

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK
KLORHEKSİDİN, BORİK ASİT VE DİYOD LAZER
KULLANIMININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet SAĞLAM

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Sema S. HAKKI

KONYA-2011

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK
KLOORHEKSİDİN, BORİK ASİT VE DİYOD LAZER
KULLANIMININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet SAĞLAM

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Sema S. HAKKI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 10202016 proje numarası ile desteklenmiştir

KONYA-2011

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Mehmet SAĞLAM tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: "Prof. Dr. Rahime M. NOHUTCU"
Hacettepe Üniversitesi

İmza

Danışman: "Prof. Dr. Sema S. HAKKI"
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: "Prof. Dr. Tamer ATAÖĞLU"
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: "Prof. Dr. Sema BELLİ"
Selçuk Üniversitesi

İmza

Üye: "Prof. Dr. İsmet DURAN"
Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

"Prof. Dr. Tevfik Tekeli"

Enstitü Müdürü

İİ. ÖNSÖZ

Bütün hayatım boyunca maddi-manevi desteklerini esirgemeyen merhum babam Av. Hamit Sağlam ve annem Ayşe Sağlam’a

Doktora hayatım boyunca bana karşı her konuda anlayış gösteren, tüm çalışmalarımda yardımını hiç esirgemeyen, ideallerimi gerçekleştirmemde bana her zaman yol gösterici olan doktora danışmanım Sayın Prof.Dr. Sema S. Hakkı’ya,

Doktoram süresince emeği geçen Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri: Prof.Dr.Tamer Ataoğlu’na, Prof.Dr.Mihtikar Gürsel’e, Prof.Dr.Nilgün Özlem Alptekin’e, Prof.Dr.İsmail Marakoğlu’na ve Prof.Dr.İsmet Duran’a,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Doç.Dr.Hasan Önder’e,

Tez çalışmamda bana her zaman yardımcı olan Niyazi Dünder’a,

İyi ve kötü günlerde bana hep destek olan nişanlım Dt.Tuğba Akın’a,

Bölümdeki tüm arkadaşlarıma ve dostlarıma

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

iii. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi-ix
1.GİRİŞ	1
1.1.Etiyoloji	1
1.1.1.Mikrobiyal Dental Plak	2
Diş Yüzeyinde Pelikül Formasyonu	3
Başlangıç Adezyonu ve Bakterilerin Ataçmanı	3
Kolonizasyon ve Plak Maturasyonu	3
1.1.2.Mikroorganizma-Konak Etkileşiminde Mikroorganizmaların Rolü	5
Periodontal Bölgede Mikroorganizmaların Kolonizasyonu ve Varlığını Sürdürmesi	5
Periodontal Çevrede Bakterilerin Tutunması	5
Bakterilerin Konak Dokusuna İnvazyonu	5
Bakterilerin Konak Savunma Mekanizmalarından Kaçışı	6
Konak Doku Hasarında Bakterilerin Rolü	6
1.1.3.Mikroorganizma-Konak Etkileşiminde İmmünolojik Faktörler	7
1.1.4.Konak Doku Hasarında Konağın Rolü	9
1.2.Sitokinler	9
1.2.1.İnterlökin-1 (IL-1)	11
1.2.2.İnterlökin-6 (IL-6)	15
1.2.3.İnterlökin -8 (IL-8)	17
1.3.Periodontal Dokuların Ekstrasellüler Matriksinin Yıkımında Proteolitik Enzimlerin Rolü	19
1.3.1.Matriks Metalloproteinazlar	19
MMP Ekspresyonunun Transkripsiyonel Düzenlenmesi	23
Proenzim Aktivasyonu	23
MMP'lerin Spesifik Doku İnhibitörleri İle İnhibisyonu	24

1.3.2.Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13)	24
MMP-1	24
MMP-8	26
1.3.3. TIMP-1	27
1.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	28
1.4.1. Temel	28
Periodontal Enfeksiyonun Kontrolünde Genel Prensipler	28
Mekanik Terapinin Rolü	29
1.5.Antimikrobiyal Ajanların Periodontal Hastalıklarda Kullanımı	29
1.5.1. Sistemik İlaç Uygulaması	30
1.5.2. Lokal İlaç Uygulaması	31
Lokal Uygulanan Antibiyotikler	31
Tetrasiklin Fiberler	32
Doksisiklin Jel	32
Minosiklin Merhem	32
Metranidazol Jel	33
Lokal Uygulanan Antiseptikler	33
Fenoller ve Esansiyel Yağlar	34
Triklolan	34
Metal İyonları	34
Povidon İyodin	35
Sodyum Hipoklorid	35
Hidrojen Peroksit	35
Klorheksidin	35
Borik Asit	37
1.6. Lazer	38
1.7. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	39
1.7.1. DOS İçeriği	41
1.7.2. DOS'un Periodontal Hastalık İle İlişkisi	43

2.GEREÇ ve YÖNTEM	47
2.1. Çalışma Grupları	47
2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme	48
2.2.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD)	49
2.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	49
2.2.3. Plak İndeksi (PI)	49
2.2.4. Gingival İndeks (Gİ)	49
2.2.5. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)	50
2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	50
2.4. Tedavi	51
2.4.1. Serum Fizyolojik ve Klorheksidin Solüsyonu	51
2.4.2. Borik Asit Solüsyonunun Hazırlanması	51
2.4.3. Diyod Lazer Uygulaması	51
2.5. DOS IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 ve TIMP-1 Düzeylerinin Belirlenmesi	52
2.5.1. IL-1 β Miktarının Belirlenmesi	52
2.5.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi	53
2.5.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi	53
2.5.4. MMP-1 ve MMP-8 Miktarının Belirlenmesi	53
2.5.5. TIMP-1 Miktarının Belirlenmesi	54
2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi	54
3.BULGULAR	56
3.1. Klinik Bulgular	56
3.1.1. Tüm Ağız Klinik Periodontal Durum	56
3.2. Örnek Alınan Dişle İlgili Klinik Bulgular	58
3.2.1. Sondlama Cep Derinliği	58
3.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi	60
3.2.3. Plak İndeksi Skorları	62
3.2.4. Gingival İndeks Skorları	64

3.2.5. Sondlamada Kanama Yüzdesi	66
3.2.6. DOS Hacmi	68
3.3. Biyokimyasal Bulgular	70
3.3.1. IL-1 β Total Miktar Bulguları	70
3.3.2. IL-1 β Konsantrasyon Bulguları	72
3.3.3. IL-6 Total Miktar Bulguları	74
3.3.4. IL-6 Konsantrasyon Bulguları	76
3.3.5. IL-8 Total Miktar Bulguları	78
3.3.6. IL-8 Konsantrasyon Bulguları	80
3.3.7. MMP-1 Total Miktar Bulguları	82
3.3.8. MMP-1 Konsantrasyon Bulguları	84
3.3.9. MMP-8 Total Miktar Bulguları	86
3.3.10. MMP-8 Konsantrasyon Bulguları	88
3.3.11. TIMP-1 Total Miktar Bulguları	90
3.3.12. TIMP-1 Konsantrasyon Bulguları	92
3.4. Korelasyonlar	94
3.4.1. Klinik Parametrelerin Korelasyonu	94
3.4.2. Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu	94
3.4.3. Laboratuvar Bulguları İle Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon	98
4.TARTIŞMA	100
5.SONUÇ ve ÖNERİLER	115
6.ÖZET	117
7.SUMMARY	119
8.KAYNAKLAR	120
9.EKLER	137
EK-A: Etik Kurul Kararı	137
10.ÖZGEÇMİŞ	138

İV. SİMGELER VE KISALTMALAR

- A. actinomycetemcomitans: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
- A. naeslundii: Actinomyces naeslundii
- A. viscosus: Actinomyces viscosus
- aFGF: Asidik fibroblast büyüme faktörü
- B: Borik asit
- B. capillus: Bacteroides capillus
- BCDF: B hücresi farklılaşma faktörü (*B-Cell Differentiation Factor*)
- bFGF: Bazik fibroblast büyüme faktörü
- BM: Bazal membran
- BSF-2: B hücresi sitimüle edici faktör 2
- C. rectus: Camphylobacter rectus
- CSF: Koloni sitimüle eden faktör (*Colony Stimulating Factor*)
- Cys: Sistein
- DOS: Dişeti oluğu sıvısı
- E. corrodens: Eikenella corrodens
- EGF: Epidermal büyüme faktörü (*Epidermal Growth Factor*)
- ELAM-1: Endotelyal lökosit adezyon molekülü
- ELISA: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
- EPO: Eritropoietin
- Er,Cr:YSGG: Erbium, chromium, yttrium, scandium, gallium garnet
- Er:YAG: Erbium-doped yttrium aluminium garnet
- ESM: Ekstrasellüler matriks
- F. nucleatum: Fusobacterium nucleatum
- GAG: Glikozaminoglikan
- Gİ: Gingival indeks
- GM-CSF: Granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör (*Granulocyte/macrophage Colony Stimulating Factor*)
- HGF: Hepatosit büyüme faktörü (*Hepatocyte Growth Factor*)
- HPR: Horse raddish peroxidase
- ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*)
- IFN- α : İnterferon alfa
- IFN- β : İnterferon beta
- IFN- γ : İnterferon gama

IFN: İnterferon
Ig: İmmünglobülin
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insuline-like Growth Factor-1)
IGF-2: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 (Insuline-like Growth Factor-2)
IL: İnterlökin
IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
IL-1 α : İnterlökin 1 alfa
IL-1 β : İnterlökin 1 beta
IL-1^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı IL-1
IL-1 β ^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı IL-1 β
IL-6^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı IL-6
IL-8^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı IL-8
K: Klorheksidin
KAS: Klinik ataçman seviyesi
KYD: Kök yüzeyi düzleştirmesi
L: Lazer
LIF: Lösemi inhibitor faktör
LPS: Lipopolisakkarit
Lys: Lisin
ml: Mililitre
mm: Milimetre
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MMP-1^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı MMP-1
MMP-3^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı MMP-3
MMP-8^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı MMP-8
ms: Milisaniye
 μ l: Mikrolitre
 μ m: mikrometre
NAP-1: Nötrofil aktive edici protein 1
NCF: Nötrofil kemotaktik faktör (*Neutrophil Chemotactic Factor*)
Nd:YAG: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NE: Nötrofil elastaz
ng: nanogram
NGF: Sinir büyüme faktörü (*Neuron Growth Factor*)

nm: Nanometre

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

P. intermedia: Prevotella intermedia

P. micros: Peptostreptococcus micros

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitörü-1

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu (*Polymerase chain reaction*)

PDGF: Platelet orijinli büyüme faktörü (*Platelet-derived Growth Factor*)

pg: pikogram

PG: Proteoglikan

PGE₂: Prostaglandin E₂

Pİ: Plak indeksi

RANTES : Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted

rpm: Revolutions per minute (dakikadaki devir sayısı)

RT-PCR: Reverse transcription-polymerase chain reaction

S.intermedius: Streptococcus intermedius

S.mitis: Streptococcus mitis

S.oralis: Streptococcus oralis

S.sanguis: Streptococcus sanguis

SCD: Sondlama cep derinliği

SF: Serum fizyolojik

SKİ: Sondlamada kanama indeksi

sn: Saniye

T. denticola: Treponema denticola

T. forsythia: Tannerella forsythia

TGF- α : Transforme edici büyüme faktör alfa (*Transforming Growth Factor Alpha*)

TGF- β : Transforme edici büyüme faktör beta (*Transforming Growth Factor Beta*)

TIMP: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*)

TIMP^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı TIMP

TIMP-1^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı TIMP-1

TMB: 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

TNF: Tümör nekroz faktör

Stromelisin^{DOS}: Dişeti oluğu sıvısı stromelisin

u-PA: Ürokinaz tip plazminojen activator

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

V. parvula: Veillonella parvula

W: Watt

1. GİRİŞ

Periodontitis, bakteriyel plaktaki spesifik mikroorganizmaların veya mikroorganizma gruplarının neden olduğu, dişetinde enflamasyon, cep oluşumu ve/veya çekilme, klinik ataçman ve alveoler kemik kaybı gelişen dişin destek dokularının enflamatuvar bir hastalığıdır. Daha sonrasında da dişlerde mobilité, yer değıştirme ve dişin kaybıyla sonuçlanabilmektedir (Flemming 1999, Novak 2006).

Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında yaptığı sınıflamada periodontitis, kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır (Armitage 1999). Kronik periodontitis, periodontitisin en sık görülen formudur. Kronik periodontitis genellikle 35 yaş üstü erişkin bireylerde görülürken, daha genç bireylerde de gözlenebilmektedir. Kronik periodontitis plak ve diştaşı birikimi ile ilişkili olup, genellikle yavaş ve orta şiddette ilerleme gösterirken, bazı dönemlerde hızlı ilerleme gösterebilmektedir. Hastalığın ilerleyişindeki hızlanma, bakteri-konak ilişkisini etkileyebilen lokal, sistemik veya çevresel faktörlerden dolayı oluşabilmektedir. Kronik periodontitis klinik ataçman kaybı miktarına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Flemming 1999, American Academy of Periodontology 2000, Novak 2006, Armitage ve ark 2010).

1.1. Etiyoloji

Oral kavitede kolonize olan 700'den fazla farklı bakteri türü, sağlık ya da hastalıkla sonuçlanabilen konak ve bakteri etkileşimleri arasındaki hassas dengeyi etkileyebilmektedir. Periodontal enfeksiyon, dişin kök yüzeyindeki dental plakta kolonize olan spesifik, invaziv oral patojenler tarafından başlatılır. Bu virulan mikroorganizmaların kronik saldırısı, alveol kemiği, kök sementi ve periodontal ligament gibi dişi destekleyen periodonsiyumun sert ve yumuşak dokularında yıkıma neden olmaktadır.

Periodontitis, subgingival mikrobiyota tarafından başlatılmakla birlikte, bağ dokusu yıkımı mediyatörlerinin, büyük ölçüde patojenik enfeksiyona karşı oluşan konak cevabı tarafından üretildiği kabul edilmektedir. Hastalığa duyarlı konakta, mikrobiyal virulans faktörleri, periodontal dokuların yıkımına neden olabilecek konak kaynaklı enzimlerin ve proenflamatuvar sitokinlerin salınmasını

tetiklemektedir (Science and Therapy Committee 2002, Giannobile 2008, Berezow ve Darveau 2011).

1.1.1. Mikrobiyal Dental Plak

Yapılan alışmalar birçok bakterinin biyofilm adı verilen kompleks topluluklar içinde yaşadığını ortaya koymuştur (Nield-Gehrig 2003). Biyofilm, şekilli bir ekstrasellüler matriks (ESM) ya da glikokaliks içinde iyi organize olmuş bakteriyel hücre mikrokolonilerinden oluşmaktadır. Bir biyofilm, bakteriyel mikrokolonileri, ekstrasellüler tabaka, sıvı kanalları ve primitif bir iletişim sistemini ihtiva etmektedir. Bu yapıları incelediğimizde:

- Biofilm içindeki bakteriler yapışık, mantar biçimli mikrokoloniler oluşturur.
- ESM mikrokolonileri sararak koruyucu görev yapar. Bu matriks bakterileri antibiyotiklerden, antimikrobiyallerden ve konak savunma sisteminden korur.
- Sıvı kanalları, besinlerin ve diğerk bakteriyel ürünlerin biofilm içinde bir uçtan bir uca taşınmasını sağlar.
- Primitif iletişim sistemi, mikrokoloniler arasında kimyasal sinyallerin taşınmasını sağlar (Socransky ve Haffajee 2002, Nield-Gehrig 2003).

Plak kütlesinin çoğunluğunu bakteriler ve diğerk mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Dental plaktaki bakteriler arasında intersellüler matriks bulunmaktadır ve bu yapı plak hacminin %25'ini oluşturmaktadır (Quirynen 2006, Lang 2008)

İntersellüler matriks, tükürük, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve bakteriyel ürünlerden kaynaklanan organik ve inorganik materyallerden oluşmaktadır.

Organik komponenti; polisakkaritler (dekstran dominant), proteinler (albumin), glikoproteinler ve lipid materyali oluşturur. İnorganik komponenti; predominant olarak kalsiyum ve fosfor olup, az miktarda sodyum, potasyum ve floridden oluşmaktadır (Quirynen 2006).

