Fark	70.93±24.64	70.47±12.06	0.364 <sup>AD</sup>
	p <sup>c</sup>	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamlı değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

#### 6.2.4. SD

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız SD değerlerine ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 5'te görülmektedir.

Tüm ağız SD değerinin SRP grubunda 0. günde  $4.36 \pm 0.37$  mm'den, 90. günde  $3.13 \pm 0.55$  mm'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $4.43 \pm 0.38$  mm değerinden  $3.39 \pm 0.23$ 'e düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $1.24 \pm 0.39$  mm ve  $1.04 \pm 0.35$  mm SD azalması saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 5).

Her 2 grubun tüm ağız SD değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası örnekleme bölgelerinin SD'ye ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 5'te görülmektedir.

Örnekleme bölgesi SD değerinin SRP grubunda 0.günde  $5.63 \pm 0.7$  mm iken, 90.günde  $3.43 \pm 0.77$ mm'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $5.84 \pm 0.61$  mm değerinden  $3.56 \pm 0.77$  mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $2.20 \pm 0.80$  mm ve  $2.28 \pm 0.68$  mm SD azalması saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ )(Tablo 5).

Her 2 grubun örnekleme bölgesi SD değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

Tüm ağız ve örnekleme bölgesi SD değerlerine ait fark ortalamaları grafik 1'de sunulmuştur.

**Tablo 5.** Gruplara ait ortalama SD değerlerinin tüm ağız ve örnekleme bölgesi tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>SD (mm)<sup>a</sup></b> <b>Tüm ağız</b>	<b>0.gün</b>	4.36±0.37	4.43±0.38	0.821 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	3.13±0.55	3.39±0.23	
	<b>Fark</b>	1.24±0.39	1.04±0.35	0.174 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>	
<b>SD (mm)<sup>a</sup></b> <b>rnekleme Bölgesi</b>	<b>0. gün</b>	5.63±0.70	5.84±0.61	0.119 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	3.43±0.77	3.56±0.77	
	<b>Fark</b>	2.20±0.80	2.28±0.68	0.530 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamlı değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

### 6.2.5. RAS

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız RAS değerlerine ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 6'da görülmektedir.

Tüm ağız RAS değerinin SRP grubunda 0. günde  $10.31 \pm 0.62$  mm'den, 90. günde  $9.1 \pm 0.57$  mm'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $9.77 \pm 1.56$  mm değerinden  $8.46 \pm 0.71$  mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $1.21 \pm 0.34$  mm ve  $1.3 \pm 1.34$  mm ataşman kazancı elde edildi. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ )(Tablo 6).

Her 2 grubun tüm ağız RAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası örnekleme bölgelerinin RAS'a ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 6'da görülmektedir.

Örnekleme bölgesi RAS değerinin SRP grubunda 0.günde  $10.89 \pm 1.4$  mm iken, 90.günde  $9.40 \pm 1.27$  mm'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $10.50 \pm 1.24$  mm değerinden  $8.79 \pm 1.49$  mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $1.49 \pm 0.84$  mm ve  $1.71 \pm 1.00$  mm ataşman kazancı elde edildi. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ )(Tablo 6).

Her 2 grubun örnekleme bölgesi RAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

Tüm ağız ve örnekleme bölgesi RAS değerlerine ait fark ortalamaları grafik 1'de sunulmuştur.

**Tablo 6.** Gruplara ait ortalama RAS değerlerinin tüm ağız ve örnekleme bölgesi tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>RAS (mm)<sup>a</sup></b> <b>Tüm ağız</b>	<b>0.gün</b>	10.31±0.62	9.77±1.56	
	<b>90. gün</b>	9.10±0.57	8.46±0.71	
	<b>Fark</b>	1.21±0.34	1.3±1.34	0.089 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	
<b>RAS (mm)<sup>a</sup></b> <b>Örnekleme Bölgesi</b>	<b>0. gün</b>	10.89±1.40	10.5±1.24	
	<b>90. gün</b>	9.4±1.27	8.79±1.49	
	<b>Fark</b>	1.49±0.84	1.71±1.00	0,663 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamli.

### 6.2.6. RDKS

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm ağız RDKS değerlerine ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 7’de görülmektedir.

Tüm ağız RDKS değerinin SRP grubunda 0. günde  $5.94 \pm 0.46$  mm’den, 90. günde  $5.97 \pm 0.44$  mm’ye, SRP+Periofilm® grubunda  $5.34 \pm 1.46$  mm değerinden  $5.38 \pm 0.59$  mm’ye çıktığı gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $0.03 \pm 0.42$  mm ve  $0.26 \pm 0.43$  mm dişeti çekilmesi saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Her 2 grubun tüm ağız RDKS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası örnekleme bölgelerinin RDKS’ye ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 7’de görülmektedir.

Örnekleme bölgesi RDKS değerinin SRP grubunda 0.günde  $5.26 \pm 1.30$  mm iken, 90.günde  $5.98 \pm 0.88$  mm’ye, SRP+Periofilm® grubunda  $4.66 \pm 0.87$  mm değerinden  $5.23 \pm 1.25$  mm’ye çıktığı gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $0.71 \pm 0.58$  mm ve  $0.56 \pm 0.92$  mm dişeti çekilmesi saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ) (Tablo 7).

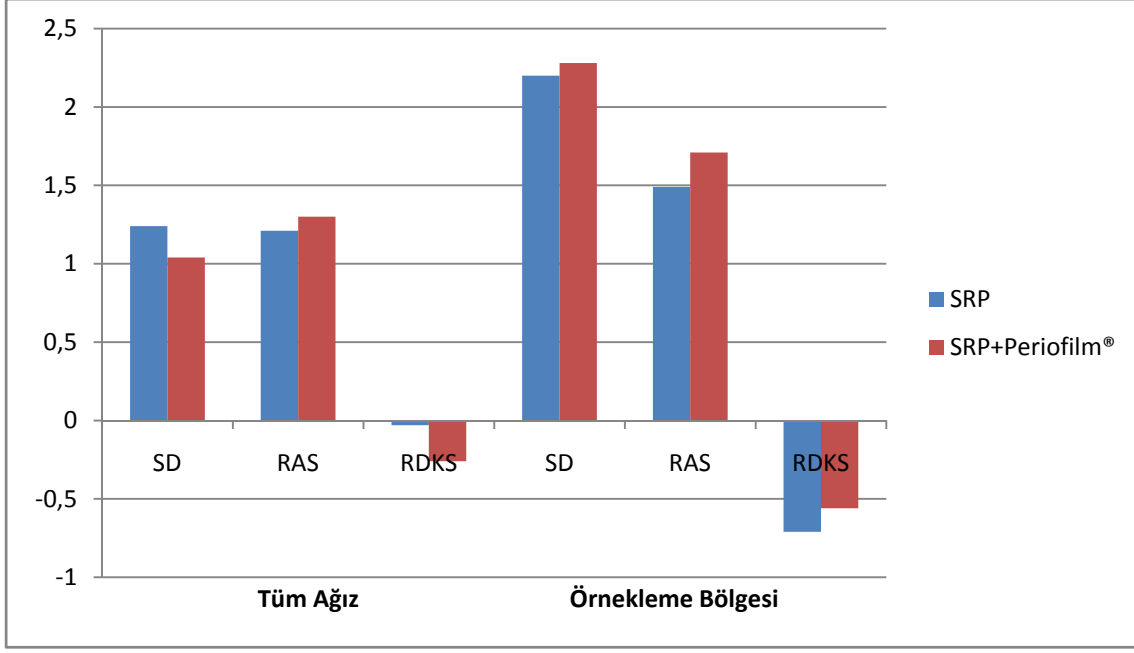
Her 2 grubun örnekleme bölgesi RDKS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 7).

Tüm ağız ve örnekleme bölgesi RDKS değerlerine ait fark ortalamaları grafik 1’de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Gruplara ait ortalama RDKS değerlerinin tüm ağız ve örnekleme bölgesi tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>RDKS (mm)<sup>a</sup></b> <b>Tüm ağız</b>	<b>0.gün</b>	5.94±0.46	5.34±1.46	
	<b>90. gün</b>	5.97±0.44	5.38±0.59	
	<b>Fark</b>	-0.03±0.42	-0.26±0.43	0.677 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	0.646 <sup>AD</sup>	0.508 <sup>AD</sup>	
<b>RDKS (mm)<sup>a</sup></b> <b>Örnekleme Bölgesi</b>	<b>0. gün</b>	5.26±1.30	4.66±0.87	
	<b>90. gün</b>	5.98±0.88	5.23±1.25	
	<b>Fark</b>	-0.71±0.58	-0.56±0.92	0,849 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0.001</b>	<b>0.05</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.



**Grafik 1:** Tüm ağız ve örnekleme bölgesi SD, RAS ve RDKS değerlerine ait fark ortalamaları.

### 6.3. Biyokimyasal Bulgular

#### 6.3.1. DOS Hacmi ( $\mu$ l)

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası DOS hacmine ( $\mu$ l) ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 8’de görülmektedir.

DOS hacim değerinin SRP grubunda 0. günde  $0.41\pm 0.19$ ’dan, 90. günde  $0.24\pm 0.06$ ’ya, SRP+Periofilm<sup>®</sup> grubunda  $0.39\pm 0.09$  değerinden  $0.21\pm 0.04$ ’e düştüğü gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ )(Tablo 8).

Her 2 grubun DOS hacim değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplara ait ortalama DOS hacmi değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm	p <sup>b</sup>
DOS hacmi <sup>a</sup> ( $\mu$ l)	0.gün	$0.41\pm 0.19$	$0.39\pm 0.09$	$0.587^{AD}$
	90. gün	$0.24\pm 0.06$	$0.21\pm 0.04$	
	Fark	$0.17\pm 0.16$	$0.17\pm 0.09$	$0.407^{AD}$
	p <sup>c</sup>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama $\pm$ Standart sapma, AD: Anlamlı değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test:  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

### 6.3.2. MMP-8 Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve Total Miktarları ( $\mu\text{g}$ )

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MMP-8 konsantrasyona ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 9'da görülmektedir.

MMP-8 konsantrasyon değerinin SRP grubunda 0. günde  $31.56\pm 28.24 \mu\text{g/ml}$ 'den, 90. günde  $15.80\pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ 'ye, SRP+Periofilm<sup>®</sup> grubunda  $32.29\pm 29.41 \mu\text{g/ml}$  değerinden  $16.95\pm 9.44 \mu\text{g/ml}$ 'ye düştüğü gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ )(Tablo 9).

Her 2 grubun MMP-8 konsantrasyon değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası MMP-8 total miktara ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 9'da görülmektedir.

MMP-8 total miktar değerinin SRP grubunda 0.günde  $7.54\pm 4.89 \mu\text{g}$  iken, 90.günde  $2.77\pm 1.67 \mu\text{g}$ 'ye, SRP+Periofilm<sup>®</sup> grubunda  $9.71\pm 8.01 \mu\text{g}$  değerinden  $2.75\pm 1.84 \mu\text{g}$ 'a düştüğü gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo 9).