Plak oluşumunun 3 aşaması vardır:

- a-) Diş yüzeyinde pelikl formasyonu
- b-) Başlangıç adezyonu ve bakterilerin ataçmanı
- c-) Kolonizasyon ve plak maturasyonu

Diş Yüzeyinde Pelikıl Formasyonu

Plak oluşumunun ilk safhası pelikıl oluşumudur. Ağızdaki tüm yüzeyler pelikıl ile kaplanmaktadır. Profesyonel diş temizliğinden saniyeler sonra dişler pelikıl ile kaplanır. Pelikıl glikoproteinler (müsin), prolinden zengin proteinler, fosfoproteinler, histidinden zengin proteinler, enzimler (α -amilaz) ve bakterilerin tutunması için görev yapan diğer moleküllerden (reseptörler) oluşmaktadır. Mine yüzeyinde pelikıl oluşmasından sorumlu mekanizmalar: Van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler ve hidrofobik kuvvetlerdir. Bakterilerin diş yüzeyine tutunmaları için pelikıl oluşumu esastır (Scheie 1994, Marsh ve Bradshaw 1995, Nield-Gehrig 2003, Quirynen 2006).

Başlangıç Adezyonu ve Bakterilerin Ataçmanı

Bakteriler diş yüzeyine ulaştıktan sonra, çekici van der Waals kuvvetleri ve itici elektrostatik kuvvetlerle dişe zayıf tutunur. Bu başlangıç tutunmadan sonra, bakteri ve diş yüzeyi arasında spesifik etkileşimler (kovalent, iyonik veya hidrojen bağlanması) sayesinde sıkı bir bağ oluşmaktadır. Bakteri ile pelikıl arasındaki bağlanma, bakterinin spesifik ekstrasellüler proteinimsi komponentleri olan ‘adezinler’ ve pelikıl üzerinde bulunan tamamlayıcı reseptörler (protein, glikoprotein veya polisakkaritler) sayesinde olur. Pelikıl kaplı diş yüzeyine ilk olarak *Actinomyces* ve *Streptococcus* türleri tutunur. *Actinomyces* türleri aynı zamanda ilk kolonizerler olarak görev yapmaktadırlar. *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*) dental pelikılın prolinden zengin proteinlerine ‘fimbriya’ adı verilen adezinleri sayesinde tutunur. Plak kitlesi, bu ilk kolonizerlerin ve bu kolonizlere tutunan sekonder kolonizerlerin çoğalması ile olgun hale gelir (Scheie 1994, Nield-Gehrig 2003, Quirynen 2006).

Kolonizasyon ve Plak Maturasyonu

Prevotella intermedia (*P. intermedia*), *Prevotella loescheii* (*P. loescheii*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ve *Capnocytophaga spp.* temiz diş yüzeylerine başlangıç olarak tutunamazlar. Bu bakteriler plak kitlesinde bulunan diğer bakterilere tutunurlar. Bu tutunma ‘koagregasyon’ ile mümkün olmaktadır. Koagregasyon yeni bakteriyel kolonizerlerin, plak kitlesine önceden tutunmuş olan kolonizlere tutunabilme yeteneğine denir. Örneğin *F. nucleatum*’un *P. gingivalis* ya da *Treponema denticola* (*T. denticola*) ile koagregasyonu bu etkileşime örnektir. Sekonder kolonizerler de

çeşitli adezinler ile başlangıç kolonizelere tutunur. Plak maturasyonu için koagregasyonun önemi çok büyüktür. (Nield-Gehrig 2003, Quirynen 2006, Kuboniwa ve Lamont 2010).

Periodontal olarak sağlıklı bölgelerde primer olarak Gram pozitif fakültatifler, *Streptococcus*'lar ve *Actinomyces*'ler (*Streptococcus sangius* (*S.sangius*), *Streptococcus mitis* (*S.mitis*), *A. viscosus* ve *Actinomyces naeslundii* (*A.naeslundii*) gibi) baskındır. Az sayıda Gram negatif türler (*P. intermedia*, *F. nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Veillonella* gibi), spiroketler ve diğer hareketli bakteriler bulunur (Sbordone ve Bortolaia 2003, Quirynen 2006).

Dental plağın neden olduğu gingivitiste, %56 oranında gram pozitif, %44 gram negatif türler olmakla birlikte, %59 fakültatif, %41 anaerobik mikroorganizmalar bulunmaktadır (Slots 1979). Predominant gram pozitif türler içinde *S. sangius*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* ve *Peptostreptococcus micros* (*P.micros*) vardır. Predominant gram negatif mikroorganizmalar içinde ise, *P.intermedia*, *F.nucleatum*, *Capnocytophaga*, *Veillonella parvula* (*V. parvula*), *Haemophilus* ve *Campylobacter* türleri bulunmaktadır (Slots 1979, Mombelli ve ark. 1990, Moore ve ark. 1994).

Kronik periodontitiste sıklıkla yüksek seviyelerde *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *P. micros*, *Treponema* ve *Eubacterium* türleri bulunmaktadır. Hastalık açısından bakıldığında, periodontal aktif alanlar, inaktif alanlarla kıyaslandığında *C. rectus*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *T. forsythia* aktif alanlarda daha fazla bulunmuştur (Dzink ve ark. 1988, Zambon 1996, Sbordone ve Bortolaia 2003, Armitage ve ark. 2010).

Agresif periodontitiste önemli seviyelerde, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *B. capillus*, *Eubacterium brachy*, *Capnocytophaga* türleri ve spiroketler bulunmaktadır. Lokalize agresif periodontitis vakalarında hepsinde olmasada, birçoğunda *A.actinomycetemcomitans* primer etiyolojik mikroorganizmadır (Zambon 1996, Sbordone ve Bortolaia 2003, Armitage ve ark. 2010).

1.1.2. Mikroorganizma-Konak Etkileşiminde Mikroorganizmaların Rolü

Bir mikroorganizmanın hastalığa neden olabilen özelliklerine, virulans faktörleri denmektedir. Virulans faktörleri iki gruba ayrılmaktadır:

1-) Bakteriyel türlerin kolonize olmasını ve konak dokusuna invaze olmasını sağlayan faktörler.

2-) Bakteriyel türlerin direkt ya da indirekt konak doku hasarı yapabilmesini sağlayan faktörler (Nisengard 2006).

Periodontal Bölgede Mikroorganizmaların Kolonizasyonu ve Varlığını Sürdürmesi

Periodontal Çevrede Bakterilerin Tutunması

Dişeti oluşu ve/veya periodontal cep DOS ile yıkanmaktadır. Bu sıvı fiziksel koruyucu bir etki göstermektedir (Griffiths 2003). Bakterilerin, bu bölgede kolonize olabilmeleri ve bu sıvı akışından etkilenmemeleri için uygun yerlere tutunmaları gerekir. Bu yüzden tutunma (adezyon), periodontal patojenler için bir virulans faktörüdür. Konak dokusunda kolonizasyon, fimbriya, lipoteikoik asit, lipopolisakkaritler (LPS), eksopolisakkaritler, dış membran proteinleri ve dış membran veziküllerini içeren virulans faktörleri ile sağlanır (Holt ve ark. 1999). Bakterilerin, plak kitlesinde önceden bulunan bakterilere tutunması koagregasyon ile olmaktadır. En iyi bilinen koagregasyon örneklerinden biride, *A.viscosus* ile *S.sangius* arasındaki tutunmadır (Kolenbrander ve ark. 2006). *A. viscosus* ve *P.gingivalis*, tükürük kaplı diş yüzeylerinde bulunan bakterilerin prolinden zengin proteinlerine, fimbriyaları ile tutunur (Amano 2003). *P. gingivalis* diğer bakterilere, epitelyal hücrelere ve fibroblastlara tutunma yeteneğine sahiptir. Bu tutunma yeteneği, bu bakterinin virulansında oldukça önemlidir (Holt ve ark. 1999).

Bakterilerin Konak Dokusuna İnvazyonu

İster bakteri kaynaklı olsun, ister konak kaynaklı olsun, doku yıkımı periodontal hastalığın karakteristik özelliğidir. Bariyer fonksiyonunun kaybedilmesi sonucu, bakteriler sıklıkla dişeti dokusu içinde görülmektedir. Bakteriler, dişeti oluşu veya cep epitelindeki ülserasyonlardan, konak dokularına girebilir ve dişeti dokusunun hücreler arası boşluklarında görülebilir. Diğer bir giriş yolu ise bakterilerin konak epitelyal ve bağ dokusu hücreleri içine direkt penetrasyonu ile

olmaktadır. Direkt doku içine invazyon gösteren bakteriler arasında *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, *T. denticola* ve *P. intermedia* bulunmaktadır (Holt ve ark. 1999, Tribble ve Lamont Richard 2010, Ishihara 2010). Doku içine penetre olabilen bu bakteriler, cep ortamında rekolonize olabilir ve mekanik tedaviye direnç gösterebilirler (Haffajee ve ark. 1997).

Bakterilerin Konak Savunma Mekanizmalarından Kaçışı

Bakterilerin, periodontal çevrede hayatlarına devam edebilmeleri için, konak savunmasını etkisiz hale getirmeleri veya konak savunmasından kaçabilmeleri gerekmektedir. Bakteriyel tutunma ve doku içine penetrasyon, konak sekresyonlarından kurtulmada ve konak bariyerlerini geçmede bakterilerin sahip olduğu virulans faktörlerindendir. Bakteriler konak savunmasını etkisiz hale getirmede, başka virulans faktörlerine de sahiptirler. Bazı spesifik bakterilerce üretilen immunoglobulin-parçalayıcı proteazlar, bakterinin immünglobülinler ile opsonize edilip, savunma hücreleri tarafından fagositozunu engeller (Potempa ve ark. 2000). Bazı bakteriler savunma hücrelerinin aktivitelerini baskılayıcı veya onları öldüren maddeler üretebilir. Mesela *A. actinomycetemcomitans* lökotoksini ile savunma hücrelerini etkisiz hale getirebilir (Fives-Taylor ve ark. 1999). Yine *T. forsythia* ve *F. nucleatum* apoptozisi indükleyerek lenfositlerin ölümüne sebep olabilir (Jewett ve ark. 2000, Sharma 2010). Bazı bakteriler, interlökin-8 (IL-8) üretimine sebep olurlar. IL-8 proenflamatuvar bir sitokin olup, nötrofillerin ilgili bölgeye migrasyonuna sebep olur. *P.gingivalis* epitelyal hücrelerden salınan IL-8'i inhibe ederek, nötrofillerden kurtulabilme yeteneğine sahiptir. Bu bakteri aynı zamanda koruyucu bir kapsüle sahiptir. Bu kapsül, bakterinin sanki bir konak hücresiymiş gibi tanınmasına neden olarak, onu hem fagositozdan korur, hem de immünolojik olarak görünmez yapar (Holt ve ark. 1999).

Konak Doku Hasarında Bakterilerin Rolü

Bakteriler, salgıladıkları bir takım enzimler ile direkt doku hasarına neden olabildikleri gibi, konak doku hücrelerinden, doku yıkımı yapabilen birtakım maddelerin salınmasını sağlayarak konak dokularında yıkıma dolaylı olarak neden olabilir. *P. gingivalis*, kollajenaz ve tripsin-benzeri enzime sahiptir (Holt ve ark. 1999, Potempa ve ark. 2000). Bu enzim ile kollajeni, fibronektini ve immünglobülünleri parçalar. *T. denticola* 'treposilin' adı verilen kimotripsin benzeri

serin proteaz enzimine sahiptir. Bu enzim fibronektin, laminin ve tip IV kollajeni içeren ESM proteinlerini parçalar (Potempa ve ark. 2000, Ishihara 2010). Bakteriler ayrıca konak dokusundan, elastaz, matriks metalloproteinaz gibi konak proteinazlarının salınımını indükleyerek, dolaylı doku yıkımına sebep olurlar (Ding ve ark. 1996, Ding ve ark. 1997). Bakteriler ve bakteri ürünleri, monosit, makrofaj ve nötrofillerden interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF) ve prostaglandinlerin salınmasına neden olarak kemik rezorpsiyonuna sebep olabilirler (Roberts ve ark. 1997, Yoshimura ve ark. 1997, Kornmann ve ark. 1997).

1.1.3. Mikroorganizma-Konak Etkileşiminde İmmünolojik Faktörler

Periodontal hastalık, dişeti oluşunu enfekte eden mikroorganizmaların biraraya gelmesi ile ilişkilidir. Mikrobiyal enfeksiyonlar dişetinde enflamasyona ve alveol kemiğinde rezorpsiyona sebep olur (Taubman ve ark. 2005). Enfeksiyöz veya enflamatuvar uyarana karşı, birbiriyle karmaşık olarak ilişkili, iki farklı immün cevap oluşur: a-) Doğal immün cevap b-) Kazanılmış immün cevap.

Doğal immün sistem, enfeksiyon ve enflamasyona karşı ani koruma sağlayan bir koruyucu mekanizmadır (Van Dyke ve Kornman 2008). Doğal immünite, ağız epitelinin fiziksel ve biyokimyasal koruyucu özelliklerini, enflamatuvar cevabın damarsal ve hücresel olaylarını kapsamaktadır. Spesifik olmayan immün yanıt, konağın patojenlerle tekrarlayan karşılaşmalarında adapte olmaz. Tek bir patojene karşı değil, farklı patojenlere karşı reaksiyon geliştiren, monosit/makrofaj ve nötrofillerin de içinde yer aldığı doğuştan immünitenin bir parçasıdır. Doğuştan immünite, enfeksiyon ajanlarına karşı savunmanın ilk önemli hattını oluşturmaktadır. Bu tip immünite doğuştan itibaren mevcuttur, daha önceden karşılaşılacak patojenler sonucunda gelişmez. Doğal bağışıklık, hızlı olma avantajına karşın, özgünlükten yoksundur ve konağın zararına işleyebilir (Kinane ve ark. 2001). Doğal bağışıklık sistemi, bağışıklık sistemi hücrelerinin toplanmasında, kompleman sisteminin aktivasyonunda, yabancı maddelerin tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında, kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunda rol oynar. Nötrofil, monosit ve makrofaj gibi fagositik hücreler, sitokinler (TNF, IL) gibi kimyasal mediyatörlerin salınımını tetikler. Bu mediyatörler, kompleman sistemi ve akut faz cevabı gibi sistemleri aktive eder. Bu sistemler, patojenlerin temizlenmesinde antikörlere yardım ettiği gibi, patojenleri işaretleyerek onların diğer hücreler tarafından yok edilmesini sağlar (Van Dyke ve Kornman 2008).

Kazanılmış bağışıklık sistemi, konağın kendi hücrelerini, istenmeyen istilacılardan ayırt edebilir. En önemli fonksiyonları, antijen sunumunda antijenleri tanımak, spesifik patojenleri elimine etmede uygun cevabı oluşturmak ve sonraki enfeksiyon oluşumu durumlarında, patojenin antijen işaretini hatırlamaktır. Spesifik immün yanıt, etken patojenlere karşı konakta gelişen spesifik bir cevap olduğu için, daha etkilidir. T ve B lenfositler, kazanılmış immün yanıtta önemli bir role sahiptir. T ve B lenfositlerin bu rollerinin; patojen üzerindeki spesifik oligometrik yapıları fark etmeleri ve aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında, immün sistemin daha hızlı ve etkin bir cevap vermesini sağlayan reseptörler geliştirmeleri olduğu görülmektedir. Bir hasar oluştuğunda, antijen-spesifik T ve B hücreleri proliferer olur. T hücreleri yabancı antijeni tanır ve spesifik olarak onu hedef alarak, antijene karşı B hücrelerinin antikor üretimini stimüle eder. T ve B hücreleri, makrofajlara ve öldürücü hücre oluşumuna yardımcı olarak verilen cevabı çoğaltırlar (Van Dyke ve Kornman 2008).

İltihabın başlaması ile damarsal değişiklikler ve kompleman sistem aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan kompleman sistemi, birer anafatoksin olan C3a ve C5a'yı üretir. Anafatoksinler, lökositlerin ve mast hücrelerinin degranüle olmasını sağlayarak, vasküler değişiklikleri dolaylı yoldan tetiklerler. İltihap ilerledikçe, dişeti bağdokusundaki degranüle mast hücresi sayısı artar. Mast hücreleri uyarıldıkları zaman transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF β), interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-6 (IL-6)'yı yapısal olarak kopyalarlar. IL-1, IL-6, interferon ve diğer sitokinlerin kopyalanmasını indüklerler. C5a, IL-1 β , TNF- α ve bakteriyel LPS tarafından uyarılan endotelial hücrelerden, ortama selektinler ve kemokinler salınır. Bu işlem, lökositlerin transendotelial göçü için çok önemlidir (Nisengard 2006).