Her 2 grubun MMP-8 total miktar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gruplara ait ortalama MMP-8 konsantrasyon ve total miktar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>MMP-8<sup>a</sup> Konsantrasyon (µg/ml)</b>	<b>0.gün</b>	31,56±28,24	32,29±29,41	0,626 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	15,80±11,64	16,95±9,44	
	<b>Fark</b>	15.76±23.53	15.34±19.77	0.402 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	
<b>MMP-8<sup>a</sup> Total (µg)</b>	<b>0. gün</b>	7,54±4,89	9,71±8,01	0,552 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	2,77±1,67	2,75±1,84	
	<b>Fark</b>	4.77±4.62	6.96±6.65	0.088 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

### 6.3.3. TIMP-1 Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ ) ve Total Miktarları ( $\mu\text{g}$ )

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TIMP-1 konsantrasyona ait ortalama değerler, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri tablo 10'da görülmektedir.

TIMP-1 konsantrasyon değerinin SRP grubunda 0. günde  $14.49 \pm 6.02 \mu\text{g/ml}$ 'den, 90. günde  $50.45 \pm 25.26 \mu\text{g/ml}$ 'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $22.45 \pm 9.11 \mu\text{g/ml}$  değerinden  $45.50 \pm 21.74 \mu\text{g/ml}$ 'ye çıktığı gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ )(Tablo 10).

Her 2 grubun TIMP-1 konsantrasyon değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TIMP-1 total miktara ait ortalama değerleri, fark ortalama değerleri ve standart sapma değerleri Tablo 10'da görülmektedir.

TIMP-1 total miktar değerinin SRP grubunda 0.günde  $4.92 \pm 1.88 \mu\text{g}$  iken, 90.günde  $22.78 \pm 13.56 \mu\text{g}$ 'a, SRP+Periofilm® grubunda  $6.43 \pm 3.15 \mu\text{g}$  değerinden  $23.95 \pm 18.52 \mu\text{g}$ 'a çıktığı gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 10).

Her 2 grubun TIMP-1 total miktar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Gruplara ait ortalama MMP-8 konsantrasyon ve total miktar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi, gruplar arası ve fark ortalamalarının karşılaştırılması.

		SRP	SRP+Periofilm®	p <sup>b</sup>
<b>TIMP-1<sup>a</sup> Konsantrasyon (µg/ml)</b>	<b>0.gün</b>	14,49±6,02	22,45±9,11	0,144 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	50,45±25,26	45,50±21,74	
	<b>Fark</b>	35.96±23,43	33.05±20,08	0.892 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	
<b>TIMP-1<sup>a</sup> Total (µg)</b>	<b>0. gün</b>	4,92±1,88	6,43±3,15	0,137 <sup>AD</sup>
	<b>90. gün</b>	22,78±13,564	23,955±18,525	
	<b>Fark</b>	22,28±13,53	23,51±18,43	0.935 <sup>AD</sup>
	<b>p<sup>c</sup></b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	

<sup>a</sup>Aritmetik ortalama±Standart sapma, AD: Anlamli değil, <sup>b</sup>Mann Whitney U test, <sup>c</sup>Wilcoxon Sign Test: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

## 7. TARTIŞMA

Diş, bir kısmı insan vücudunda kemiklerin içine gömülü, diğer kısmı ağız boşluğu içinde dış ortama açılan tek mineralize yapıdır. Konumu nedeniyle eşsizdir. Diş çevresinde kolonize olan mikroorganizmalar konağın savunma sisteminin aktif olduğu bölgenin dışında kaldığından, savunma hücreleri sert doku içindeki bakterilere karşı yeteri kadar etkin rol alamaz. Ayrıca mikroorganizmaların içinde yer aldığı biofilm tabakası; bir savunma bariyeri oluşturduğundan, mutlaka mekanik olarak bütünlüğünün bozulması gerekmektedir. Başlangıç periodontal tedavi tüm periodontal hastalıkların her zaman ilk ve ana tedavi basamağıdır (78). Başlangıç periodontal tedavi, diş ve kök yüzeyinin düzleştirilmesini içeren özellikle hastaların bu sağlığı koruyabilmesi için ağız hijyen eğitiminin verildiği ilk basamak tedavidir. (5, 6, 19, 31, 103, 150). Bu tedavinin amacı iltihabın ortadan kaldırılması, hastalık sonucu meydana gelmiş olan yıkımın düzeltilmesi, periodontal floranın patojen halden yani gram (-) floradan, sağlıklı yani gram (+) floraya dönüştürülmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesidir. Tam bir plak kontrolü, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleriyle birlikte diğer lokal etyolojik faktörlerin de ortadan kaldırılmasını içeren bu ilk basamak tedaviyle erken dönem periodontitisler tedavi edilebilirken (5, 6, 19, 31, 38, 103, 150), ileri periodontitis olgularında cep derinliklerinin artması, yıkımın şiddetlenmesi, derin ceplerde mikroorganizmalara ulaşma gücü ve konak faktörlerinin de bu hastalıkların patogeneğinde (122) rol oynaması gibi çeşitli durumlar SRP'nin yetersiz kalmasına neden olabilmektedir ve SRP'nin yardımcı destekleyici ajanlar ile desteklenmesini gerektirebilmektedir (4, 31, 120, 173).

Bu araştırmada etken maddesi sodyum piperasilin olan Periofilm®; anaerobik bakterileri inhibe edebilme özelliği, ağız içine uygulandıktan sonra içeriğinde bulunan organik solventin (etil alkol) buharlaşması sonucu koruyucu bir film tabakası oluşturarak içinde kalan sodyum piperasilinin kontrollü yavaş salınımı, oluşan koruyucu film tabakasının suda çözünmemesine rağmen suya geçirgen olup fiziksel özelliklerini 7-10 gün kadar koruyabilmesi gibi avantajları ve SRP'ye olabilecek ek katkılarından dolayı tercih edildi (178). Ayrıca, bu yara örtücü ajan sahip olduğu geniş spektrum etkisiyle gram (+) ve gram (-) (aerobik ve anaerobik) mikroorganizmalara da etkilidir (164). Yapılan çalışmalarda piperasilinin anaerobik mikroorganizmaların % 90'ını 8mg/lt ya da daha az konsantrasyonlarda inhibe ettiği görülmüştür (11, 178). Periodontal hastalıklarda da anaerobik mikroorganizmaların etyolojide

yer aldığı düşünülerek bu çalışmada KP'li bireylerde başlangıç periodontal tedaviye ek olarak Periofilm® uygulandı. Kronik periodontitisli bireylerde başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılan Periofilm®'in klinik ve biyokimyasal parametreler, konak cevabı sırasında ortaya çıkan ve kollajen yapının yıkımından sorumlu proteinazlardan MMP-8 ve MMP'lerin regülasyonu ve inaktivasyonunu sağlayan TIMP-1 üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza dahil edilen 20 KP'li hasta sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen bireylerden oluşturuldu. Konak ile patojenler arasındaki dengeyi bozabilen bu risk faktörleri yalnızca hastalık ilerleyişini değil aynı zamanda tedaviye verilen cevabıda olumsuz yönde etkilemektedirler. Bu nedenle tedavinin başarısını incelediğimiz bu çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil edildi. Artık günümüzde sigaranın periodontal hastalıklarda risk faktörleri arasında olduğu ve sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı, yıkım şiddetinin arttığı ve tedaviye verilen cevabın azaldığı ortaya konmuştur (118, 183). Tüm bu bilgilere istinaden çalışmamıza sigara içen bireyler dahil edilmedi.

Çalışmada tek köklü dişlerin tercih edilmesinin nedeni, ağız hijyeninin daha kolay sağlanması, başlangıç periodontal tedavi ve Periofilm® uygulaması sırasında ilgili alana ulaşım kolaylığı ve klinik ölçümler sırasında hata riskinin çok köklü dişlere oranla daha az olmasıdır (37). Bu sayede standardizasyon sağlanabilir ve elde edilen veriler diğer çalışmalar ile daha doğru bir şekilde karşılaştırılabilir (63).

Periodontal hastalıkların patogenezinin araştırıldığı çalışmalarda DOS örnekleri  $SD \geq 5$  mm olan bölgelerden alınır, çünkü bu bölgeler iltihabi mediatörlerin en yoğun olduğu bölgelerdir (37). Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamıza SRP ve SRP'ye destek olarak kullanılan Periofilm®'in DOS MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri üzerine olan etkisini incelemek üzere, örnekler tek köklü dişlerin  $SD \geq 5$  mm olan bölgerinden alındı. Pİ, Gİ, SK, SD, RAS ve DKKD ölçümleri yapılarak klinik parametreler açısından incelendi. Tedavi öncesi ve sonrasında DOS örneklerinin toplanması ile klinik ölçümlerin yapılması işlemleri, birbirini etkilemeyecek şekilde belli bir düzen içinde gerçekleştirildi.

Periodontal hastalık için uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde seçilen bölge kadar örnek toplama işlemi de önem taşır. Periodontal hastalıkta ve yapılan tedaviler sonucunda hastalığın şiddeti, tedavi başarısı ile ilgili değişim gösteren parametrelerden biri DOS hacmi ve içeriğidir. DOS farklı hastalık tiplerindeki salınımı ve içerdiği bileşenlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren bir sıvı olup aynı zamanda konak savunma mekanizmasının basamağını da oluşturmaktadır. Literatür incelendiğinde DOS'un hastalığın seyri, şiddeti ve sağlıklı dokunun durumu hakkında bilgi verdiğini belirten birçok çalışma vardır (94, 170). DOS, bağ dokusunda bulunan sıvının ozmotik basınçla kapiller duvarından dişeti oluşuna sızmasıyla oluşur. Sağlıklı dokuda son derece az olan DOS, iltihabi reaksiyon sonucunda içeriğini iltihabi eksudaya dönüştürür. (104, 127). İltihabın ilerlemesiyle DOS miktarı, damar geçirgenliğinin artması ile artar (27). DOS esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluşuna sızarken, iltihabi değişimlerin nerede ise tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriği ve özellikle içeriğinin saptanmasının periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde son derece yararlı ve güvenilir bir kaynak olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir. DOS'da yer alan doku ve bakteri kaynaklı yıkım enzimlerinin incelenmesi ile aktif periodontal yıkımın evrelerini tespit edebilmenin mümkün olduğu da belirtilmektedir. Periodontal hastalık sırasında ortaya çıkan moleküller kollajen yıkımı, sağlık veya tedavi sürecinde ortaya çıkan moleküller ise kollajen doku tamiri ve yapımı hakkında bilgi vermektedir. İnvaziv olmayan bir yöntemle, hastanın kolay tolere edebileceği bir şekilde toplanır ve bölgeye özel olarak bilgi verir. Bölgeye özel olması ve kolay elde edilebilir olması son yıllarda bir çok araştırmacı tarafından tercih edilmesine sebep olmuştur (93).

DOS, mikropipet, mikroşırınga veya kağıt şerit yardımı ile toplanabilir. Mikropipet veya kapiller tüpler ile DOS toplama işlemi; çap ve uzunlukları standart olan kapiller tüplerin (162) cep içerisine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Bu metod, her ne kadar dilüe edilmemiş DOS elde edilebilmesi açısından ideal gibi gözükse de dişeti oluşunda sebep olduğu irritasyondan ve değerlendirme için çok fazla örneğe ihtiyaç duyulmasına bağlı olarak çalışma süresinin uzaması nedeni ile artık günümüzde kullanılan bir metod değildir. Sabit hacimdeki izotonik bir solüsyonun kullanıldığı mikroşırınga (146) ile yıkama yöntemi ise, dişeti oluşundaki hücresel elementlerin tip ve sayılarının belirlenmesinde kullanılır. Ancak teknik olarak zor bir metod olması, genellikle üst çenede uygulanabilmesi, bölgeye özel olmaması, oluk içindeki tüm DOS'un toplanamaması ve toplanan DOS hacminin belirlenmesindeki zorluklar gibi dezavantajları nedeniyle, bizim çalışmamız gibi DOS içeriğini incelemeye yönelik bir çalışma

için uygun değildir. DOS toplamak için emici filtre kağıt metodu çalışmalarda sıklıkla seçilen bir metottür. Ekstrasulkuler veya intrasulkuler olarak iki şekilde toplanabilir. Ekstrasulkuler metodu ilk kez 1965 yılında Løe ve Holm-Petersen (104) isimli araştırmacılar uygulamıştır. Günümüzde en çok tercih edilen ve bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem olan intrasulkuler metot ilk olarak Brill ve Krasse (15) tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır. Emici filtre kağıt şeritler ile DOS toplama yöntemi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi, travmatik olmaması ve bölgeye özel olması gibi avantajları nedeni ile günümüzde en fazla tercih edilen yöntemdir (23, 41, 65, 85, 94, 110, 171, 173). Ancak bu teknikte de uygulama yöntemi, toplama süresi ve DOS hacminin belirlenmesi gibi konularda farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bu teknikte genellikle örnek toplama zamanı ve kullanılacak şeridin tipi çalışma amacına göre belirlenmektedir. Çalışmamızda DOS toplamak için özel olarak hazırlanmış *Periopaper*<sup>®</sup> kullanıldı. DOS toplanması ile ilgili sorunlardan bir tanesi de örneklerin kan, tükürük veya plak ile kontaminasyonudur (64). İyi izolasyon, kurutma ve dikkatli çalışma tekniği ile bu sorun giderilebilir. Çalışmamızda kan, tükürük ve plak ile kontamine örnekler araştırmaya dahil edilmedi.

DOS'ta bulunan MMP-8, PMNL'ler, plazma hücreleri, fibroblastlar, endotel ve sulkular epitel hücreleri tarafından üretilir ve periodontal dokulardaki kollajen yapının yıkılmasını başlatan anahtar rolü üstlenir (176). Salınımları ve aktiviteleri *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-8*, *TGF- $\alpha$* , *EGF* ve  *$\beta$ -FGF* gibi sitokinler, gram (-) anaerobik bakteriler ve onların virülans faktörleri tarafından düzenlenir. Ortamda MMP-3, MMP-7, MMP-13 (167) ve MMP-14 (73) varlığı MMP-8'in aktivasyonunu tetikler. MMP-8, iltihaplı dişeti, DOS ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal yıkımla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır. (22, 51, 52, 53, 75, 77, 85, 87, 98, 107, 109, 140, 151, 152, 153, 167, 174). Enzimin aktif formu aktif bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilir ve klinik teşhiste periodontal hastalık aktivitesini belirler (10, 17, 22, 23, 52, 77, 85, 87, 92, 98, 107, 108, 140, 153, 155, 167, 171). DOS'ta bulunan bir diğer enzim TIMP ise; fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, osteoblastlar, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen glikoprotein yapısında spesifik inhibitördür (12, 143). Doku kaynaklı tüm MMP'leri inhibe eder. Tükürük, serum ve amniyotik sıvı gibi doku sıvıları içerisinde ve dokularda geniş oranda dağılmış durumdadır (12, 86). MMP aktivitesini ve doku *turnover*ını, iltihap ve iyileşme sırasında periselüler olarak kontrol eder ve baskılar. 4 çeşit TIMP vardır. TIMP-1 ve TIMP-2 olarak isimlendirilen tipleri tüm MMP'ler üzerinde etkilidir ve

periodontal lezyonlarda bulunur (12, 143). Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda KP'li hastalarda periodontal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde prognostik iki marker olan MMP-8 ve TIMP-1 seviyesi araştırıldı.

Literatür incelendiğinde DOS toplama süresinin 3 saniye ile 5 dakika arasında değiştiği çalışmalar bulunmaktadır (18, 84). Uzun yıllar yapılan bu çalışmalar sonucunda, çok kısa DOS toplama süresiyle yapılan çalışmalarda yeteri kadar DOS toplanamadığı ve aynı zamanda toplanan DOS'un buharlaşma ihtimali olduğu belirtilmiştir (65). Çok uzun süreli DOS toplama işlemlerinde ise, mekanik uyarılara karşı son derece hassas olan cep epitelinin, savunma mekanizması olarak vasküler geçirgenliğini arttırdığı ve serum içeriğinin cep içine sızarak DOS içeriğinin değişmesine sebep olduğu belirtilmektedir (32). Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda DOS toplama süresi 30 saniye (65, 94) olarak belirlendi.

*Periopaper*<sup>®</sup> ile toplanan DOS'un hacmi çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. DOS çalışmalarının yapılmaya başlandığı ilk zamanlarda; kağıt şeridin ıslak veya *ninhydrin* ile boyanmış bölgesi gözle, milimetrik cetvel yardımı ile veya derecelendirilmiş mikroskop yardımı ile hesaplanmıştır (64). Günümüzde kağıt şeritte toplanan DOS hacmi sıklıkla *Periotron*<sup>®</sup> adı verilen bir aletle ölçülmektedir (93). Bu elektronik alet iki çene arasına sıkıştırılmış ıslak kağıt şerit boyunca elektrik akımının iletimini ölçer ve bu ölçüm özel bir formül ile DOS hacmi değerine dönüştürülür. *Periotron*<sup>®</sup> kullanımı ile elde edilen hacim değerinde oda sıcaklığı, nem ve buharlaşma ile kağıt şeridin aletin parçaları arasına standart olarak yerleştirilememesinden dolayı ortaya çıkan hatalar olabilmektedir (93). Bu nedenle toplanan düşük hacimli DOS örneklerinin miktarının ölçülebilmesini kolaylaştırmak için tartma yöntemi önerilmiştir (48). Çalışmamızda DOS hacmi hassas terazide tartma yöntemi ile belirlendi.

Çalışmamız sırasında DOS'ta MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri ELISA yöntemi ile tespit edildi. Diğer yöntemlere oranlara MMP seviyelerinin ELISA ile tespitinde daha hassas sonuçların elde edilmesi, kullanım kolaylığı, sonuçlara daha hızlı ulaşabilme, toplanan örneklerin

çoğaltılarak birkaç çeşit MMP'nin bakılabilir olması gibi avantajlar çalışmamızda bu tekniğin seçilmesinde etkili olmuştur (93, 94).

Genellikle biyolojik sıvılarda birim hesaplaması konsantrasyon cinsinden yapılmaktayken; Lamster ve ark. (96) bu hesaplamaların toplam miktar esas alınarak ve sıvının toplama süresi standardize edilerek yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Bu varsayımı savunurken; DOS'un belirli sürede, belirli miktarda sıvının dışı oluştuktan toplanabileceği ve bunun daha kabul edilebilir bir yöntem olmasıdır. Toplanan DOS seviyelerinin toplam miktarda kabul edilmesinin avantajı, DOS hacminin hesaplanması sırasında ortaya çıkabilecek hataların önlenmesini sağlar. DOS hacmi çok düşük miktarlarda  $\mu\text{l}$  cinsinden toplanır. Minimal hatalarda bile konsantrasyon miktarlarında çeşitli farklılıklar gözlenebilmektedir (96). Bu nedenle birçok araştırmacı sonuçlarını toplam miktar değerinde vermeyi tercih etmiştir. Konsantrasyon, incelenen molekülün laboratuvar deneyi sonucu saptanan elüsyon sıvısındaki sayısal değerinin dilüsyon faktörü ile çarpılmasıyla belirlenirken (DOS hacmi + elüsyon sıvısı hacmi / DOS hacmi); toplam miktar, toplanan DOS hacmi ile ilişkilidir. Tüm bu bilgilerin ışığında çalışmamızda MMP-8 ve TIMP-1 verileri hem konsantrasyon hem de toplam miktar cinsinden ifade edildi.

Periodontal hastalıkların tedavisinin ana basamağı olan başlangıç periodontal tedavinin uygulanmasında çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar her seansta yarım çeneye SRP uygulayarak tamamladıkları çalışmalarında mekanik tedavinin subgingival bakterilerin kontrolünde daha az etkili olduğunu ve klinik parametrelerde yeterli ilerleme sağlamadığını (133), bununla beraber her seansta tüm dişlere birkaç seans uygulanan başlangıç periodontal tedavinin klinik parametreler ve mikrobiyolojik bulgularda daha etkili olduğunu bildirmiştir (30, 134). Her seansta tüm dişlere uygulanan SRP'nin total bakteri sayısını daha fazla azalttığı belirtilmiştir (30, 116, 120, 134). Bu nedenle bizim çalışmamızda da hastaların tüm dişlerine 1 hafta ara ile toplam 2 seans SRP yapıldı.

Literatür incelendiğinde, başlangıç periodontal tedavinin periodonsiyum üzerine olan etkilerinin 12 aya kadar sürebileceği belirtilse de, SD ve ataşman kazancı üzerine olan en

önemli değişiklikler 1-3 aylık dönemde gerçekleşir (5, 115). Başlangıç periodontal tedavi KP'li hastalarda bulunan subgingival mikroflorayı baskılıyor olsada, belli bir süre içerisinde flora tekrar kolonize olarak başlangıç içeriğine ve çeşitliliğine geri döner (106, 144). Bu da *recall* tedavisinin önemini ve gerekliliğini açıklamaktadır (29). Greenstein ve ark. (61) yaptıkları çalışmada başlangıç periodontal tedaviyi takiben mikrofloranın rekolonize olması için gereken sürenin kişinin ağız hijyen seviyesine, subgingival mikroflorasına bağlı değişebildiğini, ancak bu sürenin ortalama 9-11 hafta olduğunu belirtilmiştir. Bu bilgilerin ışığında; çalışmamızda, başlangıç periodontal tedaviye destek olarak Periofilm® uygulamasının, etkinliğini doğru değerlendirebilmek amacıyla çalışma süresi 90 gün olarak belirlendi.