Bakterilerce veya kompleman sistemi tarafından stimüle edilen makrofajlar, IL-1, TNF ve nötrofil kemotaksisini sağlayan IL-8'i ortama salarlar. Bu kombine etki, nötrofillerin damarlardan bölgeye göç etmesini sağlar. Nötrofil göçünün; makrofaj kaynaklı IL-8, kompleman sisteminin ürünü olan C5a ve bakteriyel kaynaklı peptidlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Nötrofillerden salınan kollajenaz, elastaz, katepsin G, reaktif oksijen türleri ve plazmin gibi lizozomal granül içeriği, lokal doku yıkımlarına neden olur (Smalley 1994). Makrofajlar, antijenlere ve mikroorganizmalarla ilişkili diğer ajanlara karşı sitokin salgılar. Bu

sitokinler, spesifik immün cevabı ve iltihabi yanıtı güçlendirir ve doku yıkımını stimüle eder. Doku yıkımı, makrofajlardan salgılanan sitokinlerce direk olarak meydana gelebileceği gibi, dolaylı yoldan fibroblast gibi hücrelerden, doku yıkıcı enzimlerin salgılanmasını tetikleyerek de meydana gelir. Buna ek olarak, makrofajlar IL-1 β ve prostaglandin-E₂ (PGE₂) gibi sitokinleri salgılar ve osteoklastları uyarak kemik yıkımında rol oynarlar (Dennison ve Van Dyke 1997).

Nötrofiller, periodontal lezyonlarda savunma görevinde olsalar da, bu hücreler aynı zamanda immünopatolojinin önemli hücrelerindendir. Nötrofillerin bakteriler ile karşılaşması, fibroblast, endotel hücreleri ve keratinosit gibi çok önemli hücrelere zarar verir. Nötrofiller, doku yıkım proteazlarını da içeren lizozomal enzimleri sentezler ve ortama salarlar. Doku yıkıcı enzimlerin, kemik rezorbe eden lipidlerin ve diğer iltihabi mediyatörlerin varlığı, iltihabi cevabın oluşumuna ve ataçman kaybına neden olur (Schenkein 2006). Agresif periodontitiste meydana gelen doku yıkımının önemli bir kısmından, nötrofillerin hiperaktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Kantarıcı ve ark. 2003).

Genel olarak periodontal hastalıklardaki doku yıkım mekanizması kısaca şu şekilde özetlenebilir: Mikrobiyal antijenler ve virulans faktörleri konakda hızlı bir iltihabi ve immün cevabın oluşmasına neden olur. Konak, mikrobiyal ürünlere karşı sitokinler, kininler, matiks metalloproteinazlar (MMP) üretir ve kompleman sistemini aktive ederek cevap verir. Bu iltihabi mediyatörlerin bir kısmı, periodontal dokuların yıkımında rol oynamaktadır. (Ishikawa 2007).

1.1.4. Konak Doku Hasarında Konağın Rolü

Bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin, direkt ve indirekt periodontal doku yıkımına neden olduğu bilinmektedir. Bu bakteri ve bakteri ürünlerine karşı, üretilen proteinazlar, sitokinler ve prostaglandinler konak yıkımına sebep olmaktadır (Science and Therapy Committee 2002).

1.2. SİTOKİNLER

Sitokinler, farklı efektör hücrelerin aktivasyonu ve üretimi üzerine majör etkili, hücresel düzenleyici ve düşük ağırlıklı proteinlerdir. Birçok fizyolojik cevapta, önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen, ana kaynakları T hücreleri ve makrofajlardır (Seymour ve ark. 2001). Sitokinler, immünitinin ve enflamasyonun başlamasıyla ilişkili olup, konak cevabının

büyükliğini ve süresini düzenlerler. Sitokinler genellikle geçici olarak üretilen, oldukça potent, pikomolar konsantrasyonlarda fonksiyon gören ve spesifik hücre reseptörleri ile etkileşime giren moleküllerdir (Mathur ve ark. 1996). Sitokinler bir iletişim ağında etkileşirler. İlk olarak birbirlerini indüklerler, ikinci olarak hücre yüzey reseptörlerini düzenlerler, üçüncü olarak hücre fonksiyonu üzerine sinerjistik, veya antagonistik etkileşim gösterirler (Gemmell ve ark. 1997). Belli bir sitokin, çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranırlar. Yani belli hücreler tarafından, kana veya çeşitli hücresel sıvılara salgılanıp, vücudun diğer bölgelerindeki hücresel reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin komşu hücreye etkisi) etkilerdir (Güneş 1999). Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır:

1) Büyüme Faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orijinli büyüme faktörü, PDGF; İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2; Sinir büyüme faktörü, NGF; Asidik fibroblast büyüme faktörü, aFGF; Bazik fibroblast büyüme faktörü, bFGF; Neurolökin; Amfiregulin; Hepatosit büyüme faktörü, HGF v.b.)

2) Lenfokinler (İnterlökin-1, IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15; IL-17; IL-18; IL-21; IL-22; IL-23; IL-26; IL-27; IL-32; IL-33)

3) Koloni stimüle eden faktörler (Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF)

4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α ; TGF- β)

5) Tümör nekroz faktörleri (TNF- α ; TNF- β)

6) İnterferonlar (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ) (Güneş 1999, Liu ve ark. 2010)

Sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkilemekte ve hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar (Genco 1992).

Sitokinlerin bazıları (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF), proenflamatuvar fonksiyonlara sahipken, diğer bir kısmı (interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-4, IL-10, IL-11 ve TGF- β) antienflamatuvar fonksiyonlara sahiptirler.

Enflamatuvar lezyonlarda, bu sitokinler topikal olarak veya bazen sistemik olarak üretilir ve enflamatuvar doku yıkımına katılırlar (Takashiba ve ark. 2003).

Birçok araştırmacı, periodontitisli hastaların DOS'unda IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 ve TNF- α tespit etmişlerdir (Rossomando ve ark. 1990, Payne ve ark. 1993, Reinhardt ve ark. 1993, Gemmell ve ark. 1997, Figueredo ve ark. 1999). DOS'taki bu sitokin seviyeleri gingival enflamasyon ve/veya periodontal doku yıkımı şiddeti ile yakından ilişkilidir (Masada ve ark. 1990, Stashenko ve ark. 1991a). Periodontitisli hastalardan alınan DOS örneklerinde, artmış TNF- α ve IL-6 seviyelerine rastlanılmıştır (Rossomando ve ark. 1990, Guillot ve ark. 1995). IL-1 β ve TNF- α , romatoid artirit ve periodontitiste, fibroblastların MMP-1 ve MMP-3 üretimini stimüle ederek ESM yıkımına (Birkedal-Hansen 1993, Okada ve Murakami 1998), osteoklastların olgunlaşmasını ve kemik rezorpsiyon aktivitelerini artırarak kemik yıkımına neden olabilirler (Pfeilschifter ve ark. 1989). IL-6'nın periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı, osteoklastların gelişimini ve kemik yıkımını stimüle ettiği bilinmektedir. IL-6 miktarının, periodontal hastalıklı bireylerin DOS ve periodontal dokularında arttığı gözlemlenmiştir (Taylor 2010).

Çizelge 1.1. Periodontal hastalık patogenezinde sitokinlerin rolü.

Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü		
Sitokin	Üretildiği Hücreler	Periodontal Hastalıktaki Rolü
İnterlökin-1	Büyük miktarlarda makrofajlardan üretilirler.	Proenflamatuvar özellikler Periodontal hastalıkta doku yıkımı mediyatörü
İnterlökin-4	Aktive olmuş T hücrelerinden üretilirler.	İnterlökin-1, tümör nekroz faktör ve interlökin-6 üretimini inhibe eder. Periodontal dokularda interlökin-4 yokluğunda, periodontal hastalığın ilerlemesinin tetiklendiği önerilmiştir.
İnterlökin-6	Lenfoid ve lenfoid olmayan hücre tiplerinden Üretimi, interlökin-1, tümör nekroz faktör ve interferon- γ tarafından tetiklenir.	Enflamatuvar doku yıkımında rol oynar. B hücresi farklılaşmasında önemli bir sitokin olduğu düşünülmektedir. Periodontal hastalıklı bireylerde artmış B hücre cevabının indüksiyonunda rol oynar.
İnterlökin-8	Mononükleer monositler ve birçok doku hücresi tarafından üretilirler.	Periodontal dokular içerisine nötrofilleri çeker ve aktive eder. Özellikle gingival fibroblastlar tarafından üretilirler.
İnterlökin-12	Monositler, makrofajlar, B-hücreleri ve aksesori hücrelerden üretilirler.	Dokudaki doğal öldürücü ve T hücreleri üzerine pleotrofik etkileri vardır. İnterferon- γ üretimini indükler, Th1 indüksiyonu için gereklidir.
Tümör nekroz faktör α ve β	Sırasıyla makrofajlardan ve lenfositlerden üretilir.	İnterlökin-1 ve interlökin-6 ile benzer etkilere sahiptir.
İnterferon- γ	Aktive olmuş T hücrelerinden üretilirler.	İnterlökin-1, tümör nekroz faktör- α ve tümör nekroz faktör- β 'nin potent inhibitörüdür.

(Kinane ve ark. 2001).

1.2.1. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1, birçok biyolojik aktiviteyi düzenleyen, proenflamatuvar bir sitokindir (Deo ve Bhongade 2010, Liu ve ark. 2010). IL-1, hücre metabolizması, immün ve enflamatuvar reaksiyonlar üzerinde hem lokal hemde sistemik etkilere sahiptir. IL-1 ailesi üç ligand (IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra) ve iki reseptör (tip I ve tip II) içerir. IL-1 sitokin ailesi üyelerinden IL-1 α ve IL-1 β agonist aktiviteye sahiptirler. IL-1Ra ise,

diğer iki IL-1 molekölüyle fizyolojik olarak antagonist aktiviteye sahiptir (Ebersole ve Cappelli 2000).

Mikroorganizmalar, endotoksin ve ekzotoksinler gibi mikrobiyal ürünler ile konak hücrelerinden IL-1 salgılanmasını uyarırlar. IL-1 salgılanmasını uyaran konağa bağı faktörler ise, kompleman sisteminin bir ürünü olan C5a, koloni sitimüle edici faktör, TNF- α , transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve IL-1'in kendisidir. Kortikosteroidler ve antienflamatuvar ajanlar ise, makrofajlardan IL-1 salımını inhibe edici role sahiptir (Gemmell ve ark. 1997, Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-1, aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil, fibroblastlar, endotelyal hücreler, epitelyal hücreler, astrositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenir (Gemmell ve ark. 1997, Al-Shammari ve ark. 2001, Delaleu ve Bickel 2004).

IL-1'in hedef hücre ve dokular üzerine etkisi şöyle sıralanmıştır:

1. Makrofajları etkileyerek, onların ilgili bölgeye göçünü sağlar ve onların hücre öldürücü aktivitelerini ve prostaglandin üretimini artırır.
2. Nötrofillerin ilgili bölgeye göç etmesini sağlar, nötrofilleri metabolik olarak aktive eder ve nötrofiliye sebep olur.
3. B hücrelerini prolifer olmaları ve antikör üretmeleri için sitimüle eder.
4. T hücrelerini lenfokin üretmeleri için sitimüle eder.
5. Fibroblast proliferasyonuna, kollajenaz ve prostaglandin üretimine sebep olur.
6. Osteoklast formasyonunu, kemik ve kırıkta rezorpsiyonunu sitimüle eder.
7. Hepatositleri, amiloid, fibrinojen, C-reaktif protein, haptogloblin, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin üretmeleri için sitimüle eder.
8. Endotelyal hücreleri prolifer olmaları ve prostaglandin üretmeleri için sitimüle eder.
9. Beyne etki ederek ateş, uyku hali ve anoreksiye neden olur.
10. Epitelyal hücreleri prolifer olmaları ve kollajen üretmeleri için sitimüle eder (Genco 1992).

IL-1 α ve IL-1 β , aminoasit düzeyinde sadece %27 oranında benzerlik göstermelerine rağmen, ortak biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve proenflamatuvar özellikleri daha güçlüdür (Tatakis 1993). IL-1 α , büyük oranda hücre membranı ile ilişkili olarak

bulunurken, IL-1 β 'nın hücreden salındığı gösterilmiştir (Hazuda ve ark. 1988, Dinarello 1991). Hücre yüzeyinde IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra'yı tanıyan iki reseptör protein tanımlanmıştır. (Dinarello 1997, Delaleu ve Bickel 2004). Tip I reseptörler sinyal iletimi ve hücre aktivasyonundan sorumluyken, tip II reseptörler membrana bağlı, çözünebilir ve işlev görmeyen reseptörler (*decoy receptor*) olarak tanımlanmıştır (Dinarello 1997, Delaleu ve Bickel 2004). IL-1 reseptör aktivitesinin, hem nötralize edici reseptör olarak davranan tip II reseptörler, hem de IL-1Ra tarafından azaltılarak bloke edildiği belirtilmiştir (Dinarello 1998).

IL-1 α , biyolojik olarak aktif olup, hücre bütünlüğünün sürdürülmesi ile ilişkilidir. Nekroz, apoptozis veya hücre geçirgenliğinin artması gibi hücre bütünlüğünün bozulması durumlarında salınır. IL-1 β , inaktif öncü protein olarak sentezlenir. Aktif hale dönüşmesi, spesifik IL-1 dönüştürücü enziminin salınımı ile olur. IL-1 sistemindeki agonistler ile antagonistler arasındaki dengenin, enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-1, güçlü ve potent bir kemik rezorbe edici sitokindir. IL-1 α ve IL-1 β 'nın kemik rezorpsiyonunu stimüle etmede eşit etkili olduğu bulunmuştur. IL-1'in kemik rezorpsiyonunu stimüle etmesi, muhtemelen 2 mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi, IL-1 α ve IL-1 β , monosit ve fibroblastlardan büyük miktarlarda prostaglandin-E₂ (PGE₂) üretimine sebep olarak, kemik rezorpsiyonuna ve aynı zamanda MMP salınmasını indükleyerek, bağ dokusu yıkımına neden olurlar (Birkedal-Hansen 1993, Schwartz ve ark. 1997, Okada ve Murakami 1998). İkinci mekanizmada ise, prostaglandinden bağımsız olarak, osteoklastlar üzerine direkt etki ile kemik rezorpsiyonuna neden olurlar (Schwartz ve ark. 1997).

DOS IL-1 β (IL-1 β ^{DOS}) seviyesinin, insanda deneysel gingivitis ve maymunlarda deneysel periodontitis modelinde, 7-12 kat arttığı belirtilmiştir (Haesman ve ark. 1993, Smith ve ark. 1993). DOS'daki IL-1 α , IL-1 β ve IL-1Ra miktarlarının periodontitisin şiddetiyle yakından ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Ishihara ve ark. 1997).

Yapılan bir çalışmada, kronik periodontitisli hastalardan elde edilen dişeti örneklerinin ekstraktlarında, IL-1 β varlığı ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Periodontitis lezyonlarından elde edilen doku örneklerinde, IL-1 β miktarı artmış

bulunup, iltihabi olmayan bölgelerde bu sitokin tespit edilememiştir (Hönig ve ark. 1989).

Bir başka çalışmada, kronik periodontitisli hastaların, periodontal hastalıklı alanlarından elde edilen dokularında, ELISA yöntemiyle IL-1 β , IL-1 α ve TNF- α miktarları belirlenmiştir. Ayrıca dondurulmuş doku örneklerinde, indirekt immünfloresans yöntemiyle sitokin varlığı tespit edilmiştir. Sonuçta, sağlıklı dokuya oranla hastalıklı bölgelerde IL-1 β ve TNF- α miktarları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-1 β içeren hücre sayısının, IL-1 α 'ya göre 40 kat ve TNF- α 'ya göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, IL-1 β 'nın periodontitis patogeneğinde önemli bir mediyatör olduğunu belirtmişlerdir (Stashenko ve ark. 1991b).

Periodontal dokularda IL-1 β varlığını araştıran bir çalışmada, hem sağlıklı hemde hastalıklı dokularda immünfloresans boyama tekniği ile IL-1 β varlığı tespit edilmiştir. Hem sağlıklı hemde hastalıklı dokularda, IL-1 β pozitif boyanan hücrelere rastlanılmış olup, bu boyama bağ dokusu ile sınırlı kalmış, epitelde boyanma izlenmemiştir. Boyanmış hücre sayısının hastalıklı dokuda, sağlıklı dokuya göre 3 kat fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sonucu olarak araştırmacılar, IL-1 β 'nın periodontal hastalık patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (Jandinski ve ark. 1991).

IL-1 β 'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, IL-1 β 'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı tespit edilmiştir. Gingival indeks, plak indeksi, daha az oranda periodontal cep ile, doku IL-1 β konsantrasyonu ve iltihabi hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin, periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur (Hou ve ark. 2003).

Yapılan bir başka çalışmada, IL-1 β , IL-8, IL-10 ve RANTES'in periodontitis ile ilişkisi ve periodontal tedavi sonrası bu sitokinlerin DOS'taki seviyeleri incelenmiştir. IL-1 β sağlıklı dişetinde görülmezken, periodontitisli hastaların DOS'larında tespit edilmiştir. Ayrıca IL-1 β , hastalığın aktif olduğu yerlerde, aktif olmayan yerlere göre daha fazla bulunmuştur. Periodontal tedaviden 2 ay sonra IL-

1 β ve diğ er sitokinlerin DOS'taki miktarları azalmıştır. Bu sitokinlerin periodontal durumla ilişkili olabileceğı belirtilmiştir (Gamonal ve ark. 2000).

Kronik periodontitisli hastalarda yapılan kontrollü bir çalışmada, IL-1 β ve IL-1Ra'nın DOS'taki seviyeleri incelenmiştir. DOS  rnekleri, üst çene  n dişlerden alınmıştır. Kanayan derin ceplerden, kanama göstermeyen derin ceplerden ve sağılıklı alanlar olmak üzere 3 çeşit bölgeden örnekleme yapılmıştır. IL-1 β ve IL-1Ra konsantrasyonları ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir. IL-1 β 'nın ortalama konsantrasyonları, kanayan periodontitis alanlarında 0.11 pg/ μ l, kanama göstermeyen periodontitis alanlarında 0.04 pg/ μ l ve sağılıklı alanlarda 0.01 pg/ μ l iken, IL-1 Ra'nın ortalama konsantrasyonları sırasıyla 0.44 pg/ μ l, 0.59 pg/ μ l ve 6.99 pg/ μ l bulunmuştur. Böylece periodontitisin şiddeti ile IL-1 β 'nın artışı ve IL-1Ra'daki azalış arasında sıkı bir ilişkinin olduğı belirtilmiştir (Rawlinson ve ark. 2000).

1.2.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, enflamasyon, konak savunması ve doku hasarıyla ilişkili, geniş alanda hümoral ve hücresel immün etkileri olan çok yönlü bir sitokindir (Holla ve ark. 2004). Biyolojik aktivitelerinden ötürü, önceleri interferon- β_2 (IFN- β_2), hibridoma/plazmasitoma büyüme faktörü, hepatosit-sitimüle edici faktör, B hücresi sitimüle edici faktör 2 (BSF-2) ve B hücresi farklılaşma faktörü (BCDF) olarak adlandırılmıştır (Feghali ve Wright 1997). IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi enflamatuvar uyaranlara, endotoksin gibi bakteriyel ürünlere ve viral enfeksiyonlara karşı cevap olarak üretilir (Holla ve ark. 2004). IL-6, T ve B lenfositleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitelyal hücreler, nöronlar, astrositler, mezenşimal hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler ve keratinositler olmak üzere geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (Reinhardt ve ark. 1993, Ebersole ve Capelli 2000, Bozkurt ve ark. 2000, Taylor 2010). IL-6, B hücreleri için bir büyüme faktörü gibi rol oynayarak, onların antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükler. IL-6, T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasında, IL-2 ve IL-2 reseptör salımının tetiklenmesinde, hematopoeziste rol oynar. IL-6, aynı zamanda akut enflamatuvar cevabın sınırlanmasında, negatif feedback sağılamak ve TNF üretimini inhibe etmek gibi düzenleyici etkilerde sahiptir (Feghali ve Wright 1997, Taylor 2010). IL-6, kemik rezorpsiyonunun otokrin ve parakrin mediyatörü olup,  nc  hücrelerden osteoklastların gelişimini sitimüle eder. IL-6, etkili bir kemik rezorbe edici olan IL-1'in etkileri için de bir mediyatör olarak görev yapar. Ancak

buna zıt olarak, IL-6, IL-1Ra ve TNF- α çözülebilir reseptörü indükleyerek, IL-1 ve TNF- α üretimini inhibe edebilme yeteneğine sahiptir. Böylece IL-6, bu sitokinlerin proenflamatuvar etkilerinin dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır (Holla ve ark. 2004).

IL-6 seviyesinin, periodontitisli hastaların hücre ve dokularında net bir şekilde arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Barthold ve ark. 1991, Kono ve ark. 1991, Matsuki ve ark. 1992, Fujihashi ve ark. 1993, Gemmell ve ark. 1993, Yamazaki ve ark. 1994).

Kronik periodontitisli alanlardan alınan gingival fibroblastların, sağlıklı alanlardan alınan gingival fibroblastlara göre daha fazla IL-6 salınımı yaptığı tespit edilmiştir (Dongari-Bagtzoglou ve Ebersole 1998).

IL-6 ile kronik periodontitisin şiddeti arasındaki ilişkinin, ELISA yöntemi ile incelendiği bir çalışmada, periodontal cep derinliği arttıkça IL-6'nın DOS'taki total miktarında arttığı gösterilmiştir. Böylece IL-6'nın, periodontal hastalık şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Lin ve ark. 2005).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, doku ve DOS örneklerindeki IL-6 seviyesine etkisinin incelendiği bir çalışmada, tedavi sonrası, periodontal cerrahi gereksinimi kalmayan alanlardaki doku örneklerinde IL-6 seviyesinin az, cerrahi gerektiren alanların doku örneklerinde ise IL-6 seviyesinin fazla olduğu görülmüştür. DOS IL-6 (IL-6^{DOS}) seviyelerinin ise cerrahi gerektirmeyen alanlarda fazla, cerrahi gerektiren alanlarda ise az olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonunda iyileşmeyip, cerrahi müdahale gerektiren alanlardaki dişeti bağ dokusunda IL-6 akümüülasyonunun fazla olduğu belirtilmiştir (Guillot ve ark. 1995).

Periodontal klinik parametrelerle, DOS'taki IL-6 arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, IL-6 ile kanama indeksi ve cep derinliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak plak indeksi ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Geivelis ve ark. 1993).

IL-6'nın, monositlerin osteoklastlara dönüşümünü etkileyerek, periodontal hastalıktaki lokal kemik turnover'ında rol oynayabileceği belirtilmiştir (Kornmann ve ark. 1997, Okada ve Murakami 1998).

Reinhardt ve ark., yaptıkları bir çalışmada, IL-6^{DOS} seviyesinin inatçı periodontitis hastalarında, stabil periodontitis hastalarına göre arttığını rapor etmişlerdir (Reinhardt ve ark. 1993).

1.2.3. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8 proenflamatuvar bir sitokin olup, esas görevi enfeksiyonda ve enflamasyonda, dolaşımdaki ve dokudaki nötrofilleri aktive edip, doku hasarı olan bölgeye göç etmelerini sağlamaktır. IL-8 aynı zamanda, diğer hücre tiplerinin de (monositler, lenfositler, bazofiller ve eozinofiller) aktivasyonundan ve ilgili bölgeye göçünden sorumludurlar. IL-8 önceleri nötrofil kemotaktik faktör (NCF) ve nötrofil aktive edici protein (NAP-1) olarak bilinmekteydi (Feghali ve Wright 1997).

IL-8, damar ve akciğer endotelinden, monositlerden, eozinofillerden, böbrek mezangial hücrelerinden, astrositlerden, fibroblastlardan ve keratinositlerden olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir. Hem IL-1 β ve TNF- α , IL-8 geninin transkripsiyonel aktivasyonunu ve IL-8 proteininin sentezini indükler (Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-8, IL-1 ve TNF, hücre yüzeyi adezyon molekülü (endotelial lökosit adezyon molekülü, ELAM-1 ve interselüler adezyon molekülü, ICAM-1 gibi) salınımını artırarak nötrofillerin biraraya gelmesinden sorumludurlar. Böylece, nötrofillerin endotelial hücrelere tutunmasını arttırarak, damar duvarından nötrofil diapedezine yardımcı olurlar. Sonuç itibari ile IL-8, enflame dokuda nötrofillerin toplanmasını ve aktivasyonunu yönlendirmektedir (Feghali ve Wright 1997).

IL-8 ve ICAM-1, bakteri saldırısına cevap olarak akciğerlerin, bağırsakların, üriner sistemin epitellerinde ve gingival dokularda oluşturulmaktadır. Histolojik çalışmalar IL-8 ve ICAM-1'in hem hastalıkta hem de sağlıklı gingival dokularda bulunduğunu göstermektedir. IL-8'in, sulkuler ve birleşim epitelinde de dahil olmak üzere epitelde lokalize olduğu görülmektedir (Kinane ve ark. 2001).

Dişetinde IL-8 varlığı RNA/PCR yöntemiyle saptanmış, daha sonra yapılan kültür, in situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal çalışmalarla, periodontal dokularda IL-8 üreten hücrelerin ve stimulanların belirlenmesi amaçlanmıştır. DOS çalışmaları ile birlikte, periodontal hastalıkların patogeneğinde IL-8'in rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır (Matsuki ve ark. 1992, Tonetti ve ark. 1993, Dongari-

Bagtzoglou ve Ebersole 1996a, Dongari-Bagtzoglou ve Ebersole 1996b, Chung ve ark. 1997, Özmeriç ve ark. 1998).

Gingival epitelyal hücrelerinin *A.actinomycetemcomitans* ile sitimülasyonu sonucu, epitel hücrelerinden IL-8 salınımı olduğu ve bunun 6 saat içerisinde en üst seviyeye çıktığı gözlenmiştir. TNF sitimülasyonu ile de epitel hücrelerinden IL-8 salınımı gözlenirken, IFN- γ ile bu tür bir etki oluşmamıştır. Mikroorganizmalar ile ilk karşılaşan hücreler olan epitelyal hücrelerde görülen bu hızlı yanıt, nötrofillerin dişeti oluşuna gelerek periodontopatojenlere karşı bir bariyer oluşumunu sağlamaktadır (Huang ve ark. 1998).

Kronik periodontitisli hastalardan elde edilen fibroblast kültürlerinde, IL-8 ve IL-6 üretiminin, sağlıklı bireylerden alınan fibroblast kültürlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Dongari-Bagtzoglou ve Ebersole 1998). Ayrıca endojen (IL-1, TNF- α) ve eksojen (*A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*) sitimulusların, hem periodontitisli hemde sağlıklı bireylerden elde edilen fibroblast kültürlerinde, IL-6 ve IL-8 salınımını arttırdığı belirlenmiştir (Takashiba ve ark. 1992).

Kronik periodontitisli bireylerde yapılan kontrollü bir çalışmada, IL-1 ve IL-8'in periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'taki konsantrasyonu ve total miktarı ELISA yöntemi ile incelenmiştir. DOS'taki IL-1 (IL-1^{DOS}) ve IL-8'in (IL-8^{DOS}) total miktarlarının tedavi öncesi kronik periodontitisli grupta, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fazla olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası, her iki sitokinin total miktarlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda klinik parametreler ile bu iki sitokinin total miktarları arasında, pozitif bir ilişkinin olduğu belirtilmiştir (Tsai ve ark. 1995).

Orta ve ileri düzeyde periodontitisli hastaların hastalıklı bölgelerinden alınan DOS örneklerindeki IL-8 total miktarı, sağlıklı bölgelerden alınanlara göre yüksek ancak konsantrasyonun düşük çıktığı gözlenmiştir. Th1 hücreleri tarafından üretilen ve hücrel immüniteden sorumlu IFN- α konsantrasyonunun, IL-8 konsantrasyonu ile hastalıklı alanlarda az bulunmasının, yetersiz nötrofil akümüasyonu ve azalmış antibakteriyal konak savunma aktivitesinin bir göstergesi olabileceği rapor edilmiştir (Mathur ve ark. 1996).

1.3. Periodontal Dokuların Ekstrasellüler Matriksinin Yıkımında Proteolitik Enzimlerin Rolü

Bağ dokusunun remodelasyonu, kollajenöz ekstrasellüler enzimlerin, aktivatörlerin, inhibitörlerin, sitokin ve büyüme faktörleri gibi düzenleyici moleküllerin üretimini içeren kompleks hücre-hücre ve hücre matriks etkileşimleri ile düzenlenmektedir. Periodontal dokuların yapısal olarak ana elemanlarından biri protein olduğu için, periodontal doku yıkımında proteinazlar anahtar enzimlerdir. Proteinazlar ve onların endojen inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, çeşitli doku yıkıcı patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur.

Doku matriks makromoleküllerinin yıkımında etkili proteinazlar metallo, serin, sistein, aspartik proteinazlar olmak üzere dört temel sınıfta toplanmaktadır. Periodontal hastalıklarda MMP'ler ve bir grup serin proteinaz en fazla etkinliğe sahip proteolitik enzimler olarak bilinmektedir (Reynolds ve Meikle 1997).

1.3.1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Matriks metalloproteinazlar, intertisyel ve bazal membran kollajenleri, fibronektin, laminin ve proteoglikan ana proteinini içeren ESM makromoleküllerinin yıkımını sağlayan proteolitik enzim ailesidir (Birkedal-Hansen 1993). Bu enzimler genel olarak büyük benzerlikler gösterebilirler de, etki gösterdikleri substratlarının ve transkripsiyon regülasyonlarının farklı olması nedeni ile birbirlerinden ayrılmaktadırlar. MMP'ler nötr pH da aktiftir, aktivitelerini gösterebilmeleri için "Ca++" gerekir ve aktif bölgelerinde "Zn++" içerirler. MMP'ler, sistein, aspartik ve serin proteinazlarla birlikte ESM ve bazal membran (BM) yıkımının proteolitik enzimlerini oluştururlar. ESM remodelasyonu hem normal büyüme-gelişim gibi fizyolojik, hemde enflamatuvar hastalıklar gibi patolojik durumlarla ilişkilidir. MMP'lerin patolojideki rolleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- 1- Kanser invazyonları ve metastazları, romatoid artirit, osteoartrit, dekübitus ülseri, gastrik ülser, korneal ülser, periodontal hastalık, beyin hasarı ve nöroenflamatuvar hastalıklar gibi durumlardaki doku hasarında,
- 2- Karaciğer sirozu, fibrotik akciğer hastalığı, otoskleroz, ateroskleroz ve multiple skleroz durumlarındaki fibrozis oluşumlarında,
- 3- Dilate kardiomyopati, epidermolizis bülloza ve aortik anevrizma gibi matriks zayıflamalarında rol oynarlar (Amalinei ve ark. 2010)

Periodontal hastalıkta etkili bulunan MMP'ler, mikrobiyal dental plak bileşenlerinin doğrudan veya dolaylı yoldan konak hücrelerini uyarması sonrası sentezlenir (Kornmann 1997). MMP'ler endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositler, trombositler, kondrositler, keratinositler, epitel hücreleri, mezanşimal hücreler, nötrofiller ve osteoblastlar gibi birçok hücre tipi tarafından salgılanmaktadır (Galis ve Khatri 2002).