Çalışmada istatistiksel analizin gücünü arttırmak için hastalarda belli sayıda diş olmasına dikkat edilmiştir. Klinik değerlendirmeler tüm ağız ve örnekleme bölgelerinden hasta bazında gerçekleştirildi. Klinik değerlendirmeler için ağız hijyeni seviyesi belirlenirken her dişin 4 yüzeyi (meziyal, distal, midbukkal, midlingual), SD, RAS ve RDKS için ise 6 yüzeyi (meziyobukkal, distobukkal, midbukkal, meziyolingual, midlingual, distolingual) incelendi. Başlangıç klinik indeks değerlerinin gruplar arasında benzer olmasına dikkat edildi ve istatistiksel değerlendirme sonucunda da gruplar arasında başlangıç değerleri açısından herhangi bir farkın olmadığı görüldü. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve sonrası ağız hijyen seviyesini belirlemek ve mikrobiyal dental plak miktarını değerlendirmek için Pİ değerleri ölçüldü. Pİ kullanılarak supragingival plak miktarı ölçülmektedir. Periodontal hastalık etyolojisinde patojenitesi daha yüksek olan subgingival plak rol oynamasına rağmen supragingival plak, subgingival plak gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu için çalışmamızda Pİ ile supragingival plak değerlendirildi (70, 144, 166). Mikrobiyal dental plak, içerdiği mikroorganizmalar ve ürünleri ile periodontal hastalıkların etyolojisinde birinci derecede etkili olan faktördür. Bu nedenle mikrobiyal dental plağın ortamdaki uzaklaştırılması ve hastaların bu konudaki başarısı gerek periodontal tedaviler sırasında gerekse uygulanan tedavi yaklaşımının etkinliğini değerlendirmede çok önemlidir (103). Bu yaklaşımla çalışmamızda araştırma başlamadan önce tüm hastalara önce modelde; daha sonra kendi ağızlarında Modifiye Bass (8) fırçalama yöntemi öğretildi; günde iki kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben diş ipi ve/veya ara yüz fırçası

kullanımını içeren ara yüz temizliği yapmaları istendi. Araştırma boyunca belli aralıklarla hastaların ağız hijyeninin yeterli seviyede olup olmadığı kontrol edildi.

Araştırma öncesi ağız hijyen eğitimi verilmiş olmasına rağmen Pİ değerlerinin başlangıçta yüksek olması (Tablo 2), diş/kök yüzeyi ve yumuşak doku üzerindeki düzensizliklere ve cep derinliklerine bağlı mikrobiyal dental plağın tutuculuğu ile açıklanabilir. Hastaların çalışma öncesinde ağız hijyen eğitimi almalarına rağmen, plak miktarının tüm çalışma boyunca düşüş göstermesi, mekanik tedavinin etkisiyle ortamın ağız hijyen gerekliliklerinin daha rahat ve başarı ile tatbiki için uygun hale geldiğini ve ayrıca tedavi etkinliğinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için ideal şartların sağlandığını göstermektedir. Çalışmamızda tüm ağız Pİ değerinin SRP grubunda 0. günde  $2.09 \pm 0.26$ 'dan, 90. günde  $0.55 \pm 0.31$ 'e, SRP+Periofilm® grubunda  $2.38 \pm 0.39$  değerinden  $0.36 \pm 0.09$ 'a düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.01$ ) (Tablo 2). Örnekleme bölgesi Pİ değeri SRP grubunda 0.günde  $2.7 \pm 0.47$  iken, 90.günde  $0.3 \pm 0.47$ , SRP+Periofilm® grubunda  $2.74 \pm 0.45$  iken 90. günde  $0.45 \pm 0.51$ 'e düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2). Araştırmanın sonunda tüm gruplarda, tüm ağız ve örnekleme bölgesi Pİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunurken (Tablo 2), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızın Pİ ile ilgili bulguları, 90 gün boyunca hastaların ağız hijyen seviyelerini koruyabildiklerini, başlangıç periodontal tedavi sonrası etyolojik faktörlerin de ortadan kaldırılması ile hastaların ağız hijyenini daha rahat ve kolay sağlayabildiklerini göstermektedir (33).

Dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde Gİ ve SK parametreleri değerlendirildi. Sonda ile muayene sonucu cep tabanındaki iltihabı gösteren kanama ile dişetin görüntüsü, kıvam ve rengindeki değişiklikler bir bütün olarak değerlendirildi (105). Kanama, bağ dokusunda var olan iltihabı gösteren objektif bir belirtidir (105). Bu çalışmada 90. günde Gİ ve SK değerlerinde SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir azalma saptandı (Tablolar, 3-4). Tüm ağız Gİ değerinin SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $1.85 \pm 0.67$ 'den  $0.34 \pm 0.36$ 'ya,  $2.26 \pm 0.45$ 'ten  $0.17 \pm 0.09$ 'a düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi

( $p<0.01$ ) (Tablo 3). Örnekleme bölgesi Gİ değerinin SRP ve SRP+Periofilm® grubunda sırasıyla  $2.45\pm0.51$ 'den  $0.25\pm0.44$ 'e,  $2.50\pm0.51$ 'den  $0.45\pm0.51$ 'e düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo 3).

Tüm ağız SK değerinin SRP ve SRP+Periofilm® grubunda sırasıyla  $\% 88.53\pm25.58$ 'den  $\% 17.6\pm14.64$ 'e,  $\% 85.55\pm9.88$ 'den  $\% 15.08\pm6.67$ 'ye düştüğü gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Tablo 4). SRP ve SRP+Periofilm® gruplarına ait tedavi öncesi ve sonrası örnekleme bölgeleri SK değerleri karşılaştırıldığında 0. günde her 2 grupta da  $\% 100$  olan SK değerlerinin 90. günde her iki grupta da  $\% 0$ 'a düştüğü görüldü. Gİ ve SK değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

Literatürde başlangıç periodontal tedavi sonrası Gİ ve SK değerlerinde anlamlı azalmaların olduğu pek çok çalışma vardır. Proye ve ark. (132) SRP'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 10 KP'li hastada 128 periodontal cebi değerlendirmişlerdir. SRP'yi takiben 4 haftada aldıkları ölçümlerde SK'nın  $\% 71$ 'den  $\% 27$ 'ye düştüğünü bildirmişlerdir. Marcaccini ve ark. (110), 27 KP'li hastada SRP'nin klinik parametreler üzerine olan etkilerini 3 ay boyunca değerlendirmiştir. SRP sonrası SK'nın  $\% 77$ 'den  $\% 14$ 'e düştüğünü bildirmişlerdir. Tüter ve ark. (172),  $SD>5$  mm ve ataşman kaybı olan KP'li hastalarda tedavi öncesi 1.82 olan Gİ değerinin, SRP sonrası 6. haftada 0.94'e azaldığını; 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında ise (171),  $SD>4$  mm olan KP'li hastalarda tedavi öncesi 2.00 olan Gİ değerinin, SRP sonrası 6. haftada 1.55'e azaldığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da SK ve Gİ değerleri literatüre uyumlu olarak başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Gİ ve SK'da görülen bu değişimler, başlangıç periodontal tedavi uygulanması nedeniyle dişeti iltihabının azalmasına ait beklenen bir durumdur (1).

SRP'ye destek olarak kullanılan lokal antimikrobiklerin incelendiği araştırmalarda da klinik olarak dişeti iltihabında oluşan değişimler değerlendirilmiştir. Visconti ve ark.(178), KP'ye sahip bireylerde başlangıç periodontal tedaviye destek olarak Periofilm® kullandıkları

çalışmalarında, çalışmamıza benzer SD'ye sahip bölgelerde, kanama indeksinin 16 hastada 2'den 1 değerine, 14 hastada 2'den 0 değerine, 39 hastada 1'den 0 değerine azaldığını ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Leiknes ve ark. (99),  $SD \geq 5$  mm olan ve SK (+) olan bölgelerde SRP'ye ek olarak %25'lik lokal metranidazol jel uygulamışlardır. Başlangıçta SRP ve SRP+metranidazol jel gruplarında %100 olan sondalamada kanama 3. ayda sırasıyla %61.9 ve %52.4'e düşmüştür. Bu düşüş başlangıç değerlerine göre grup içinde istatistiksel olarak anlamlı, gruplar arası karşılaştırmada ise anlamsız olarak tespit edilmiştir. Carvalho ve ark. (21), 26 KP'li hastanın  $SD \geq 5$  mm olan bölgelerine SRP'ye destek olarak subgingival klorheksidin çip yerleştirmişlerdir. SK değerleri, 3. ay sonunda SRP ve SRP+klorheksidin çip gruplarında sırasıyla % 100'den %35'e ve %96'dan %42'ye düştüğü gözlenmiştir. Her iki grupta elde edilen anlamlı azalma gruplar arası karşılaştırmada yeterli anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuçlar ve bizim benzer bulgularımız uygulanan periodontal tedaviyi takiben tüm gruplarda dişeti ve cep içerisindeki mevcut iltihabi durumun azaldığını ve dokunun iyileştiğini ortaya koymaktadır. Mekanik tedavi sonucu cep tabanı, cep epiteli ve dişeti bağ dokusundaki iltihabın ortadan kaldırılması, kan damarlarının yeniden organize olması ve iltihaplı dişeti bağ dokusunun büzülerek diş yüzeyine sıkı adaptasyonu ile Gİ ve SK'de azalma meydana geldiği düşünülmektedir. Gruplar arasında fark olmaması *gold standart* bir tedavi yöntemi olan başlangıç periodontal tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada, uygulanan tedavi metodlarının sonuçlarının incelenmesinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde standardizasyonu sağlamak amacıyla, SD 5-7 mm arasında olan bölgeler araştırma kapsamına alındı. Periodontal tedavi sonunda, hastanın kendi ağız hijyenini sağlayabileceği fizyolojik sınırlar içerisinde olan SD elde edilmesi amaçlanmaktadır. SD, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafeyi ifade eder. Çalışmamızda SD ölçümlerinde periodontal sonda ile birlikte geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda güvenilirliği ve diğer yöntemlere göre üstünlüğü belirlenen, rehber akrilik stentler kullanıldı (28). Bu ölçüm tekniği, cep içinde yapılan ölçümlerde, iltihap ve dişeti çekilmesinin ve periodontal sondanın uygulanım açısının yarattığı istenmeyen sonuçları giderebilmektedir (66). Ancak yine de sondanın kullanımı sırasında uygulanan kuvvete ve sondanın bağ dokusuna girebilmesine bağlı bir hata payı oluşabilmektedir (7). Çalışmamızda her hasta için özel olarak hazırlanan oklüzal stentler üzerinde oluklar açılarak ölçümlerin her defasında aynı noktalardan ve aynı sonda eğimi ile yapılması amaçlandı.

SRP öncesi SD miktarı tedavi sonrasında cep derinliği azalma miktarı ile ilgili bilgi verir. Derin ceplerde daha fazla SD azalması beklenirken, sığ ceplerde daha az SCD azalması beklenir. Yapılan çalışmalara göre SRP ile SD 1-3 mm olan bölgelerde 0.03-0.23 mm (30, 31, 115, 157),  $4 \leq SD \leq 6$  mm olan bölgelerde 0.71-1.56 mm (5, 9, 30, 31, 69, 71, 73, 82, 115, 139, 157) ve  $SD \geq 6$  mm olan bölgelerde 1.20-2.92 mm (9, 30, 31, 71, 73, 82, 115, 139, 157) arasında cep derinliğinde azalma beklenmektedir. Çalışmamızda tüm ağız SD değerinin SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $4.36 \pm 0.37$  mm'den,  $3.13 \pm 0.55$  mm'ye ve  $4.43 \pm 0.38$  mm'den  $3.39 \pm 0.23$  mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $1.24 \pm 0.39$  mm ve  $1.04 \pm 0.35$  mm SD azalması saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 5). Örnekleme bölgesi SD değerinin ise SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla;  $5.63 \pm 0.7$  mm'den  $3.43 \pm 0.77$  mm'ye ve  $5.84 \pm 0.61$  mm'den  $3.56 \pm 0.77$  mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla  $2.20 \pm 0.80$  mm ve  $2.28 \pm 0.68$  mm SD azalması saptandı. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi, elde edilen bulgular ilgili literature ile uyumludur.

Araştırmalarda, SD ile ilgili sonuç ve yorumlar ataşman kazancı ile birlikte değerlendirilmelidir, çünkü tedavi sonrasında elde edilen SD azalması dişeti kenarının seviye değişiminin yanında daha çok ataşman kazancına bağlı olarak ortaya çıkar. Ataşman seviyesindeki değişim, genellikle klinik veya rölatif değerlerle ölçülmektedir. Klinik ataşman seviyesi mine-sement birleşimi ile periodontal sondanın cep içine ulaştığı son nokta arasındaki mesafeyi ifade etmektedir. Ancak mine-sement sınırının rehber alındığı ataşman seviyesi ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşük bulunmuştur (28). Mine-sement sınırının çoğu zaman subgingival alandaki konumu yerinin kesin olarak belirlenmesini güçleştirir ve bazı dişlerin anatomisine bağlı olarak, özellikle arayüz ölçümlerinde periodontal sondanın dikey olarak yerleştirilmesini kısıtlayabilir. Bu nedenle çalışmamızda, ataşman seviyesi ölçümlerinin oklüzal stentler rehber alınarak, rölatif olarak hissedilen doku direnci, ataşman seviyesinin olduğu yer olarak ölçüldü. Stent kenarı, sabit referans noktası olarak kabul edilerek, bu nokta ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü ve kaydedildi. RAS'daki değişimler, ataşman kazancı veya kaybı olarak değerlendirildi. Literatürde SRP sonrası en fazla klinik ataşman kazancının en derin ceplerde görüldüğü (73, 82), SD 4-6 mm arasında

olan bölgelerde beklenen ortalama ataşman kazancının 0.23-0.82 mm arasında değiştiği (82) belirtilmiştir. SRP+Periofilm® uygulamasının klinik parametreler üzerindeki etkinliğini inceleyen araştırmalarda (178), ataşman kazancına ait veriler bildirilmemiştir. Çalışmamızda tüm ağız RAS değerinin SRP ve SRP+Periofilm® grubunda sırasıyla, 10.31±0.62 mm'den 9.1±0.57 mm'ye ve 9.77±1.56 mm'den 8.46±0.71 mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla 1.21±0.34 mm ve 1.3±1.34 mm ataşman kazancı elde edildi. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo 6). Örnekleme bölgesi RAS değerinin ise SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla; 10.89±1.4 mm'den 9.40±1.27 mm'ye ve 10.50±1.24 mm'den 8.79±1.49 mm'ye düştüğü gözlemlendi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında sırasıyla 1.49±0.84 mm ve 1.71±1.00 mm ataşman kazancı elde edildi. Her 2 grupta da meydana gelen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo 6). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Haffajee ve ark. (69), SRP'nin klinik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında SD ve klinik ataşman seviyesindeki (KAS) en önemli değişimin 3. ayda meydana geldiğini, sonraki dönemlerde daha az miktarda da olsa olumlu gelişmelerin devam ettiğini belirtmişlerdir. 3. ayda başlangıç  $SD<4$  mm olan bölgelerde cep derinliği ve ataşman seviyesinde SRP sonrasında anlamlı olmayan bir değişim,  $4\leq SD\leq 6$  mm olan bölgelerde cep derinliğinde anlamlı azalma ile anlamlı olmayan ataşman kazancı,  $SD\geq 6$  mm olan bölgelerde ise cep derinliğinde anlamlı azalma ile ataşman seviyesinde anlamlı kazanç olduğunu bildirmişlerdir. SRP'nin klinik etkilerinin, 6 hafta sonrasında değerlendirildiği bir çalışmada SD'nin 6.60 mm'den 6.29 mm'ye düştüğü, KAS'da 0.12 mm'lik kazanç sağlandığı ve bu değişimlerin anlamlı olduğunu bulan araştırmacı (172), SRP'nin klinik etkilerinin incelediği diğer bir çalışmada başlangıçta 4.18 mm olan cep derinliğinin ve 4.05 mm olan KAS'ın SRP sonrası 6. haftada sırasıyla 3.7 mm'ye ve 4.0 mm'ye düştüğü belirtilmiştir (171). Kinane ve ark. (87), SRP'yi takiben 3. ayda klinik parametreleri değerlendirdikleri çalışmalarında başlangıçta 6.1 mm olan SD'nin 4.05 mm'ye, 13.4 mm olan RAS'ın 11.8 mm'ye azaldığını ve bu azalmanın SD'de anlamlı RAS'ta ise anlamsız olduğunu belirtmişlerdir. Darby ve ark. (34) SD değerinin 5.9 mm'den 4.4 mm'ye azaldığını, ataşman seviyesinde ise 0.4 mm kazanç olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızın SRP bulguları ilgili literatürlerle uyum içersindedir.

Literatürde SRP+Periofilm® uygulamasının klinik parametreler üzerindeki etkinliğini inceleyen sadece 2 çalışma vardır. Visconti ve ark. (178) KP'li bireylerde,  $SD\geq 6$  mm olan

bölgelerde, SRP+Periofilm® uygulamasını takiben, 2. ayda SD'de 2.5 mm azalma rapor etmişler, ataşman seviyesi ile ilgili bilgi vermemişlerdir. Zallocco ve ark. (187) KP'li bireylerde, SD 4-6 mm olan bölgelerde, SRP+Periofilm® uygulamasını takiben 1. ayda SD'de 2 mm azalma bildirmişlerdir. Carvalho ve ark. (21) KP'li 26 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada SRP'ye destek olarak hastalara subgingival klorheksidin jel uygulamışlardır. SRP grubunda başlangıçta 5.6 mm olan SD, 6. haftada 4.4 mm, 3. ayda 4.5 mm, 6. ayda 4.6 mm, 9. ayda 4.5 mm ve SRP+klorheksidin jel grubunda başlangıçta 5.9 mm olan SD, 6. haftada 4.6 mm, 3. ayda 4.8 mm, 6. ayda 4.7 mm ve 9. ayda 4.7 mm olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Azmak ve ark. (4) benzer şekilde SRP'ye destek olarak kullanılan klorheksidin çip'in etkinliğini değerlendirmişlerdir. Başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı SD ve KAS değişimi tespit etmelerine rağmen, gruplar arasında herhangi bir üstünlük saptanmamıştır.

Çalışmamızda, SD azalması ve ataşman kazancı açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Her iki tedavi grubunda da SD'de azalma ve ataşman kazancı meydana gelmesi mekanik tedavi ile bu bölgelerdeki iltihabın ortadan kaldırılması ve bağ dokusunun diş yüzeyine sıkı adaptasyonu ile ilişkilendirilebilir. Bu iyileşme paterni periodontal sondanın cep içerisinde apikale doğru hareketine izin vermemiştir. SD azalması ve ataşman kazancı açısından elde edilen sonuçlar periodontal hastalıkların tedavisinde mekanik periodontal tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Periodontal tedavi sonrası dişeti kenarında görülen konum değişikliğinin, dokudaki iltihabın azalmasıyla veya cep derinliği değerlerinde görülen azalmayla ilgili olduğu belirtilmektedir (5, 6). Başlangıç periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda SD ve RAS değerleri ölçülürken, bu çalışmalarda genellikle RDKS tespit edilmemiştir (4, 23, 110, 171, 172, 173). Bu nedenle çalışmamızın RDKS sonuçlarını ilgili literatürler ile karşılaştırmak mümkün değildir.

Çalışmamızda, tedavi sonrası örnekleme bölgesi RDKS değerleri, tedavi öncesi değerlere göre her iki grupta da anlamlı bir değişim gösterirken, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tek başına diş ve kök yüzeylerinde uygulanan mekanik tedavinin,

dişetindeki iltihabın azalması sonucu meydana gelen büzölmeye bağlı olarak RDKS değerlerinde değişim sağladığı ve SRP'nin Periofilm® ile desteklenmesinin dişeti kenarındaki konum değişikliğini etkilemediği sonucuna varılabilir.

Periodontal hastalıklar, periodontal dokulardaki kollajen lifler ve ESM elemanlarının yıkımı ile karakterize hastalıklardır. KP'de görölen periodontal yıkım ya direkt olarak patojen mikroorganizmaların lizozomal enzimleri ve endotoksinleri tarafından ya da indirekt olarak, konak savunma hücrelerinden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından gerçekleşir. Uyarı sonucu salgılanan biyolojik mediatörler öncelikle ortamda bulunan MMP'lerin aktivasyonunu sonra da üretilip ortamda ki oranlarının arttırılması ile periodontal dokuların indirekt yıkımını başlatırlar. Aktif MMP'ler ve inhibitörlerinin arasındaki dengenin bozulması sonucunda periodonsiyumda kollajen yapıda olan ESM'nin patolojik olarak yıkımına neden olur. Bu nedenle hastalık aktivitesinin artmasıyla beraber ortamdaki kollajenolitik aktiviteleri artan MMP'ler periodontal dokuların yıkımında etkin bir rol üstlenirler (87, 109, 174). MMP-8 periodontal dokuların yıkımında rol oynayan başlıca proteinalardan biridir ve konsantrasyonu, iltihapla ilişkilendirilen, periodontal hastalıklarda meydana gelen doku yıkımının göstergesi olabileceği ileri sürölen biyokimyasal parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (23, 68, 108). TIMP-1 ise MMP aktivitesini modöle eden bir enzimdir. TIMP-1'in artan seviyeleri iyileşme etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (171).

Çalışmamızda MMP-8 konsantrasyon değerinin SRP grubunda 0. günde  $31.56 \pm 28.24$   $\mu\text{g/ml}$ 'den, 90. günde  $15.80 \pm 0.31$   $\mu\text{g/ml}$ 'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $32.29 \pm 29.41$   $\mu\text{g/ml}$  değerinden  $16.95 \pm 9.44$   $\mu\text{g/ml}$ 'ye düştüğü gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 9). MMP-8 total miktar değeri SRP grubunda 0.günde  $7.54 \pm 4.89$   $\mu\text{g}$  iken, 90.günde  $2.77 \pm 1.67$   $\mu\text{g}$ 'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $9.71 \pm 8.01$   $\mu\text{g}$  değerinden  $2.75 \pm 1.84$   $\mu\text{g}$ 'a düştüğü gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ )(Tablo 9). TIMP-1 konsantrasyon değerinin SRP grubunda 0. günde  $14.49 \pm 6.02$   $\mu\text{g/ml}$ 'den, 90. günde  $50.45 \pm 25.26$   $\mu\text{g/ml}$ 'ye, SRP+Periofilm® grubunda  $22.45 \pm 9.11$   $\mu\text{g/ml}$  değerinden  $45.50 \pm 21.74$   $\mu\text{g/ml}$ 'ye çıktığı gözlendi. Her 2 grupta da meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 10). TIMP-1 total miktar değerinin SRP grubunda 0.günde  $4.92 \pm 1.88$   $\mu\text{g}$  iken, 90.günde  $22.78 \pm 13.56$   $\mu\text{g}$ 'a, SRP+Periofilm® grubunda  $6.43 \pm 3.15$   $\mu\text{g}$  değerinden

23.95±18.52 µg'a çıktığı gözlemlendi. Her 2 grupta da meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p<0.001) (Tablo 10). Gruplar arası karşılaştırmada ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 10).