MMP enzim ailesi yapılarına ve fonksiyonlarına göre aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır (Palosaari ve ark. 2003):

- a) Kollajenazlar;** MMP-1 (fibroblast tip), MMP-8 (nötrofil tip), MMP-13 (kollagenaz-3), MMP-18 (kollagenaz-4),
- b) Jelatinazlar (tip IV kollajenazlar);** Jelatinaz-A (MMP-2) ve jelatinaz-B (MMP-9)
- c) Stromelisinler;** MMP-3 (Stromelisin-1), MMP-10 (Stromelisin-2), MMP-11 (Stromelizin-3)
- d) Matrilisinler;** MMP-7 (matrilisin-1), MMP-26 (matrilisin-2)
- e) Membran tip MMP'ler (MT-MMP'ler);** MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25
- f) Diğerleri;** MMP-12, MMP-19, MMP-20, MMP-21, MMP-22, MMP-23

Çizelge 1.2. Matriks metalloproteinazlar, matriks substratları, biyoaktif substrat ve aktivitesi

Proteaz	MMP numarası	Matriks substratı
Kollajenaz-1	MMP-1	Kollajen tipleri III>I>II, VII, X
		Jelatin
		Entaktin
		Agrekan
		Tenaskin
		Bağlantı proteinleri
Kollajenaz-2	MMP-8	Kollajen tipleri I>II>III>VII, X
		Jelatin
		Entaktin
		Tenaskin
		Agrekan
Kollajenaz-3	MMP-13	Kollajen tipleri II>III>I>VII, X
		Jelatin
		Entaktin
		Agrekan
		Tenaskin
Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen tipleri I, II, III

		Jelatin
Jelatinaz-A	MMP-2	Denatüre kollajenler (jelatin)
		Elastin
		Fibronektin
		Kollajen tipleri I,IV,V,VII,X,XI
		Laminin-5
		Agrekan
		Brevikan
		Nörokan
		BM-40
		Vitronektin
		α 2-makroglobülin
Jelatinaz-B	MMP-9	Denatüre kollajenler (jelatin)
		Elastin
		Fibronektin
		Kollajen tipleri I,IV,V,VII,X,XI
		Laminin
		Agrekan
		Vitronektin
		Bağlantı proteinleri
MT1-MMP	MMP-14	Kollajen tipleri I,II,III
		Jelatin
		Fibronektin
		Vitronektin
MT2-MMP	MMP-15	Proteoglikan
MT3-MMP	MMP-16	Kollajen tip III
		Fibronektin
MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
		Fibrin
		Fibrinojen
MT5-MMP	MMP-24	Fibronektin
		Proteoglikanlar
		Jelatin
MT6-MMP	MMP-25	Jelatin
		Kollajen tip IV
		Fibrin
		Fibronektin
		Laminin-1
Stromelisin-1	MMP-3	Proteoglikanlar
		Agrekan
		Laminin
		Fibronektin
		Kollajenin üçlü heliks yapısı göstermeyen kısımları

		Tip II,III,IV,V,IX,X,XI
		Jelatin
		Entaktin
		Tenaskin
		Vitronektin
		Fibrin/fibrinojen
		Bağlantı proteinleri
		Elastin
Stromelisin-2	MMP-10	
Stromelisin-3	MMP-11	Agrekan
		Laminin
		Fibronektin
Matrilisin	MMP-7	Agrekan
		Laminin
		Fibronektin
		Kollajenin üçlü heliks yapısı göstermeyen kısımları
		Tip II,III,IV,V,IX,X,XI
		Jelatin
		Entaktin
		Tenaskin
		Vitronektin
		Fibrin/fibrinojen
Matrilisin-2	MMP-26	Kollajen tip IV
		Jelatin
		Fibronektin
		Fibrinojen
Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
		Fibronektin
		Fibrin/fibrinojen
		Laminin
		Proteoglikan
		Jelatin
		Vitronektin
		Myelin bazik protein
RASI, Stromelisin-4	MMP-19	Jelatin
		Fibronektin
		Tenaskin
		Kollajen tip IV
		Laminin
		Entaktin
		Fibrin/fibrinojen
		Agrekan
		COMP

Enamelisin	MMP-20	
XMMP	MMP-21	
	MMP-22	
	MMP-27	Jelatin
	MMP-23A,B	
CA-MMP		
Epilysin	MMP-28	

(Uitto ve ark. 2003).

Latent formdaki MMP'lerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir (Ryan 2000). Çeşitli yollarla aktive olan bu enzimler dişeti bağ dokusu ve alveoler kemiğin yıkımına neden olur (Golub ve ark. 1995). Organizmada MMP'lerin yıkıcı etkileri üç farklı yolla düzenlenmektedir:

MMP Ekspresyonunun Transkripsiyonel Düzenlenmesi

Sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve kimyasal ajanlar gibi çok sayıda faktör MMP transkripsiyonunun düzenlenmesinde etkilidir. Bunların arasında IL-1, TNF- α , TGF- α , TGF- β ve epidermal büyüme faktörü en etkili olanlarıdır. Paratiroid hormon ve endotoksin MMP ekspresyonunu artırırken, IFN- γ , TGF- β ve glukokortikoidler ise azaltır (Palosaari ve ark. 2000).

Proenzim Aktivasyonu

MMP aktivasyonu; basamak basamak, doğrudan ekstrasellüler aktivasyon (hücre yüzeyi aktivasyonu) veya intraselüler aktivasyon yolları ile gerçekleşebilmektedir (Nagase 1997). Tüm aktivasyon şekillerinde sistein-çinko (Cys-Zn⁺⁺) etkileşiminin bozulması ("Cysteine-switch") söz konusudur. ProMMP'nin Cys bölümü, aktif alandaki Zn⁺⁺'ya bağlanır (Van Wart ve Birkedal-Hansen 1990). Böylece aktif alan bloke olur, enzim aktivitesi gözlenmez. Cys'in çinkodan ayrılmasına "Cysteine-switch" denir. Bu ayrılma, düğmeye basma şeklinde etki göstererek enzimin aktivasyonuna yol açar. Bir diğer aktivasyon şekli, proMMP'nin MMP-14 (Sato ve ark. 1994) veya plazmin (Andreasen ve ark. 1997) ile aktivasyonu yoluyla hücre yüzeyinde gerçekleşir. MMP'lerin temel fizyolojik aktivatörü plazmindir (Beaudeau ve ark. 2004, Dollery ve ark. 1995) İn vitro çalışmalarda ürokinaz tip plazminojen aktivatör (ü-PA) sistem inhibisyonunun matriks yıkımını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (Estreicher 1989). Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), uPA üzerinde inhibitör etkilidir ve MMP'lerin plazmin aracılı aktivasyon işlemi ile zıt yönde etkileşir. Yetmiş yedi uPA aracılığı ile oluşan aktivasyon ile pıhtılaşma arasında benzerlikler vardır. uPA aracılı

aktivasyon ile inaktif yapıdaki bir MMP aktive olur. Aktifleşen enzim diğer bir MMP'yi aktive eder ve pozitif bir döngü meydana gelir. Bu şekilde plazmin, pro formdaki MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'u aktif forma dönüştürür. Daha sonra MMP-3 pro MMP-1'i MMP-1'e dönüştürür (Beaudeau ve ark. 2004, Dollery ve ark. 1995).

MMP'lerin Spesifik Doku İnhibitörleri İle İnhibisyonu

MMP aktivitesinin kontrolünde spesifik doku inhibitörleri olan TIMP'ler anahtar rol oynar. MMP'lerin doku inhibitörlerinin 4 üyesi bulunmaktadır (TIMP -1, -2, -3, -4). TIMP'lere ek olarak α 2-makroglobulin, heparin, tetrasiklinler ve sentetik inhibitörler de MMP inhibitörleri arasında yer alır (Dollery ve ark. 1995).

TIMP'ler bağdoku metabolizmasının düzenlenmesinde temel rolü olan protein yapılarıdır (Nagase 1999). MMP'lere geri dönüşümsüz ve kovalent olmayan bir biçimde bağlanarak, latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini inhibe ederler. Böylece TIMP'ler, MMP enzim aktivitesini sıkı kontrol altında tutarlar (Lambert ve ark. 2004, Reynolds ve Meikle 1997). Matriks metalloproteinazların aktif halde olanları geniş spektrumlu plazma proteinaz inhibitörleri olan α -makroglobulinler tarafından yakalanırlar. α -makroglobulinler damarsal proteinaz inhibitörleri olmalarına karşın enflamatuvar durumlarda damar dışına da çıkarlar ve MMP'lerin aktif kısmındaki bir bağı bozarak enzimi etkisiz hale getirirler (Birkedal-Hansen 1994).

1.3.2. Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13)

Kollajenaz grubunda yer alan MMP-1, -8, -13 ve -18, ekstrasellüler alanda fibriler kollajenin yıkımında rol alan temel nötral proteinazlardır (Ravanti ve ark. 1999, Uitto ve ark. 1998). Bunlar, fizyolojik ısı derecesinde tip I, II ve III kollajenleri $\frac{3}{4}$ N-terminal ve $\frac{1}{4}$ C-terminal bölümlerine ayırırlar. Bu parçalanmış kısımlar daha sonra jelatinazlar gibi diğer MMP'ler tarafından yıkılır (Ravanti ve ark. 1999). Dişeti enflamasyonunun varlığında, intertisyel kollajenazların periodontal doku yıkımı üzerine etkileri çok sayıda araştırma ile gösterilmiştir (Aiba ve ark. 1996, Ingman ve ark. 1994, Tervahartiala ve ark. 2000, Kiili ve ark. 2002).

MMP-1

MMP-1 (fibroblast tip kollajenaz, 55 kDa), periodontal dokuların ESM'nin ana protein bileşeni olan tip I ve III kollajeni yıkıma uğratan başlıca proteolitik enzimdir (Aiba ve ark. 1996, de Souza ve ark. 2003, Tüter ve ark. 2002). MMP-1

dokularda; fibroblast, keratinosit, endotelial hücre, osteoblastlar, kondrosit ve monosit/makrofaj gibi hücreler tarafından üretilen ve salınımı yapılan kollajenazdır (Aiba ve ark. 1996, Tüter ve ark. 2002). Bağ dokusu şekillenmesinde önemli bir düzenleyici olduğu için, bağ dokusunu ilgilendiren artrit (Yoshihara ve ark. 2000) ve ateroskleroz (Galis ve ark. 1994) gibi hastalıklarda etkili enzimdir. Araştırma sonuçlarına göre, periodontitisten etkilenen dişeti ve DOS örneklerinin MMP-1 seviyesi, sağlıklı dişetine göre anlamlı olarak artar (Aiba ve ark. 1996, Kubota ve ark. 1999).

Kronik periodontitisli dişeti örneklerinde immünohistokimyasal değerlendirmeler yapan Ingman ve ark., MMP-1'in fibroblast ve makrofajlarda bulunduğunu saptamışlardır. Sağlıklı dişeti bağ dokusu ve epitelinde MMP-1 immünreaktivitesini gözleyememişlerdir (Ingman ve ark. 1996).

Aiba ve ark., ise gingivitisli bölgelerden elde ettikleri dişeti örneklerindeki MMP-1 mRNA seviyesinin, sağlıklı dişetinden alınan örneklerle göre önemli ölçüde fazla olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastalıklı bölgelerdeki MMP-1 mRNA seviyesinin, MMP-8 mRNA seviyesinden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar bu sonuçları ile enflamasyonun kollajen yıkımında MMP-1'in MMP-8'den daha önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (Aiba ve ark. 1996).

Séguier ve ark. da, kronik periodontitisli dişeti dokusunda MMP-1 protein seviyesinin artmış olduğunu, sitotoksik hücrelerin sayısının MMP-1 miktarı ile pozitif ilişkide olduğunu belirlemişlerdir (Séguier ve ark. 2001).

Soell ve ark., periodontal olarak sağlıklı 5 kişinin sağlıklı bölgelerinden ve 11 ileri kronik periodontitis hastasının periodontitisten etkilenmiş bölgelerinden elde ettikleri dişeti ve DOS örneklerindeki MMP-1 seviyesini değerlendirmişlerdir. Periodontitisten etkilenmiş bölgelerde DOS örneklerindeki MMP-1 seviyesinin kontrol grubuna göre % 300 oranında artmış olduğunu, dişeti örneklerindeki MMP-1 protein seviyesindeki artışının ise % 450 oranında olduğunu saptamışlardır (Soell ve ark. 2002).

Tüter ve ark., cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrasında 10 kronik periodontitisli ve 10 sağlıklı bireyden elde ettikleri DOS örneklerinde, MMP-1 seviyesini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Periodontitisli grubun DOS MMP-1 (MMP-1^{DOS}) seviyesinin başlangıçta sağlıklı gruptan yüksek olduğunu, tedavi

sonrasında ise başlangıca göre anlamlı azalma gözlediklerini belirtmişlerdir (Tüter ve ark. 2002).

MMP-8

MMP-8 (nötrofil tip kollajenaz), tip I ve III kollajenin her ikisini hidrolize etse de, bu enzim tip I kollajeni diğerlerine göre daha hızlı yıkıma uğratar. Özellikle nötrofillerin granüllerinde bulunan MMP-8'in, periodontitisten etkilenen alanlarda farklı hücreler tarafından da sentezlendiği bildirilmiştir (Kiili ve ark. 2002). Çeşitli araştırmalar kronik periodontitisli bölgelerden veya enflame dişeti bölgelerinden elde ettikleri dişeti veya DOS örneklerinde MMP-8'in arttığını ortaya koymuştur (Atilla ve ark. 2001, Chen ve ark 2000, Buduneli ve ark. 2002, Kiili ve ark 2002).

Chen ve ark., yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavinin, kronik periodontitis hastalarının DOS MMP-8 (MMP-8^{DOS}) seviyelerine etkisini incelemişler, tedaviden 2 hafta sonra MMP-8^{DOS} seviyesinin, başlangıca göre anlamlı şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir (Chen ve ark. 2000).

Marcaccini ve ark., kronik periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavinin, DOS'taki MMP-8, MMP-9, TIMP-2 ve myeloperoksidaz seviyelerine olan etkisini incelemişler, tedaviden 3 ay sonra MMP-8 ve diğer moleküllerin başlangıca göre azaldığını göstermişlerdir (Marcaccini ve ark. 2010).

Azmak ve ark., yapmış oldukları çalışmada, kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan tedaviye ek olarak periodontal cep içerisine uygulanan klorheksidin çipin, MMP-8^{DOS} düzeylerine olan etkisi incelenmiştir. Tedaviden sonra 10. günde MMP-8^{DOS} düzeylerinin başlangıca göre azalmaya başladığını, bu azalmanın 1., 3. ve 6. aylarda devam ettiğini gözlemlemişlerdir (Azmak ve ark. 2002).

Buduneli ve ark., yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak meloksikam kullanımının MMP-8^{DOS} seviyelerine etkisini incelenmiştir. Tedaviden sonra 10. günde MMP-8 miktarları hem plasebo hemde meloksikam grubunda azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma meloksikam grubunda daha fazla olup, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (Buduneli ve ark. 2002).

1.3.3. TIMP-1

TIMP-1 molekülü, 184 aminoasit içeren, yoğun olarak glikozillenmiş bir proteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık olarak 20 kDa kadardır ve glikozillenmiş şeklin ağırlığı 28,5 kDa'a ulaşmaktadır (Bode ve ark. 2003, Brew ve ark. 2000, Fassina ve ark. 2000). Matriks metalloproteinaz inhibitörleri arasında TIMP-1, periodontal hastalıklı bireylerin dişeti dokularındaki MMP'lerin majör inhibitörü olarak gösterilmiştir (Nomura 1993, Nomura 1998). TIMP-1 birçok bağ dokusu hücresinin yanında makrofajlardanda sentezlenmektedir (Reynolds ve Meikle 1997).

TIMP-1 ekspresyonu, büyüme faktörleri (EGF, TNF α , IL-1, TGF- β), forbol esterleri, retinoidler ve glukokortikoidler ile stimüle edilmektedir. TIMP-1 aktif kollajenaz ile kompleksler oluştururken, prokollajenaz ile oluşturmaz (Birkedal-Hansen 1993). Periodontitisli hastaların dişeti dokuları ve DOS örneklerinde TIMP-1 seviyeleri incelendiğinde, bazı çalışmalar TIMP-1 seviyesinin arttığını (Nomura 1993, Ingman 1996, Emingil 2006) bazı çalışmalar ise azaldığını (Soell ve ark. 2002, Pozo ve ark. 2005) rapor etmişlerdir.

Tüter ve ark. yaptıkları çalışmada, kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin, DOS MMP-3 (MMP-3^{DOS}) ve TIMP-1 (TIMP-1^{DOS}) seviyelerine etkisini incelemişler. Periodontal tedavi sonrası TIMP-1^{DOS} seviyesinin başlangıca göre arttığını gözlemlemişlerdir (Tüter ve ark. 2005).

Tüter ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada, kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin, MMP-1^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} seviyelerine etkisini incelemişler. Periodontal tedavi sonrası seviyesi MMP-1^{DOS} başlangıca göre azaldığı, TIMP-1^{DOS} seviyesinin ise başlangıca göre arttığını gözlemlemişlerdir (Tüter ve ark. 2002).

Haerian ve ark. 21 kronik periodontitis hastasında yapmış oldukları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavinin, DOS stromelisin (stromelisin^{DOS}) ve TIMP (TIMP^{DOS}) seviyelerine olan etkisi araştırmışlardır. Periodontal tedaviden 6 hafta sonra ikinci seansta TIMP^{DOS} değerlerinin arttığı ancak ikinci seanstan 3 ay sonra TIMP^{DOS} değerlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (Haerian ve ark. 1996).

1.4. CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİ

1.4.1. TEMEL

Periodontal tedavide etiyolojik ve yardımcı faktörlerin azaltılması ve eliminasyonu, tam diştaşı temizliği, hatalı restorasyonların düzeltilmesi, çürük lezyonlarının tedavisi ve kapsamlı günlük plak kontrolünün devamlı yapılması ile başılır (Perry 2006).

Başarılı bir periodontal tedavi, oral kavitedeki diş yüzeyleri ve diğer mukozal bölgelerde bulunan patojenik mikroorganizmaların eliminasyonunu hedefleyen anti-infektif prosedürlere bağlıdır (Drisko 2001).