Literatür incelendiğinde SRP'nin MMP-8 ve TIMP-1 üzerine olan etkilerini inceleyen pek çok çalışma bulunmuştur. Kinane ve ark. (87) başlangıç periodontal tedavi öncesinde ve 3 aylık idame tedavisi sonrasında MMP-8 konsantrasyonlarını sırasıyla 54.1±34.6 ng/µl ve 29.5±22.1 ng/µl olarak saptamıştır. Çalışmamızın bulguları, benzer olarak SRP'nin MMP-8 üzerindeki kısa dönem etkinliğini (3 ay) inceleyen bu çalışma ile uyumludur. Chen ve ark. (22) SRP'nin MMP-8 üzerine olan etkilerini 2 haftalık kısa dönemde değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre MMP-8 konsantrasyon ve total miktar değerleri tedavi öncesi ve sonrasında sırasıyla 47.9 ng/µl'den 16.5 ng/µl'ye ve 19.6 ng/site'dan 2.2 ng/site'a düştüğü belirtilmiştir. Kiili ve ark. (85) SRP'nin MMP-8 üzerine olan etkilerini *western immunoblotting* yöntemi ile değerlendirmiştir. MMP-8'in tedavi öncesi ve sonrası değerleri incelendiğinde çalışmamıza paralel olarak anlamlı azalma gösterdiğini saptamıştır. SRP sonrası 30. günde değerlendirme yapan başka bir çalışmada MMP-8 miktarının 7.8 ng/ml'den 2.6 ng/ml'ye azaldığı belirtilmiştir (42). Marcaccini ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında KP'li hastalarda 3 aylık takip sonucu SRP'nin MMP-8 ve TIMP-1 üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuçlarında göre MMP-8'in başlangıca göre anlamlı olarak azaldığı ve TIMP-1'in anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Tüter ve ark. (171) başlangıç periodontal tedavinin etkilerini inceledikleri çalışmalarında tedavi öncesinde 29.0 ng/µl olan TIMP-1 değerinin tedavi sonunda anlamlı bir şekilde 51.3 ng/µl'ye yükseldiğini saptamıştır. Çalışmamızda 0. gündeki TIMP-1 konsantrasyonları literatürde bildirilen KP'li bireylerdeki TIMP-1 konsantrasyonları ile uyumluluk gösterdi (23). 90. günde TIMP-1 konsantrasyonları SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında literatürle uyumlu olarak başlangıca göre istatistiksel anlamlı artış gösterdi (23, 131).

Literatür değerlendirildiğinde SRP+Periofilm® uygulamasının MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyonu üzerindeki etkinliğini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. SRP'ye destek olarak kullanılan diğer antimikrobiyal ajanlarla yapılmış çalışmaların sonuçları, kullanılan materyalin etken maddesine göre bazı çalışmalarda ek katkı sağlarken (23, 173), bazı çalışmalarda ilave katkı saptanmamıştır (4).

MMP-8 konsantrasyonunun ve total miktarının başlangıca göre anlamlı olarak azalması, her iki grupta da temel işlem olarak uygulanan SRP'nin, iltihabın ortadan kalkması ile damar geçirgenliğini ve iltihabi hücrelerin sayısını azalttığına, doku yıkımını baskılayarak ve mikroorganizmaları ortamdaki uzaklaştırarak doku iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülebilir. TIMP-1 konsantrasyonlarındaki artış ise MMP konsantrasyonlarındaki azalma ve MMP'lerin serbest TIMP'lere bağlanması ile ilişkilendirilebilir. Ancak Periofilm®'in klinik ve biyokimyasal bulgulara ek bir katkısı saptanmadı.

Günümüzde periodontal hastalığın, biofilm içinde yer alan mikroorganizmalardan kaynaklandığı bilinmektedir. Bulgular her bir periodontal hastalığın spesifik tip mikroorganizmalar tarafından meydana getirildiğini ve her bir periodontal hastalığın mikrobiyal florasının farklı olduğunu göstermektedir (81). Periodontal açıdan sağlıklı bölgelere ait florada, gram (+) fakültatif türlerin baskın olduğunu ve hastalık belirtilerinin başlaması ile birlikte floranın gram (-) anaerob türlere doğru bir kayış gösterdiği ortaya konmuştur (2, 3, 69, 102, 114, 121, 149, 177). Periodontal doku harabiyeti ile karakterize olan kronik periodontitise ait mikrobiyal flora kompleks bir yapıya sahiptir ve gram (-) zorunlu anaerob türleri baskındır (35, 138). Periodontal hastalıkların vazgeçilmez tedavi basamağı olan başlangıç periodontal tedavi her zaman için ilk temel tedavi basamağıdır. Literatürde başlangıç periodontal tedavinin antimikrobiyal ajanlarla lokal veya sistemik olarak desteklendiği bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların temelinde antimikrobiyallerin monoterapi seçeneği olmadığı, ancak SRP ile birlikte kullanıldığında başarılı olunabileceği belirtilmiştir. SRP'ye destek olarak kullanılacak antimikrobiyal ajan seçiminde etken mikroorganizma türleri ve ortamın özellikleri, seçilmesi gereken antimikrobiyal ajan hakkında araştırmacılara ışık tutmaktadır.

Penisilinler periodontolojide sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (147). Yapılan çalışmalarda penisilinlerin *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* dışındaki (147) bir çok periodontal patojene karşı etkili oldukları belirtilmiştir (179, 180). Layton ve ark. (97), penisilinlerin kana penetre olabildikleri kadar DOS'a da penetre olabildiklerini belirtmiştir. Ancak Valves 1982 (175), Kinder'de 1986 (89) yılında yaptıkları çalışmalarında SRP'ye

destek olarak sistemik penisilin, amoksisilin ve ampisilin kullanımının çok az avantaj sağladığını ve bunun nedeninin penisiline dirençli mikroorganizmaların bir çoğunun beta-laktamaz salgılamaları olarak açıklamışlardır. Kinder ve ark. (89) 42 periodontitis hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, penisiline karşı gelişen direnç ve beta-laktamaz varlığını incelemişlerdir. Penisilin uygulanan hastalarda % 3.8 oranında penisiline karşı direnç gelişirken, penisilin uygulanmayan hastaların % 1.7'sinde direnç bulunmuştur. Direnç gösteren bakteri türlerinin *Bacteriodes*, *Veilonella*, *Eikenella*, *Capnocytophage* ve *Haemophilus* olduğu, penisilin uygulanan bölgede % 76, uygulanmayan bölgede ise % 48 beta-laktamaz üretimi tespit etmişlerdir. Walker ve ark (181), 52 periodontitisli hastanın 406 adet bölgesini beta-laktamaz üretimi açısından takip etmişlerdir. Hastaların % 60'ından fazlası ve örnekleme bölgelerinin % 24'ü beta-laktamaz aktivitesi göstermiştir. Beta-laktamaz aktivitesinin, cep derinliği miktarı ile doğru orantılı olarak arttığı; 7 mm'lik ceplerin %50'sinde beta-laktamaz üretimi (+) iken, 3 mm'lik ceplerin % 13'ünde beta-laktamaz üretimi (+) bulunmuştur (181). Beta-laktamaz salgılayan mikroorganizmalar, subgingival floranın küçük bir yüzdesini oluşturmalarına rağmen bu küçük yüzdeli mikroorganizma topluluğu, DOS'ta beta-laktamaz salgıladıkları zaman, kullanılan antimikrobiyal ajanın etkinliğini ortadan kaldırarak normal şartlarda penisilin'in etki edebileceği diğer subgingival mikroorganizmaları da korumaktadırlar (89). Bu nedenle derin ceplerde çok rastlanılan beta-laktamaz aktivitesi SRP'ye destek olarak uygulanan penisilin amoksisilin ve ampisilin'in sadece kısmi olarak başarılı veya etkisiz olmasına neden olmakta (181), dolayısıyla penisilin türevi ilaçların beta-laktamaza karşı dirençli olabilmeleri için, beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine kullanılarak etkinliklerinin artırılması beklenmektedir. Sıklıkla kullanılan beta-laktamaz inhibitörleri klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır (89).

Çalışmamızda kullandığımız Periofilm<sup>®</sup>, sodyum piperasilin etken maddeli, penisilin türevi ve beta-laktamaz inhibitörü içermeyen bir lokal antimikrobiyal ajandır. Çalışmamızda tüm klinik ve biyokimyasal bulgular bir arada değerlendirildiğinde Periofilm<sup>®</sup>'in SRP'ye herhangi bir ek katkısı saptanmamıştır. Periofilm<sup>®</sup> ile ilgili literatürler değerlendirildiğinde Periofilm<sup>®</sup> kullanılımasının klinik parametreleri olumlu olarak etkilediği saptanmıştır. Ancak bu literatürlerde tek başına SRP uygulamasını içeren kontrol grubu yoktur. Bu nedenle bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçların periodontal tedavinin temel basamağı SRP'nin etkisi ile ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışma, periodontal hastalıklarda başlangıç periodontal tedavi ve başlangıç periodontal tedavinin Periofilm® ile desteklenmesinde MMP-8 ve TIMP-1 enziminde meydana gelebilecek değişiklikleri DOS'ta araştıran ve klinik sonuçlarla birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda Periofilm®'in klinik ve biyokimyasal parametrelere herhangi bir ek katkısı saptanmamıştır, ancak periodontal hastalıklarda mekanik tedaviye destek olarak Periofilm® kullanımının yerinin net olarak belirlenebilmesi için, çeşitli hastalık gruplarında, farklı zaman dilimlerinde, farklı doz ve sürelerdeki etkisinin, çeşitli ilaç kombinasyonları ile birlikte incelendiği uzun dönem araştırmalara gereksinim vardır. Çalışmamız, konu ile ilgili gelecek araştırmalar için öncü niteliğindedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Adriaens PA, Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol* 2000, 36: 121-145, 2004.
2. Africa CW, Parker JR, Reddy J. A study of the cultivable flora of subgingival plaque of patients with severe periodontitis. *J Dent Assoc S Afr*, 40 (1): 11-14, 1985.
3. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4 (1): 1-6, 1999.
4. Azmak N, Atilla G, Luoto H, Sorsa T. The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, 73 (6): 608-615, 2002.
5. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8 (1): 57-72, 1981.
6. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 11 (1): 63-76, 1984.
7. Barrington EP, Nevins M. Diagnosing periodontal diseases. *J Am Dent Assoc*, 121 (4): 460-464, 1990.
8. Bass CC. An effective method of personal oral hygiene. *J LA State Med Soc*, 106 (3):100-112, 1954.
9. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: The challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10 (4): 458-476, 1999.
10. Beklen A, Tüter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartiala T, Konttinen YT. Gingival tissue and crevicular fluid co-operation in adult periodontitis. *J Dent Res*. 85 (1): 59-63, 2006.
11. Bilia AR, Taglioli V, Mazzi G. Development and in vitro evaluation of a new filmy local drug delivery system for periodontitis. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2001. In press.
12. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 64 (5 Suppl): 474-484, 1993.
13. Black GV. Diseases of the periodontal ligament in text. In: Litch WF, editor. *The American System of Dentistry*. Philadelphia: Lea Brothers, 1986.

14. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol*, 76 (8): 1227-1236, 2005.
15. Brill N, Krasse B. The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol Scand*, 16: 233-245, 1958.
16. Britt MR, Pohlod DJ. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J Periodontol* 57 (2): 104–107, 1986.
17. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol*, 73 (1): 103-109, 2002.
18. Buduneli N, Kütükçüler N, Aksu G, Atilla G. Evaluation of transforming growth factor-beta 1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients. *J Periodontol*, 72 (4): 526-531, 2001.
19. Caffesse RG, Mota LF, Morrison EC. The rationale for periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9: 7-13, 1995.
20. Capuano A, Visconti PC, Chiavacci R. Controlled clinic study of the local use of slow release piperacillin in infections of the oral cavity. *Doctor Os*. 16 (5):1, 2005.
21. Carvalho J, Novak MJ, Mota LF. Evaluation of the effect of subgingival placement of chlorhexidine chips as an adjunct to scaling and root planing. *J Periodontol*, 78 (6): 997-1001, 2007.
22. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mäntylä P, Rönkä H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 27 (5): 366-369, 2000.
23. Choi DH, Moon IS, Choi BK, Paik JW, Kim YS, Choi SH, Kim CK. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8 and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 39 (1); 20-26, 2004.
24. Ciancio SG. Nonsurgical chemical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 9: 27-37, 1995.
25. Ciancio SG. Systemic medications: Clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol*, 29 (suppl 2): 17-21, 2002.

26. Cimasoni G, Giannopoulou C. Can crevicular fluid component analysis assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown? In: *Periodontology today*. Ed: Guggenheim B, Basel, Karger, 260-270, 1988.
27. Cimasoni G. Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*, 12: 1-152, 1983.
28. Clark DC, Chin Quee T, Bergeron MJ, Chan ECS, Lautar-Lemay C, de Gruchy K. Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J Periodontol*, 58: 115-118, 1987.
29. Clarkson JE, Amaechi BT, Ngo H, Bonetti D. Recall, reassessment and monitoring. *Monogr Oral Sci*. 21:188-98, 2009.
30. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy. An evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 29 (suppl 2): 6-16, 2002.
31. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy. *Ann Periodontol*, 1 (1): 443-490, 1996.
32. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 15 (10): 628-632, 1988.
33. Dahlén G, Lindhe J, Sato K, Hanamura H, Okamoto H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19 (10): 802-809, 1992.
34. Darby IB, Mooney J, Kinane DF. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 28 (8): 796-805, 2001.
35. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14: 12-32, 1997.
36. De Carlo AA Jr, Windsor LJ, Bodden MK, Harber GJ, Birkedal-Hansen B, Birkedal-Hansen H. Activation and novel processing of matrix metalloproteinases by a thiol-proteinase from the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*. 76 (6): 1260-1270, 1997.
37. Dirikan Ş. Agresif periodontitisli bireylerde nötrofil fonksiyonları ve mikrobiyolojik incelemelerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin araştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2002. (Danışman: Prof. Dr. B. Kuru)

38. Doungudomdacha S, Rawlinson A, Walsh TF, Douglas CWI. Effect of non surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites. *J Clin Periodontol*, 28 (5): 437-445, 2001.
39. Ebersole JL, Taubman MA, Smith DJ, Haffajee AD. Effect of subgingival scaling on systemic antibody responses to oral microorganisms. *Infect Immun* 48 (2): 534-539, 1985.
40. Feres M, Haffajee AD, Goncalves C, Allard KA, Som S, Smith C, Goodson JM, Socransky SS. Systemic doxycycline in the treatment of periodontal infections (I). Effect on the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 26 (12): 775-783, 1999.
41. Figueredo CM, Gustafsson A. Increased amounts of laminin in GCF from untreated patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27 (5): 313-318, 2000.
42. Figueredo CM, Areas A, Miranda LA, Fischer RG, Gustafsson A. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 31 (8): 615-619, 2004.
43. Finkelman F, Morris S, Orekhova T, Sehy D. The in vivo cytokine capture assay for measurement of cytokine production in the mouse. *Curr Protoc Immunol*, Chapter 6: Unit 6.28, 2003.
44. Fullmer HM, Gibson W. Collagenolytic activity in gingivae of man. *Nature*. 12: 209 (5024): 728-729, 1966.
45. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, Adams DF, Bandt C, Beiswanger B, Bogle G, Donly K, Hallmon WW, Hancock EB, Hanes P, Hawley CE, Kiger R, Killoy W, Mellonig JT, Polson A, Raab FJ, Ryder M, Stoller NH, Wang HL, Wolinsky LE, Evans GH, Harrold CQ, Arnold RM, Southard GL. Two multi-center studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol*, 70 (5): 490-503, 1999.
46. Genco RJ. Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases. *J Periodontol*, 52 (9): 545-558, 1981.
47. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*, 63 (4 Suppl): 338-355, 1992.

48. Giannopoulou C, Andersen E, Demeurisse C, Cimasoni G. Neutrophil elastase and its inhibitors in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Dent Res*, 71 (2): 359-363, 1992.
49. Golub LM, Goodson JM, Lee HM, Vidal AM, Mc Namara TF, Ramamurthy NS. Tetracycline inhibit tissue collagenases. Effects of ingested low-dose and local delivery systems. *J Periodontol*, 56 (11 suppl): 93-97, 1985.
50. Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, Leung M, McNamara TF. Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodont Res*, 25 (6): 321-330, 1990.
51. Golub LM, Suomalainen K, Sorsa T. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. *Curr Opin Dent*, 2: 80-90, 1992.
52. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res*, 46 (8): 310-319, 1997.
53. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Konttinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*, 22 (2): 100-109, 1995.
54. Goodson JM, Hogan PE, Dunham SL. Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, 56 (11 Suppl): 81-87, 1985.
55. Goodson JM, Tanner A. Antibiotic resistance of the subgingival microbiota following local tetracycline therapy. *Oral Microbiol Immunol*, 7: 113-117, 1992.
56. Goodson JM, Offenbacher S, Farr DH, Hogan PE. Periodontal disease treatment by local drug delivery. *J Periodontol*, 56 (5): 265-72, 1985.
57. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 5: 142-168, 1994.
58. Goodson JM. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res*, 68: 1625-1632, 1989.
59. Greenstein G, Polson A. The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review. *J Periodontol*, 69 (5): 507-520, 1998.

60. Greenstein G. Clinical significance of bacterial resistance tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol*, 66 (11): 925–932, 1995.
61. Greenstein G. Periodontal response to mechanical non-surgical therapy. *J Periodontol*, 63 (2): 118-130, 1992.
62. Greenstein G.: The role of metronidazole in the treatment of periodontal disease. *J. Periodontol*, 64 (1): 1-15, 1993.
63. Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J, Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *J Clin Periodontol*, 27 (12): 910-917, 2000.
64. Griffiths GS, Wilton JM, Curtis MA. Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Arch Oral Biol*, 37 (7): 559-564, 1992.
65. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000, 31: 32-42, 2003.
66. Grossi SG, Zambón JJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*, 65: 260-267, 1994.
67. Haake SK, Nisenguard RJ, Newman MG, Myasaki KT. Microbial interaction with the host in periodontal diseases: Ed: Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A Jr, *Clinical Periodontology*. 9th ed., pp 132, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2002.
68. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty JP, Kinane DF. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol*, 22 (7): 505-509, 1995.
69. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 24 (10): 767-776, 1997.
70. Haffajee AD, Thompson M, Torresyap G, Guerrero D, Socransky SS. Efficacy of manual and powered toothbrushes (I). Effect on clinical parameters. *J Clin Periodontol*, 28 (10): 937-946, 2001.
71. Hämmerle CH, Joss A, Lang NP. Short term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 18 (4): 233-239, 1991.

72. Higashi K, Matsushita M, Morisaki K, Hayashi S, Mayumi T. Local drug delivery systems for the treatment of periodontal disease. *J Pharmacobiodyn*, 14 (2): 72-81, 1991.
73. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol*, 52 (11): 655-662, 1981.
74. Holopainen JM, Moilanen JA, Sorsa T, Kivelä-Rajamäki M, Tervahartiala T, Vesaluoma MH, Tervo TM. Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44 (6): 2550-6, 2003.
75. Ingman T, Sorsa T, Lindy O, Koski H, Konttinen YT. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 21 (1): 26-31, 1994.
76. Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K, Halinen S, Lindy O, Lauhio A, Saari H, Konttinen YT, Golub LM. Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. *J Periodontol*, 64 (2): 82-88, 1993.
77. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 23 (12): 1127-1132, 1996.
78. Ishikawa I, Baehni P. Nonsurgical periodontal therapy-where do we stand now? *Periodontol 2000*, 36: 9-13, 2004.
79. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, Gunsolley JC, Killoy WJ, Lowenguth RA, Magnusson NI, Offenbacher S, Palcanis KG, Proskin HM, Finkelman RD, Flashner M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol*, 69 (9): 989-997, 1998.
80. Jolkovsky D.L., Ciancio S.G.: Chemotherapeutic agents in the treatment of periodontal disease. in: *Clinical Periodontology*, Newman M.G., Takei H.H., Carranza F.A. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, 2002.

81. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 13 (10): 944- 949, 1986.
82. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE Jr. Evaluation of four modalities of periodontal therapy mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol*, 59 (12): 783-793, 1988.
83. Katsanoulas T, Renea I, Attström R. The effect of supragingival plaque control on the composition of the subgingival flora in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 19 (10): 760-765, 1992.
84. Kido J, Nakamura T, Asahara Y, Sawa T, Kohri K, Nagata T. Osteopontin in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 36 (5): 328-333, 2001.
85. Kiili M, Cox SW, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM, Salo T, Sorsa T. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol*, 29 (3): 224-232, 2002.
86. Kinane DF. Regulators of tissue destruction and homeostasis aids in periodontology. *Periodontol 2000*, 24: 215-225, 2000.
87. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, Mäntylä P. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res*. 38 (4): 400-404, 2003.
88. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 25: 8-20, 2001.
89. Kinder SA, Holt SC, Kornman KS. Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis. *J Clin Microbiol*, 23 (6): 1127-1133, 1986.
90. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*,14: 33-53, 1997.
91. Kubota T, Matsuki Y, Nomura T, Hara K. In situ hybridization study on tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) mRNA-expressing cells in human inflamed gingival tissue. *J Periodont Res*, 32 (5): 467-472, 1997.
92. Kumar MS, Vamsi G, Sripriya R, Sehgal PK. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J Periodontol*, 77 (11): 1803-8, 2006.