Anti-infektif terapi, gingivitis ve periodontitisin birincil etkeni olan bakteriyel biofilmin azaltılması veya eliminasyonunu sağlayan mekanik ve kemoterapötik yaklaşımları içerir (Drisko 2001).

Periodontal Enfeksiyonun Kontrolünde Genel Prensipler

Mikrobiyal plağın, dişetindeki enflamasyona neden olan birincil patojenleri içerdiği bilgisi göz önüne alındığında, başlangıç periodontal tedavinin hedefi etkili plak kontrolüdür. Plak kontrolü, her terapötik periodontal prosedür için anahtar faktördür. Hasta günlük olarak supragingival plağı, diş fırçalama, diş ipi ve diğer oral hijyen araçlarını içeren standart oral hijyen prosedürleri ile uzaklaştırabilir. Ancak plak kontrolünün başarılı olabilmesi için, diş yüzeylerinde sert, pürüzlü depozitlerin ve düzensiz konturların olmaması gerekmektedir. Predispozan lokal faktörlerin kontrolü ve eliminasyonu şu terapileri içerir:

1. Diş taşlarının tamamen uzaklaştırılması,
2. Kötü yapılmış restorasyonların ve protezlerin düzeltilmesi veya değiştirilmesi,
3. Çürük lezyonlarının restorasyonu,
4. Ortodontik diş hareketi,
5. Gıda sıkışması olan alanların tedavisi
6. Oklüzal travmanın tedavisi
7. Umutsuz dişlerin çekimi (Perry 2006).

Hastanın kendi başına, subgingival plaktaki periodontopatojenleri yeterli şekilde baskılaması ya da elimine etmesi neredeyse imkansızdır. İyi derecede organize olmuş subgingival plağa erişmek oldukça zordur. Bu yüzden subgingival

plağın uzaklaştırılmasında profesyonel temizlik ihtiyacı ortaya çıkmıştır (Drisko 2001).

Mekanik Terapinin Rolü

Mekanik terapi, diş ve kök yüzeylerinin el, sonik ve ultrasonik aletler kullanılarak plak, endotoksin, diştaşı ve diğer plak için retantif lokal faktörlerin uzaklaştırılarak temizlenmesi işlemlerini içerir. Mekanik terapi, supra ve subgingival diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini kapsamaktadır (Drisko 2001, Adriaens ve Adriaens 2004).

Diş yüzeyi temizliği, supragingival ve subgingival diş yüzeylerinden plağın ve diştaşının kaldırılması işlemidir. Kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYD) ise, derin periodontal ceplerdeki yapısı bozulmuş sementi ve sement içine gömülmüş residüel diştaşlarını kök yüzeyinden uzaklaştırarak, pürüzsüz, sert ve temiz bir yüzey oluşturmak için yapılan bir işlemdir (Pattison ve Pattison 2006). Tüm bu temizleme işlemlerinin amacı, sağlıklı bir periodontal ataçman için, biyolojik olarak uygun kök yüzeyinin sağlanmasıdır (Drisko 2001). Pek çok çalışma, bu işlemlerin dental plağı uzaklaştırmada en etkin yol olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar periodontitisli bireylerde başlangıç tedavisi sonrası sondlama cep derinliğinde, klinik ataçman seviyesinde, gingival indeks ve sondlamada kanama skorlarında ciddi düzelme olduğu konusunda hemfikirdirler (Badersten ve ark. 1981, Umeda ve ark. 2004, Pawlowski ve ark. 2005, Tezal ve ark. 2006, Walter ve Weiger 2006).

1.5.Antimikrobiyal Ajanların Periodontal Hastalıklarda Kullanımı

Plak ve diştaşı mine üzerinde oluştuğunda, genellikle diş yüzeyine yüzeysel tutunurlar ve yüzeydeki bozukluklara penetre olmazlar. Bu durumda sadece diştaşı temizliği, mine yüzeyinden plağı ve diştaşını kaldırıp pürüzsüz ve temiz bir yüzey oluşturmada tek başına yeterlidir (Pattison ve Pattison 2006).

Plak ve diştaşına maruz kalmış kök yüzeyleri ise, farklı bir durum oluşturur. Kök yüzeyindeki diştaşı depozitleri, sıklıkla sement üzerindeki yüzey bozuklukları içine gömülmüşlerdir (Pattison ve Pattison 2006). Dentin açığa çıktığında, plak bakterileri dentin tübüllerine invaze olabilir. Bu durumda diştaşı temizliği tek başına yeterli olmamaktadır. Bu depozitleri elimine etmek için kök yüzeyinin bir kısmı kaldırılmalıdır. Ayrıca kök yüzeyi, cep ortamına maruz kaldığında, endotoksinler gibi toksik ürünlerle kontamine olabilir. Periodontal hastalıklarda, tek başına

uygulanan mekanik debridmandan sonra, periodontal ceplerin eliminasyonunun yeterli olmayabileceği literatürde rapor edilmiştir. Bunun bir nedeni *A.actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis*, *F.nucleatum* ve *T.denticola* gibi konak dokusu hücrelerine invaze olabilme yeteneğine sahip bakteriler veya ulaşamayan kök yüzeylerine yerleşmiş mikroorganizmaların, cep ortamını yeniden enfekte edebileceğidir. Derin periodontal ceplerde, mekanik debridman yetersiz kaldığından, antimikrobiyal ajanların tedaviye ek olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu antimikrobiyal ajanlarla yapılan subgingival uygulamaların, mekanik debridman sonrası cep içinde kalan mikroorganizmaları elimine ettiği, tedavinin daha başarılı olduğu rapor edilmiştir (Jolkovsky ve Cianco 2006, Tomasi ve Wennström 2009).

Periodontal hastalıklarda antimikrobiyal ajanlar sistemik ve lokal olmak üzere iki tip şekilde kullanılır (Slots 2002, Jolkovsky ve Cianco 2006).

1.5.1. Sistemik İlaç Uygulaması

Bakterilerin periodontal dokulara invaze olması, bazen tek başına yapılan mekanik terapinin, etkisiz olmasına neden olabilir. Bu nedenle, bakteriyel enfeksiyonun kontrolünde, antibiyotiklerin sistemik kullanımı, mekanik terapiye ek olarak gerekebilmektedir. Sistemik antibiyotikler, periodontal dokulara ve periodontal cebe serum yoluyla girerek, el aletlerinin ulaşamadığı mikroorganizmaları etkileyebilmektedirler (Slots 2002, Jolkovsky ve Cianco 2006).

İdeal antibiyotik : a-) Periodontopatojene spesifik olmalı, b-) allojenik, non-toksik olmalı, c-) dayanıklı olmalı, d-) ucuz olmalı, e-) diğer hastalıkların tedavisinde genel kullanımda olmamalıdır (Jolkovsky ve Cianco 2006).

Antibiyotiklerin seçimi, ya ampirik ya da mikrobiyolojik testlerin sonuçlarına göre yapılır. Ampirik antibiyotik terapisi, mikrobiyal sebebi bilinen periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılır (Akut Nekrozitan Ülseratif Gingivitis-anaerobik organizmalar, Lokalize Juvenile Periodontitis- *A. actinomycetemcomitans*). Yıkıcı periodontal hastalıkların kompleks mikrobiyal doğası, periodontal antibiyotik kullanımı öncesi, mikrobiyolojik analizleri gerekli kılar. Bu analizler, kültür testleri, nükleik asit tabanlı tanı testleri ve antimikrobiyal yatkınlık testlerini içerir (Slots ve Jorgensen 2002).

Sistemik antibiyotikler, vücudun geneline dağılır ve vücudun farklı bölgelerinde çeşitli konsantrasyonlarda bulunabilir. Sistemik olarak kullanılan

antibiyotikler, geniş alana yayılan mikroorganizmalara ulaşabilir (Mombelli 2008). Çalışmalar periodontal bakterilerin, bazı hastalarda dişler haricinde dil sırtı, tonsillalar ve yanak mukozası olmak üzere tüm ağıza yayıldığını göstermiştir (Quirynen 2006). Ancak sistemik antibiyotik kullanımının bir takım dezavantajları vardır. Bunlar allerjik/anafilaktik reaksiyonlar, fırsatçı bakterilerin süper-enfeksiyonları, dirençli bakterilerin gelişimi, baş dönmesi ve mide bulantısıdır (Slots ve Jorgensen 2002, Walker 2004).

Tetrasiklinler (tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin), penisilinler (amoksisilin), makrolidler (eritromisin, spiramisin, azitromisin), nitroimidazoller (metronidazol, ornidazol), linkozamidler (klindamisin) periodontal hastalık tedavisinde en çok tercih edilen antimikrobiyal ilaçlardır (Slots ve Jorgensen 2002, Jolkovsky ve Cianco 2006).

1.5.2. Lokal İlaç Uygulaması

Lokal ilaç uygulamasında, antimikrobiyal ajanın sadece enfekte alanlara uygulanması söz konusudur. Periodontal hastalığın tedavisinde, lokal ilaç uygulamaları, basit cep irrigasyonu, ilaç içerikli merhem ve jellerin cep içerisine yerleştirilmesinden, antibakteriyel ajanın devamlı salınımı için tasarlanmış araç gereçlere kadar değişiklik gösterir (Mombelli 2008).

Uygulanan ilacın etkili olabilmesi için, periodontal cep tabanı dahil, hastalıktan etkilenen tüm alanlara ulaşabilmesinin yanında, o bölgede belli bir zaman yüksek konsantrasyonda bulunabilmesi gerekmektedir (Quirynen ve ark. 2002, Mızrak ve ark. 2006). Sistemik uygulanan ilacın kullanım şekli ve dozu, her ne kadar hekim önerse de, hastanın elindedir ve bunun kontrolü zordur (Walter ve Weiger 2006) Yapılan pek çok çalışma, sistemik antimikrobiyal kullanımında, periodontal cepte istenilen etkin konsantrasyona ulaşamadığını göstermiştir. Bu durumlar göz önüne alındığında, lokal antimikrobiyal kullanımı ön plana çıkmaktadır (Mızrak ve ark. 2006, Walter ve Weiger 2006).

Lokal Uygulanan Antibiyotikler

Periodontal hastalığın tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajan, hastalıklı cep bölgesinin tamamına ulaşabilmeli ve istenen farmasötik etki oluşturabilmesi için, cep bölgesinde yeterli konsantrasyonda ve yeterli süre kalabilmelidir. Aynı zamanda

minimum yan etki göstermeli ya da hiç yan etki göstermemelidir (Quirynen ve ark. 2002, Jolkovsky ve Cianco 2006).

Tetrasiklin Fiberler

Tetrasiklin-HCl geniş spektrumlu antibiyotikler olup, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki gösterirler. Aynı zamanda antikollajenaz etki göstererek, periodontal doku yıkımını inhibe ederler. Tetrasiklinlerin subgingival lokal uygulamaları için çeşitli sistemler (toz, jel, irrigasyon solüsyonu ve rezorbe olmayan fiberler) vardır (Quirynen ve ark. 2002, Walker 2004, Jolkovsky ve Cianco 2006). Tetrasiklin fiberleri rezorbe olmayan, % 25 tetrasiklin-HCl tozu içeren, biyolojik olarak inert plastik kopolimerden (etilen-vinil-asetat) oluşmuştur. Yedi gün boyunca dişeti oluğu sıvısında 1300 µg/ml'nin üstündeki konsantrasyonlarda bulunabilir (Quirynen ve ark. 2002). Yapılan çalışmalarda mekanik terapi ile tetrasiklin uygulamalarının, tek başına mekanik terapiye göre cep derinliği, ataçman kazancı ve mikrobiyal parametrelerde daha iyi iyileşme sağladığı görülmüştür (Drisko 1995, Newman 1994, Tonetti 1998, Yalçın 1999).

Doksisiklin Jel

Günümüzde FDA'in onayladığı % 10'luk doksisiklin jel (Atridox®) sistemleri kullanılmaktadır (Jolkovsky ve Cianco 2006). Yapılan çalışmalarda doksisiklin jel tek başına uygulandığında, sondlama cep derinliği, klinik ataçman kazancı bakımından diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesiyle eşit etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (Drisko 1998, Garrett 1999, Garret 2000). Doksisiklin jelin, taşıyıcı ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, %10'luk doksisiklin jelin ataçman kazancı, sondlama cep derinliği ve sondlamada kanama parametreleri bakımından, taşıyıcı gruba göre daha etkili olduğu görülmüştür (Larsen 1991, Garrett 1999).

Minosiklin merhem

Günümüzde %2'lik minosiklin merhemler kullanılmaktadır. Cep içerisinde 21 saate kadar antibakteriyel etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmada kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak %2'lik minosiklin merhem ve plasebo ilaç uygulanmıştır. Sonuç olarak taşıyıcı grubuna göre, %2'lik minosiklin grubunda 2., 4., 6. ve 12. haftalarda *P.gingivalis* ve *P.intermedia* sayısında, 6. ve 12. haftalarda *A.actinomycescomitans* sayısında ve cep derinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (Van Steenberghe ve ark. 1993). Yapılan diğer çalışmalarda

da benzer şekilde %2'lik minosiklin merhemini *P.gingivalis*, *P.intermedia* ve *A.actinomycescomitans* sayısında ve cep derinliğinde azalma sağladığı rapor edilmiştir (Nakagawa ve ark. 1991, Timmerman ve ark. 1996, Van Steenberghe ve ark. 1999).

Metranidazol jel

Metranidazol anaerob bakteriler üzerine etkilidir. Bakterilerin DNA sentezini engelleyerek bakterisid etki gösterirler. Yağ bazlı (gliseril mono-oleat ve susam yağı), %25 metronidazol benzoat içerikli metranidazol jel günümüzde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar kök yüzeyi düzleştirmesi ile eşit etkiye sahip olduğu, ama ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (Stelzel ve ark. 1996, Stelzel ve ark. 1997, Magnusson 1998, Riep ve ark. 1999).

Lokal Uygulanan Antiseptikler

Antiseptik, mikroorganizmaların büyümesini ve faaliyetlerini durduran ya da engelleyen, canlı dokulara uygulanan bir ajandır (Slots ve Jorgensen 2002). Periodontal hastalıkların tedavisinde antiseptikler, supragingival ve subgingival olmak üzere 2 şekilde kullanılır. Supragingival olarak antiseptikler diş macunları, ağız gargaraları ve nabızsal basınçlı irrigasyon cihazı yardımıyla kullanılırlar. Antiseptikler ile yapılan supragingival irrigasyonların gingivitis tablosunu iyileştirdiği, kanamayı azalttığı rapor edilmiştir (Academy Report 2005).

Ağız gargaraları ve supragingival irrigasyon yöntemleri, periodontal cep içerisine yeterli şekilde ulaşamamaktadır. Supragingival olarak uygulanan solüsyonların, subgingival olarak 3mm ya da cep derinliğinin yarısı kadar penetre olabildiği rapor edilmiştir (Academy Report 2005).

Subgingival olarak antiseptikler, şırınga, nabızsal basınçlı irrigasyon cihazı ile ya da ultrasonik subgingival detertraj esnasında soğutucu olarak kullanılabilir (Jahn 2006). Subgingival irrigasyonun, subgingival plağın yarısından fazlasını bozduğu ve 7 mm'ye kadar olan ceplerde, cep derinliğinin yarısına kadar ulaştığı gösterilmiştir (Eakle ve ark. 1986, Boyd ve ark. 1992). Subgingival irrigasyonun furkasyon bölgeleri ve rezüdüel cepler gibi alanlarda faydalı olduğu belirtilmiştir (Academy Report 2005).

Periodontal tedavide kullanılan antiseptikler; fenoller ve esansiyel yağlar, triklosan, metal iyonları, povidon iyodin, sodium hipoklorid, hidrojen peroksit ve klorheksidindir.

Fenoller ve Esansiyel Yağlar

Fenoller ve esansiyel yağlar gargaralar ve pastillerde yıllardır kullanılmaktadır. Klorheksidin kadar olmasada, yapılan kısa ve uzun süreli çalışmalarda antiplak etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Bakteriyel enzimleri inhibe ederek, hücre membran lipitlerine bağlanarak ve transmembran transportta değişiklik yaparak fonksiyon gösterirler. Prostaglandin ve lökotrien oluşumunu önleyerek antienflamatuvar etki gösterirler. Kısa dönem çalışmalar plak ve gingivitis %35 oranında azalttığını, uzun dönem çalışmalar ise plağı %13.8-56.3 arasında, gingivitis ise %14-35.9 arasında azalttığını göstermiştir. Yan etkileri ise yanma hissi, acı tat ve dişlerde boyanmadır. (Dural 2002, Kraye 2010).

Triklosan

Triklosan, fenol türevi non-iyonik germisittir. Toksisitesi düşük olup, gram negatif, gram pozitif bakteriler üzerine geniş etkiye sahiptir. Son zamanlarda ağız gargaraları ve diş macunlarında antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Triklosan hücre içine girdiğinde, bakteri ve mantarların yaşamaları için gerekli enzimleri ve yaşamsal fonksiyonlar için gerekli yağ asitlerinin oluşumunu inhibe ederler. Triklosanın antiplak özelliği orta düzeyde olup, antimikrobiyal substantivitesi 5 saat civarındadır. (Dural 2002, Addy ve Moran 2008).

Metal İyonları

Bazı metal iyonlarının plak inhibisyonu yapabildiği bilinmektedir. Birçok araştırma çinko, bakır ve kalay iyonları üzerine yoğunlaşmıştır. Kalay iyonları dental plakta asit formasyonunu azaltır. Kalay iyonlarının gingivitis azaltıcı etki gösterdiği, bu sonucunda plak önleyici etkisine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Kalay ve bakır dişlerde boyama yapmaktadır. Çinko, düşük konsantrasyonlarda birçok diş macunu ve gargaranın içerisinde kullanılmaktadır, fakat tek başına plak üzerine çok az etki gösterir (Jackson 1997, Dural 2002, Addy ve Morgan 2008).

Povidon İyodin

İyodin, muhtemelen günümüzde mevcut en potent ve geniş spektrumlu antiseptik ajandır (Slots ve Jorgensen 2002). Povidon iyodin, gram negatif, gram pozitif bakterilere, mantarlara, mikobakterilere, virüslere ve protozoalara karşı etkilidir (Quirynen ve ark. 2002). Povidon iyot %1 oranında kullanıldığında etkisi 60 dakikadır (Dural 2002). Çeşitli çalışmalar povidon iyodinin, dıştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmelerine ek olarak kullanıldığında klinik ve mikrobiyal parametrelerde pozitif gelişmeler gösterdiği rapor edilmiştir (Rosling ve ark. 1983, Rosling ve ark. 1986, Nakagawa ve ark. 1990). Ayrıca cep irrigasyonunda %0.005'lik povidon iyodinin, %0.2'lik klorheksidine göre daha uzun süre antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir (von Ohle ve ark. 1998).

Sodyum Hipoklorid

Sodyum hipoklorid, antiseptik kullanım için önemli özelliklere sahip güçlü bir oksitleyici ajandır. Bu özellikleri hızlı bakterisid etki, kolay kullanım ve ucuz olmasıdır. Mikroorganizma içinde, anahtar enzimatik reaksiyonların inhibisyonu, protein denaturasyonu ve nükleik asit inaktivasyonu yaparak etki gösterirler. Çok çeşitli bakteri, maya ve virüslere karşı etkilidir. Yüksek konsantrasyonlarda müköz membranlar için irritandır (Jorgen ve Jorgensen 2002).

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit güçlü okside edici bir ajandır. Hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlar hücrede ölümcül hedef alanlara ulaşabildiğinden tehlikelidirler. Oksijen ürünleri hücre membranını hasara uğratabilmekte ve enzimleri inaktive edebilmektedir. Hidrojen peroksit, bakterilerin kromozomal DNA'sını bozabilmektedir (Ataoğlu 1999). Derin ceplerin, kök yüzeyi düzleştirmesi işleminden sonra haftada iki kez hidrojen peroksit ile subgingival irrigasyonu sonucu, *A.actinomycetemcomitans*'ın geçici olarak baskılandığı rapor edilmiştir (Wikesjö ve ark. 1989).

Klorheksidin

Klorheksidin, Löe tarafından 1969 yılında kullanıma girmiştir. Klorheksidin fenilguanidin türevi katyonik bir deterjandır (Dural 2002). Gram pozitif, gram negatif bakterilere, yeastlere, dermatofitlere ve bazı lipofilik virüslere etkili geniş spektrumlu bir antiseptik ajandır (Quirynen ve ark. 2002). Katyonik klorheksidin

molekölü, hızlı bir şekilde negatif yüklü bakteriyel hücre yüzeyine tutunur. Bakteriyel hücre membranına adsorbe olduktan sonra, membran geçirgenliğini artırır ve böylece sitoplazmadaki proteinlerin presipite olmasına ve küçük moleküllerin sızıtısına neden olur. Mikroorganizmaların osmotik dengesini bozarak bakterisid etki gösterir (Dural 2002, Quirynen ve ark. 2002). Klorheksidin, ağız içindeki sert ve yumuşak dokulara bağlanabildiğinden dolayı uzun süreli supragingival substantivite gösterir. Klorheksidin uzun süreli gargara olarak kullanıldığında tat almada değişiklik, ağız mukozasında deskuamasyon, dilde ve dişlerde boyanma, dilde yanma gibi yan etkiler gelişebilir (Dural 2002).

Klorheksidin gargara, solüsyon, çip ve jel gibi çeşitli formları mevcuttur. Klorheksidin, plak kontrolünde en etkili kimyasal ajan olarak görülmektedir ve 30 yılı aşkın bir süredir antiplak ve antigingivitis ajan olarak kullanılmaktadır. (Türkoğlu ve ark. 2009). Gargara olarak klorheksidin dozu %0.2-%0.12'dir (Jorgen ve Jorgensen 2002). Ancak %0.2'den yüksek konsantrasyonlar tat bozukluğu, dişlerde boyanma ve en önemlisi mukozal erozyon gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir (Keijser ve ark. 2003).

Çeşitli invivo ve invitro çalışmalar klorheksidin ile günde 2 kez gargara yapmanın, plak oluşumunu inhibe ettiğini, gingivitisi ve diş çürüklerini engellemede yardımcı olduğunu göstermiştir (Keijser ve ark. 2003). Yapılan çalışmalarda, günlük diş fırçalama işlemlerine ek olarak klorheksidin gargara kullanımının, tek başına fırçalamaya göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir (Axelsson ve ark. 1987, Brex ve ark. 1993).

Tek başına klorheksidin ile yapılan subgingival irrigasyonun, patojen mikroorganizma sayısını %30-%10 (Westling ve ark. 1984), %41-%28 (Haskel ve ark. 1986), %40-%20 (Lander ve ark. 1986) oranında azaltırken, plak indekisinde (Westling ve ark. 1984, Wennström ve ark. 1987, Fine ve ark. 1994), sondlamada kanama oranında (Haskel ve ark. 1986, Lander ve ark. 1986, Wennström ve ark. 1987, Stabholz ve ark. 1998) ve sondlama cep derinliğinde ortalama 1 mm azalma (Haskel ve ark. 1986, Lazzaro ve ark. 1989) sağladığı rapor edilmiştir.

Kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak klorheksidin irrigasyonu cep derinliğini 2-3 mm azalttığı rapor edilmiştir (Braatz ve ark. 1985, Wennström ve ark. 1987, Southard ve ark. 1989). Kök yüzeyi düzleştirmesiyle birlikte klorheksidin

uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerine sinerjistik bir etkisi olduğu, ancak bu etkinin minimal olduğu rapor edilmiştir (Southard ve ark. 1989, Vignarajah ve ark. 1989).

Borik Asit

Borik asit kuinolin esterleri, son zamanlarda yeni antibakteriyel bileşikler olarak tanımlanmıştır (Benkovic ve ark. 2005). Bu bileşiklerden biri de, *Staphylococcus aureus*'un deride kolonizasyonu ile ilişkili olan atopik dermatitis tedavisinde yaygın olarak kullanılan AN0128'dir (Baker ve ark. 2006). AN0128'in periodontal hastalığın tedavisindeki etkinliğini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, ligatür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda AN0128 topikal olarak uygulanmıştır. AN0128 bor içerikli bileşiklerle tedavi edilen sıçanlarda, topikal olarak taşıyıcı ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen sıçanlara göre önemli derecede daha az kemik kaybı ve daha az enflamatuvar infiltrat rapor edilmiştir (Luan ve ark. 2008). Sıçanlardaki azı dişleri arasındaki alveoler kemik alanı histolojik olarak incelendiğinde, AN0128 grubunda alveoler kemik alanında % 50 kemik oluşumu gözlenmiş olup, (Luan ve ark. 2008) bu sonuç alveoler kemik alanında sırasıyla % 33 kemik oluşumu gözlenen tetrasiklin ve % 40 kemik oluşumu gözlenen klorheksidin ile kıyaslanabilir bulunmuştur. Ayrıca AN0128 bor içerikli bileşiğin, taşıyıcı ile tedavi edilen gruba göre enflamatuvar infiltratı % 42 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Luan ve ark. 2008). AN0128'in hem antibakteriyel hemde antienflamatuvar etkisi rapor edilmiştir. AN0128'in periodontal hastalıkla ilişkili olan *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Eubacterium nodatum* ve *T. denticola* gibi bakteriler üzerinde in vitro antibakteriyel etkisi olduğu gösterilmiştir (Luan ve ark. 2008). Demirer ve ark. ligatür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlara, ağız yoluyla 11 gün boyunca günlük 3mg sistemik borik asit vermişlerdir. Sıçanları 11 gün sonra sakrifiye edip, alveoler kemikteki değişiklikleri klinik olarak, doku örneklerini ise histopatolojik olarak incelemişlerdir. Enflamatuvar hücre infiltrasyonu, osteoklast sayısı ve alveoler kemik kaybının borik asit verilen sıçanlarda, borik asit verilmeyen kontrol grubuna göre daha aza olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak sistemik borik asit uygulamasının, periodontal hastalıklı sıçanlarda periodontal enflamasyonu ve alveoler kemik kaybını azalttığını rapor etmişlerdir (Demirer ve ark. 2011).

1.6. Lazer

Konvansiyonel mekanik terapi ile, periodontal cep içinden ve kök yüzeyinden bakteriyel depozitlerin ve onların toksinlerinin tamamen uzaklaştırılması mümkün olmamaktadır. Aynı zamanda furkasyonlar, konkaviteler, oyuklar ve molar dişlerin distali gibi bölgelere ulaşmak sınırlıdır (Aoki ve ark. 2004, Yılmaz ve ark. 2002). Cep içinin dezenfeksiyonu için antibiyotiklerin sık kullanımının dirençli mikroorganizma oluşturma potansiyeli de yüksektir. Tüm bu durumlar periodontal tedavinin gelişmesi için yeni tedavi sistemlerinin gerekliliğini doğurmuştur. Cerrahi olmayan periodontal terapide, güçlü bakterisidal ve detoksifikasyon etkileriyle birlikte, başarılı doku ablasyonu yapması nedeni ile lazerler günümüzde en çok gelecek vadeden yeni tedavi modellerinden biridir. Lazerlerin bir diğer avantajı, konvansiyonel mekanik enstrümanların ulaşamadığı alanlara ulaşabilmesidir (Aoki ve ark. 2004).

Konvansiyonel mekanik tedavi genellikle smear tabakası oluşturur. Bu smear tabakası bakteriyel ve enflamatuvar maddeler içerdiğinden periodontal dokuların iyileşmesini olumsuz etkiler. Diğer taraftan lazerin, smear tabakası oluşturmaksızın bakterisidal ve detoksifikasyon etkisi gösterdiği ve lazerle tedavi edilmiş kök yüzeyinin periodontal doku ataçmanı için daha ideal şartlara sahip olduğu rapor edilmiştir (Aoki ve ark. 2004).

Diş Hekimliğinde kullanılan lazerler: CO₂, diyod, Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSGG, Argon, eximer ve alexandrite lazerlerdir (Aoki ve ark. 2004, Ishikawa ve ark. 2009).

Diyod lazerler, genellikle subgingival küretaja yardımcı olarak ve periodontal ceplerin dekontaminasyonunda kullanılmaktadır (Moritz ve ark. 1998, Caruso ve ark. 2008, De Micheli ve ark. 2011, Akyol ve ark. 2010). Diyod lazerlerin dalga boyu 800-980 nm arasında değişmektedir. Bu lazerler oral mukoza ve gingivanın koagülasyonu ve kesilmesi ve aynı zamanda yumuşak doku küretajı ve sulkuler debridement için ideal yumuşak doku lazerleridir (Aoki ve ark. 2004).

Yapılan çalışmalarda diştaşı temizliği ile diyod lazer (850 nm) uygulanan periodontal ceplerde, sadece diştaşı temizliği yapılan periodontal ceplere oranla başta

A. actinomycetemcomitans olmak üzere kayda değer bakteriyel eliminasyon sağlanmıştır (Moritz ve ark. 1997).

Yapılan bir diğer çalışmada, diştışı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak yapılan diyod lazer uygulaması sonrası 3. ayda, salin solüsyonu uygulanan gruba göre sondlama derinliği ve diş mobilitesinde azalma, klinik ataçman seviyesinde önemli derecede kazanç gözlenmiştir (Kreisler ve ark. 2005).

Diğer bir çalışmada, diştışı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak yapılan diyod lazer uygulaması sonrası 6. ayda, hidrojen peroksit (H_2O_2) uygulanan gruba göre *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* gibi bakterilerin sayısında önemli derecede azalma gözlenmiştir. Ayrıca lazer grubunda sondlamada kanama indeksi % 96.9 azalma gösterirken, bu oran hidrojen peroksit grubunda (H_2O_2) %66.7 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte cep derinliğindeki azalma lazer grubunda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (Moritz ve ark 1998).

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak yapılan diyod lazer (808nm) uygulamasının incelendiği bir çalışmada, tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda klinik parametreler ve MMP-1^{DOS}, TIMP-1^{DOS} seviyelerine bakılmıştır. Lazer uygulanan grupta klinik parametrelerdeki azalma tüm zaman periyodlarında kontrol grubundan fazla bulunmuştur. Aynı zamanda seviyesi MMP-1^{DOS} tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda azalırken, TIMP-1^{DOS} miktarı 1. ayda artış gösterirken, 3. ayda azalma ve 6. ayda tekrar artış göstermiştir (Aykol ve ark. 2010).

1.7. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), dişleri çevreleyen gingival sulkus ya da periodontal cep içerisinde bulunan, bir serum transudası ya da daha sıklıkla enflamatuvar bir eksuda olarak tanımlanan biyolojik bir sıvıdır (Pöllänen ve ark. 2003, Lamster ve Ahlo 2007). DOS'un aslında bir kan ultrafiltratı olarak oluştuğu ancak doku yıkım ürünleri, enflamatuvar mediyatörler ve plak bakterilerine karşı oluşturulan antikoları da içeren bir sıvı olduğu bilinmektedir (Goodson 2003, Armitage 2004).

DOS'un kendine özgü ve benzersiz bir akış seyri vardır. DOS'un diffüzyonu için ana akış yönü önce bazal membrandan, daha sonra da birleşim epitelindeki nispeten geniş hücrelerarası mesafelerden geçerek, sulkusa ulaşma şeklindedir

(Pöllänen ve ark. 2003). Bu akış oldukça küçük hacimlidir ve bir saat içinde ancak birkaç mikrolitre düzeyinde gerçekleşir. Bu akış sağlıklı bireylerde sıg cepler için 3-8 µl/saat, orta düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde ortalama olarak 20 µl/saat ve ileri düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde 137 µl/saat olarak tespit edilmiştir (Goodson 2003).

Hem içeriği, hem de akış yönü göz önüne alındığında DOS'un bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir (Griffiths 2003, Ebersole ve ark 2003, Goodson 2003). Küçük hacimlerdeki DOS akışı, periodontal mikroçevre üzerinde büyük etkilere sahiptir (Griffiths 2003). Plak sürekli olarak, kan kaynaklı olan ve hümmoral ve hüccresel konak yanıt bileşenlerini bir arada içeren bir DOS akışına maruz kalır (Ebersole ve ark. 2003). Dolayısıyla DOS oluşumu ve akışı, bakteri birikimini azaltan mekanik bir faktör olarak, dişeti oluğundaki bakterilerin kontrolünde önemli mekanizmalardan biridir (Ebersole ve ark. 2003, Delima ve Van Dyke 2003). Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır, dokulara girişlerini kısıtlar ve bu şekilde konak savunmasına katkıda bulunur (Pöllänen ve ark. 2003). Bu eksudanın dışa yönelen akışı, dentogingival alandaki tutunmuş nitelikte olmayan bakterileri temizler ve metabolik yan ürünlerinin ve toksinlerinin konsantrasyonlarını azaltır. Bu sıvıdaki antimikrobiyal bileşenler ve enzimler ise, direkt olarak bakteriyel kolonizasyon bölgesine taşınırlar (Delima ve Van Dyke 2003). Ağız boşluğu yönündeki sıvı akışı, dişeti oluğundaki birçok maddeyi yıkayarak bölgeden uzaklaştırır ve fiziksel koruyucu etki gösterir (Pöllänen ve ark 2003). Bu mekanizma ayrıca bölgede bir izolasyon etkisi de oluşturur (Goodson 2003).