93. Kuru L, Toprakseven RE. Dişeti oluşu sıvısında son gelişmeler. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 27: 31-43, 2003.
94. Kuru L, Yılmaz S, Kuru B, Köse KN, Noyan U. Expression of growth factors in the gingival crevice fluid of patients with phenytoin-induced gingival enlargement. Arch Oral Biol, 49 (11): 945-950, 2004.
95. Kuyyakanond T, Quesnel LB. The mechanism of action of chlorhexidine. FEMS Microbiol Lett, 15: 79 (1-3): 211-215, 1992.
96. Lamster IB, Oshrain RL, Fiorello LA, Celenti RS, Gordon JM. A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol, 15 (6): 347-352, 1988.
97. Layton JM, Walker CB, Pappas JD. Gingival fluid level of amoxicillin and its MIC's for periodontal bacteria. J Dent Res, 62 (spec. issue): 290, 1983.
98. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. J Periodontal Res, 30 (1): 23-33, 1995.
99. Leiknes T, Leknes KN, Bøe OE, Skavland RJ, Lie T. Topical use of a metronidazole gel in the treatment of sites with symptoms of recurring chronic inflammation. J Periodontol, 78 (8): 1538-44, 2007.
100. Loesche WJ, Giardano JR, Huojel P, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. J Clin Periodontol, 19 (2): 103-112, 1992.
101. Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Bacteroides forsythus. Journal of Clinical Microbiology, 30 (2): 427-433, 1992.
102. Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. J Periodontol. 56 (8): 447-456, 1985.
103. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. Periodontol 2000, 9: 14-22, 1995.
104. Løe H, Holm-Pedersen P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingival. Periodontics, 149: 171-7, 1965.

105. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*, 21: 533-51, 1963.
106. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol*, 11 (3): 193-207, 1984.
107. Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*, 70 (11): 1292-302, 1999.
108. Mäntylä P, Mathias S, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodont Res*, 38 (4): 436-439, 2003.
109. Mäntylä P, Stenman M, Kinane D, Salo T, Suomalainen K, Tikanoja S, Sorsa T. Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test. *J Periodontal Res*, 41 (6): 503-512, 2006.
110. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, de Sousa TS, Taba M Jr, Teofilo JM, Jacob-Ferreira AL, Tanus-Santos JE, Novaes AB Jr, Gerlach RF. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 37 (2): 180-90, 2010.
111. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*, 3: 39-63, 1993.
112. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol*, 86 (4): 449-453, 1986
113. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, 62 (12): 761-774, 1991.
114. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5: 66-77, 1994.
115. Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW. Short-term effects of initial, non surgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7 (3): 199-211, 1980.
116. Mousques T, Listgarten MA, Philips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microbial flora. *J Periodont Res*, 15 (2): 144-151,

- 1980.
117. Muller HP, Lange DE, Muller RF. Failure of adjunctive minocycline-HCl to eliminate oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol*, 20 (7): 498–504, 1993.
118. Novak MJ, Novak KF. 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, 2006.
119. Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. Carranza FA *Clinical Periodontology*. 10. Basım, s: 100-109, W.B. Saunders Co., USA, 2009.
120. Noyan Ü, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 24 (3): 158-165, 1997.
121. O'Conner BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol*, 61 (4): 228-233, 1990.
122. Offenbacher S. Periodontal disease: Pathogenesis. *J Per Annals*, 11: 821-878, 1996.
123. Oosterwaal PJ, Mikx FH, Renggli HH. Clearance of a topically applied fluorescein gel from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 17 (9): 613–615, 1990.
124. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 14: 9-11, 1997.
125. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönkä H, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res*, 79 (1): 77-84, 2000.
126. Paquette DW, Williams R: Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 24: 239-252, 2000.
127. Pashley DH. A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J Periodontal Res*, 11 (2): 121-34, 1976.
128. Passoja A, Ylipalosaari M, Tervonen T, Raunio T, Knuutila M. Matrix metalloproteinase-8 concentration in shallow crevices associated with the extent of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 35 (12): 1027-1031, 2008.
129. Pitcher G, Newman H, Strahan J. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinses and direct irrigation. *J Clin Periodontol* 7: 300–308, 1980.

130. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 26 (4): 161–263, 1999.
131. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldívar M, Puente J, Martínez B, Gamonal J. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontol Res*, 40 (3): 199-207, 2005.
132. Proye M, Caton J, Polson A. Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, 53 (5): 296-301, 1982.
133. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardizes the outcome of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 28 (6): 499-507, 2001.
134. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *J Clin Periodontol*, 33 (1): 49-52, 2006.
135. Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000*, 10: 139-159, 1996
136. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14:144-157, 1997.
137. Reynolds JJ, Hembry RM, Meikle MC. Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors. *Adv Dent Res*, 8 (2): 312-319, 1994.
138. Rifkin BR, Vernillo AT, Golub LM. Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically modified analogs. *J Periodontol*, 64 (8 Suppl): 819-827, 1993.
139. Ringsdorf WM, Cheraskin WM. Medical complications from ascorbic acid: a review and interpretation (part I). *J Holistic Med*, 6 (1): 49-63, 1984.
140. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun*, 67 (5): 2319-2326, 1999.

141. Rølla G, Løe H, Rindom Schiott C. The affinity of chlorhexidine for hydroxyapatite and salivary mucins. *J Periodontal Res*, 5: 90-95, 1970.
142. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000*, 24: 226-238, 2000.
143. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*, 3: 85-96, 1996.
144. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol*, 61 (9): 579-584, 1990.
145. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta Odontol Scand*, 22: 121-135, 1964.
146. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontal Res*, 11 (1): 19-24, 1976.
147. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, 17 (7 ( Pt 2)): 479-493, 1990.
148. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res*, 37 (5): 389-398, 2002.
149. Socransky SS, Haffajee AD. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000*, 5: 7-25, 1994.
150. Socransky SS, Haffajee AD. Effect of therapy on periodontal infections. *J Periodontol*, 64 (8 Suppl): 754-759, 1993.
151. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, Kinane DF, Salo T, Golub LM, Teronen O, Tikanoja S. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 30; 878: 130-140, 1999.
152. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*, 10 (6): 311-318, 2004.
153. Sorsa T, Uitto VJ, Suomalainen K, Vauhkonen M, Lindy S. Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res*, 23 (6): 386-393, 1988.

154. Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, Smart GJ, Palmer M, Flashner M, Newman HN. Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Periodontol*, 68 (1): 32-38, 1997.
155. Söder B, Airila Månsson S, Söder PO, Kari K, Meurman J. Levels of matrix metalloproteinases-8 and -9 with simultaneous presence of periodontal pathogens in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. *J Periodontal Res*, 41 (5): 411-417, 2006.
156. Spijkervet FK, van Saene JJ, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Fidler V. Chlorhexidine inactivation by saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 69 (4): 444-9, 1990.
157. Stambaugh RV, Dragoo M, Smith DM, Carasali L. The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1 (5): 30-41, 1981.
158. Stelzel M, Flores-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 27 (6): 447-452, 2000.
159. Stoller NH, Johnson LR, Trapnel S, Harrold CQ, Garrett S. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol*, 69 (10): 1085–1091, 1998.
160. Stoltze K, Stellfeld M. Systemic absorption of metronidazole after application of a metronidazole 25% dental gel. *J Clin Periodontol*, 19 (9 pt 2): 693–697, 1992.
161. Stoltze K. Elimination of elyzol 25% dental gel matrix from periodontal pockets. *J Clin Periodontol*, 22 (3): 185–187, 1995.
162. Sueda T, Bang J, Cimasoni G. Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res*, 48 (1): 159, 1969.
163. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteriodes forsythus*, *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*, 70 (6): 574-580, 1999.
164. Tanaka K, Kato N, Watanabe K. In vitro activity of an evernimicin derivative, SCH27899, against anaerobic bacteria and *Propionibacterium acnes*. *J of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 (3), 465-469, 2000.
165. Taner A, Maiden MFJ, Macuch PJ, Murray LL, Kent Jr RL. Microbiota of health, gingivitis and initial periodontitis. *J Clin Periodontol*, 25 (2): 85-98, 1998.

166. Teles RP, Bogren A, Patel M, Wennstrom JL, Socransky SS, Haffajee AD. A three-year prospective study of adult subjects with gingivitis II: microbiological parameters. *J Clin Periodontol*, 34 (1): 7-17, 2007.
167. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Konttinen YT, Sorsa T. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res*, 79 (12): 1969-77, 2000.
168. Tonetti MS, Freiburghaus K, Lang NP, Bickel M. Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodontal Res*, 28 (6 Pt 2): 511-3, 1993.
169. Tonetti MS. Topical use of antibiotics in periodontal pockets. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, ed. *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*. Berlin: Quintessence, 78-109, 1997.
170. Türkoğlu O, Emingil G, Kütükçüler N, Atilla G. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80 (6): 969-76, 2009.
171. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Yücel A, Ayhan E, Karaduman B, Ozcan G. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol*, 32 (9): 1011-5, 2005.
172. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 72 (7): 883-8, 2001.
173. Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U, Pinar S, Aykan T. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 81 (8): 1132-9, 2010.
174. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, 31: 77-104, 2003.
175. Valdes MV, Lobbins PM, Slots J. Beta-lactamase producing bacterian in the human oral cavity. *J Oral Pathol*, 11 (1): 58-63, 1982.

176. Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive. *Cytokine Growth Factor Rev*, 17 (4): 217-23, 2006.
177. Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol 2000*, 10: 45-78, 1996.
178. Visconti PC, Capuano A, Parrini S. Local antibiotic therapy with sodium piperacillin. *Dental Cadmos*, 04: 73-81, 2003.
179. Walker CB, Gordon JM, Socransky SS. Antibiotic susceptibility testing on subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, 10 (4): 422-432, 1983.
180. Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol*, 56 (suppl): 67-74, 1985.
181. Walker CB, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicillin degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 2: 129-131, 1987.
182. Woolley DE, Davies RM. Immunolocalization of collagenase in periodontal disease. *J Periodontal Res*, 16 (3): 292-7, 1981.
183. Yilmaz S, Cakar G, Ipci SD, Kuru B, Yildirim B. Regenerative treatment with platelet-rich plasma combined with a bovine-derived xenograft in smokers and non-smokers: 12-month clinical and radiographic results. *J Clin Periodontol*, 37 (1): 80-87, 2010.
184. Yilmaz S, Kuru B, Noyan U, Kadir T, Acar O, Büğet E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in early onset periodontitis patients. *J Marmara Univ Dent Fac*, 2 (2-3): 500-509, 1996.
185. Zadeh HH, Nichols FC, Miyasaki KT.: The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol 2000*, 20: 239-288, 1999.
186. Zafiroopoulos GGK, Kalykakis G, Ciancio S, Ho A. A chlorhexidine sustained release dosage system for the treatment of periodontal disease. *J Periodontol*, 68: 419, 1997.
187. Zallocco N, Testarelli L, Gambarini G. Efficacia clinica di un antibiotica topica nel trattamento della malattia parodontale. *Ricerca Clinica Equipe Odontoiatrica*, anno III: n.2 maggio/agosto, 2004.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Diş Hekimi Nazlı Menemencioğlu 22.06.1983 tarihinde Erzurum'da dünyaya geldi. İlk öğrenimini Özel Mersin Palmiye Kolejinde, orta ve lise eğitimini Mersin Tarsus Amerikan Lisesinde tamamladı. 2001 yılında girdiği Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden 2006 yılında 7.olarak mezun oldu. Mezuniyetini takiben 2006 yılında Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. 1999 yılından itibaren Çağdaş Yaşamı Destekleme Derneğinin ve Eğitim Gönüllüleri Vakfının sosyal gelişim programlarında aktif olarak rol almaktadır.