Bu sıvının dentogingival boşluğu sürekli biçimde yıkaması, antikorlar ve kompleman enzimleri gibi serum kaynaklı antimikrobiyal bileşenleri bölgeye taşımaktadır. Böylece subgingival plak yüzeyindeki bakteriler sürekli bir antimikrobiyal bileşen etkisinde tutulabilmektedir (Delima ve Van Dyke 2003). DOS'un mekanik temizleme etkisine ek olarak, içerdiği doğal ve kazanılmış immün molekülleeri ile hemostazın oluşturulmasına da katkıda bulunur (Ebersole ve ark. 2003).

Sağlıklı sulkusta DOS miktarı oldukça azdır, enflamasyonla birlikte sıvı miktarı artar. Bu artış bazal membranın incelmesi hatta bazı yerlerde kısmen kaybolmasına ve aynı zamanda birleşim epitelinin geçirgenliğinin artmasına bağlıdır

(Cimasoni 1983).

DOS'taki spesifik maddelerin incelenmesi, bireyin periodontal sağlık durumunu yansıtır ve de lokal hücreselel metabolizmanın değeriendirilmesini sağlar (Uitto 2003).

DOS akışı, sirkadiyen ritm, seks hormonları, mekanik sitimulasyon, sigara, gingival enfeksiyon ve periodontal tedavi gibi faktörlerden etkilenir. Cep sıvısı miktarında, sabah 6 ile akşam 10 arasında bir artış olurken daha sonra bir düşme gözlenir (Bissada 1967). DOS'daki artış, aynı zamanda gingival enflamasyonun erken bir bulgusudur. Sağlıklı sulkus ile kıyaslandığında, periodontitiste DOS akış oranı 30 kat artmaktadır. Bununla birlikte DOS'un dinlenme hacmi cep oluşumuyla da artar (Uitto 2003). Ayrıca periodontal tedavi sonrasındaki iyileşme döneminde de DOS miktarı artar (Arnold ve ark. 1966).

1.7.1. DOS İçeriği

DOS içeriği esas olarak; hücreselel elemanlar, elektrolitler, organik içerikler, bakteriyel ve metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, konak ve bakteri kaynaklı enzimler ve enzim inhibitörleri, immünoglobülinler, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır (Uitto ve ark. 2003, Pöllanen ve ark. 2003, Ebersole ve ark. 2003).

Hücreselel elemanlar bakteriler, deskuame epitel hücreleri (oral, sulkuler ve birleşim epiteli kaynaklı), sistemik dolaşımdan göç eden lökositler (Nötrofiller %95–97, Monositler %2–3, Lenfositler %1–2) ve eritrositlerden oluşmaktadır (Delima ve Van Dyke 2003, Pöllanen ve ark. 2003, Ebersole ve ark. 2003).

Elektrolitler, sodyum, potasyum, florid, kalsiyum, magnezyum, fosfattan oluşmaktadır (Akpınar ve Marakoğlu 2002).

Organik bileşenleri, karbonhidratlar (glukoproteinler, mukopolisakkaritler), proteinler (immünoglobuliner, kompleman komponentleri, albumin, fibrinojen) ve lipidlerden oluşmaktadır (Akpınar ve Marakoğlu 2002, Pöllanen ve ark. 2003, Ebersole ve ark. 2003).

Bakteriyel ürünler ise endotoksin, hidrojen sülfid gibi sitotoksik maddeler, bütirat ve propionat, polyaminler ve bakteriyel enzimlerdir (Fine ve ark. 1986).

Bütün periodontopatojen bakteriler, hem proteolitik hem de hidrolitik enzimler üretirler. Subgingival alandaki Gram (-) bakteriler kendi beslenmeleri için proteinleri kullanırlar ve bu nedenle proteinleri, absorbe edebilecekleri peptidlere ve aminoasitlere kadar parçalayabilen proteolitik enzimleri içerirler. Her bakteri türünün üretebildiği enzim miktarları da farklılık gösterir. Bakteriler, protein olmayan bileşenleri de yıkıma uğratabilirler ve bu şekilde işlev gören hiyaluronidaz, kondroitinaz ve nöraminidaz gibi hidrolitik enzimlere de sahiptirler. Bakteriyel enzimler, vazodilatasyona ve damarsal geçirgenlikte artışa neden olurlar. Bu mekanizma yardımı ile DOS'un üretimini artırarak kendilerine sürekli besin sağlarlar. Bunlar arasında proteazlar daha önemlidir, çünkü bakteriler besinlerini çoğunlukla proteinlerden elde ederler. *P.gingivalis*'teki arg gingipain A ve B, lys – gingipain, PRP-C (kollojenolitik proteaz), tripsin ve dipeptidilpepdidaz, *A.actinomycescomitans* ve *Capnocytophaga*'daki kollajenolitik proteazlar, *T.denticola*'daki kemotripsin-benzeri proteaz, bakteriyel kollajenaz, iminopeptidaz ve aminopeptidaz DOS'a serbestlenmekte (Eley ve ark. 2003) ve böylece *P. gingivalis* ve *T. denticola*'nın ürettiği nötral proteazlar periodontitisli hastalarda bakteri plağı ve DOS örneklerinde belirlenebilmektedir (Uitto 2003).

Metabolik ürünler arasında ise hidrokspirolin (Akalin ve ark. 1993) ve hidrojen sülfür (Embery 1994) gibi maddeleri saymak mümkündür. DOS'da PG'ların ve GAG'ların varlığının ise aktif periodontal yıkımın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Fine ve ark. 1986, Smith ve ark. 1995, Yan ve ark. 2000). Propionik ve bütirik asit gibi bakteriyel lipoteikoik asitler ve metabolik son ürünler, hücre bölünmesi dolayısıyla birleşim epitelinin turn-overı ve tamir kapasitesini olumsuz etkileyebilir (Pöllänen ve ark. 2003). PGE₂ (Armitage 2004, Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007) gibi vazodilatasyon ve kemik rezorpsiyonuna yol açan ve kollajen sentezini inhibe eden maddeler de sıvı içeriğinde bulunmaktadır.

Ağız ortamındaki immünoglobulinler tükürük ve DOS'dan kaynak alır (Dahlen ve ark 1993). DOS'ndaki antikorlar, hem serum hem de yerel üretime bağlı olduğundan, bu sıvı içerisindeki antikor düzeyleri sistemik ve yerel yanıtın bir birleşimidir. DOS'ta IgA, IgG, IgM ve IgE'ye rastlanılmaktadır (Ebersole 2003, Bulkacz 2006).

DOS'daki enzimler ve inhibitörlerinin, gingivitis ve periodontitis

patogenezini açıklama açısından önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Aspartat aminotransferaz (AST) (Fine ve ark. 1986, Lamster ve Ahlo 2007), asit fosfataz, (Armitage 2004), alkalen fosfataz (ALP) (Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007), β -glukuronidaz (BG), (Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007), lizozim (Loos ve Tjoa 2005,), laktat dehidrogenaz (LDH) (Fine ve ark. 1986, Loos ve Tjoa 2005) bunlardan başlıcalarıdır. Başlıca proteolitik enzimler katepsin grubu enzimler, elastaz, plazminojen aktivatörleri kollajenaz ve MMP'ler gibi dokuda mevcut olan enzimlerdir. DOS'da proteolitik enzimler yanında proteinaz inhibitörleri de bulunur. Tanımlanmış iki ana serum proteaz inhibitörünün (α 1-antitripsin ve α 2-makroglobulin), DOS'da varlığı saptanmıştır ve bunlar proteazların istenmeyen fonksiyonlarını engellerler. Serpin'ler dokudaki serin proteinaz aktivitesini baskılayan özgül inhibitörlerdir ve α 1-proteinaz inhibitörü bu gruba dahildir. α 2-makroglobulin ise hem serin proteinazları hem de MMP'ları inhibe etme kapasitesine sahiptir (Uitto ve ark. 2003).

Sitokinler de DOS içeriğinin önemli bir bölümünü oluştururlar. İnterlökinler (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 gibi) (Masada ve ark. 1990, Reinhardt ve ark. 1993, Tsai ve ark. 1995, Hou ve ark. 1995, Özmeriç ve ark. 1998), tümör nekrotize edici faktör - α (TNF- α) (Rossomando ve ark. 1990) ve interferon- α (Mathur ve ark. 1996) DOS'da yer alan ve periodontal hastalıkların patogenezinin daha iyi tanımlanması açısından yoğun şekilde incelenme alanı bulan bileşenlerdir.

DOS'ta ayrıca GAG, çeşitli büyüme faktörleri (PDGF, EGF, TGF- β v.b) ve çeşitli ilaçlar da bulunmaktadır (Fine ve ark. 1986, Giannobile 2003).

1.7.2. DOS'un Periodontal Hastalık İle İlişkisi

DOS'daki PGE₂, IL-1 ve TNF gibi monositik kökenli iltihabi mediatörlerin düzeyleri bölgesel (site-specific) düzeydeki hastalık aktivitesinin ideal göstergesi olarak değerlendirilmektedirler (Champagne ve ark. 2003). Araşidonik asid yolunun önemli bir metaboliti olan PGE₂'nin, DOS düzeyinin periodontitisli hastalarda gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu görülmüştür (Nakashima ve ark. 1994). Normal bireylerde gingivitis ve sağlıklı alanlar kıyaslandığında gingivitis alanlarında PGE₂, lökotrien C4 , IL-1 β 'nın 2-10 kat arttığı görülmüştür (Ebersole ve ark. 1993).

Sitokinler (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α gibi) de DOS ve periodontal hastalık ilişkisini belirlemek için kullanılan önemli mediatörlerdir. (Figueredo ve ark. 1999, Bozkurt ve ark. 2000, Jin ve ark. 2000, Gamonal ve ark. 2000, Tüter ve ark. 2001, Kurtiş ve ark. 2005, Sakai ve ark. 2006, Graves 2008, Teles ve ark. 2010). IL-1 β , IL-1 α gibi yerel olarak üretilen sitokinler (Masada ve ark. 1990) kemik rezorpsiyonunu uyaran güçlü mediatörlerdir (Schwartz ve ark. 1997). Deneysel gingivitis çalışmalarında, kısa dönemli plak birikimi sonunda (Gonzales ve ark. 2001, Zhang ve ark. 2002) ve periodontal hastalıkta (Figueredo ve ark. 1999) IL-1 β ^{DOS} konsantrasyonu artmaktadır (Gonzales ve ark. 2001, Zhang ve ark. 2002). IL-1 α 'nın periodontal hastalıktan etkilenmiş bölgelerde DOS'ndaki oranı artarken, IL-8 ve interferon- α (IFN- α) konsantrasyonları hastalıktan etkilenen bölgelerde sağlıklı olan alanlara göre düşük olarak izlenmektedir (Mathur ve ark. 1996). Orta şiddetli ve ileri periodontitis hastası olan 12 kişi ve sağlıklı kontrol olan 6 kişinin katıldığı çalışmada, DOS'ta IL-1 β , IL-8, IL-10 ve RANTES seviyeleri analiz edilmiştir. Periodontitis hastalarından alınan hastalıklı bölgelerdeki DOS örneklerinde IL-8 %100, IL-1 β % 94 ve RANTES %87 oranında tespit edilmiş, IL-10'un oranı ise %43 olarak bulunmuştur. IL-8 sağlıklı kontrol bireylerinden alınan DOS örneklerinde %75 oranında saptanmıştır. IL-1 β ise aktif alanlarda, inaktif alanlara göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca IL-8, IL-10 ve RANTES aktif alanlarda artış göstermiştir. Periodontal tedavinin DOS'taki IL-1 β , IL-8, IL-10 ve RANTES total miktarlarını azalttığı gösterilmiştir (Gamonal ve ark. 2000).

DOS'un enzimatik içeriğine yönelik çalışmalar, DOS'nda aspartat aminotransferaz (Fine ve ark. 1986, Lamster ve Ahlo 2007), laktat dehidrogenaz (Fine ve ark. 1986, Smith ve ark. 1991, Smith ve ark. 1992), β -glukorinidaz (Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007), myeloperoksidaz (Yamalik ve ark. 2000, Battino ve ark. 2002), alkalen fosfataz (Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007), kollajenaz (Uitto ve ark 2003, Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007) ve elastaz (NE) (Loos ve Tjoa 2005, Lamster ve Ahlo 2007) gibi birçok farklı enzimin varlığının ve düzeylerinin periodontal hastalık ile ilişkilerini göstermektedir.

Kronik periodontitis hastalarının 6 ay boyunca takip edildikleri bir çalışmada elastaz (NE) aktivitesinin ileri kemik ve ataçman kaybı olan bölgelerde daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve DOS elastaz aktivitesinin kemik ve ataçman kaybı için

prediktör olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Palcanis ve ark. 1992). IL-8 ve NE'nin incelendiği bir çalışmada, periodontitisten etkilenmiş bireylerde periodontal sağlık grubuna göre yüksek NE aktivitesi ve düşük IL-8 düzeyi ortaya koymuşlardır (Jin ve ark. 2000) NE aktivitesinin artışının DOS akışı ile ilişkili olduğu, DOS akışı oranı ve DOS NE'nin enflamasyon ile ilişkili olduğu, fakat DOS akışının erken iltihabi değişimlere daha hassas olduğu gösterilmiştir (Darany ve ark. 1992). DOS'da, kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek olan MMP-1 düzeylerinin, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azaldığı, MMP-1 inhibitörü olan TIMP- 1 düzeylerinin arttığı, MMP-1/TIMP-1 oranının ise tedavi sonrasında periodontal sağlık evresine benzerlik gösterdiği saptanmıştır (Tüter ve ark. 2002). Dişeti çekilmesi bulunan sağlıklı alanlarda veya periodontitis alanlarında, MMP-3 ve TIMP-1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, hastalıklı alanlarda MMP-3 ve TIMP-1 düzeyleri önemli derecede artış göstermiştir. İlerleme gösteren periodontitis alanlarında, ilerleme göstermeyenlere göre yine MMP-3^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} düzeylerinde önemli derecede artma olduğu belirlenmiştir (Alpagot ve ark. 2001). Stromelisin^{DOS} ve TIMP^{DOS} düzeyleri de sağlıklı kontrol alanlarına göre hastalıklı alanlarda daha yüksek düzeyde izlenmiştir. Bu bileşenlerin gingivitis ile periodontitisi değil sadece periodontal hastalık ile sağlıklı ayırt edebilme özelliği taşıdığı vurgulanmıştır (Haerian ve ark. 1995).

Periodontal tedavinin temeli diş yüzeylerinin mekanik debridmandır. Ancak tek başına mekanik tedavi patojenik bakterileri elimine etmede yetersiz kalabilmektedir. Bunun bir nedeni el aletlerinin, furkasyon bölgeleri, kök yüzeyindeki yiv, oluklar ve yapısal düzensizlikler gibi alanlara yeterince ulaşamamasıdır. Diğer bir neden ise *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *F.nucleatum* ve *T.denticola* gibi konak dokusu hücrelerine invaze olabilmek yeteneğine sahip bakterilerin elimine edilememesidir.

Periodontal tedavinin başarısını artırmak için yapılan ilave antimikrobiyal uygulamaların klinik ve biyokimyasal etkinliğinin bilinmesi periodontal tedavilerde yönlendirici olabilir.

Bu çalışmada kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak yapılacak subgingival serum fizyolojik, klorheksidin, borik asit irrigasyonlarının ve diydod lazer kullanımının,

1. Hastaların klinik periodontal parametreleri (plak indeksi, gingival indeksi, cep derinliği, klinik ataçman seviyesi) üzerine etkisi,
2. Dişeti oluğu sıvısında bulunan IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 ve TIMP-1 üzerine etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Periodontal hastalıklarda, özellikle derin ceplerin eliminasyonu için cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak yapılan uygulamaların etkinliğinin belirlenmesi önemlidir. Böylece cerrahi olmayan tedavinin etkinliği artırılarak idame fazında hastaların periodontal tedavi gereksinimlerinin sıklığı ve cerrahi periodontal işlemlere olan gereksiniminin azalması sağlanabilecektir. Ayrıca borik asitin beklediğimiz antienflamatuvar etkisini göstermesi durumunda, cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini arttırması düşünülmektedir. Borik asitin diğer irrigasyon ajanları ile kıyaslanması sonucunda olumlu sonuçlar elde edildiği takdirde, periodontoloji kliniklerinde kullanıma girmesi mümkün olabilecektir.

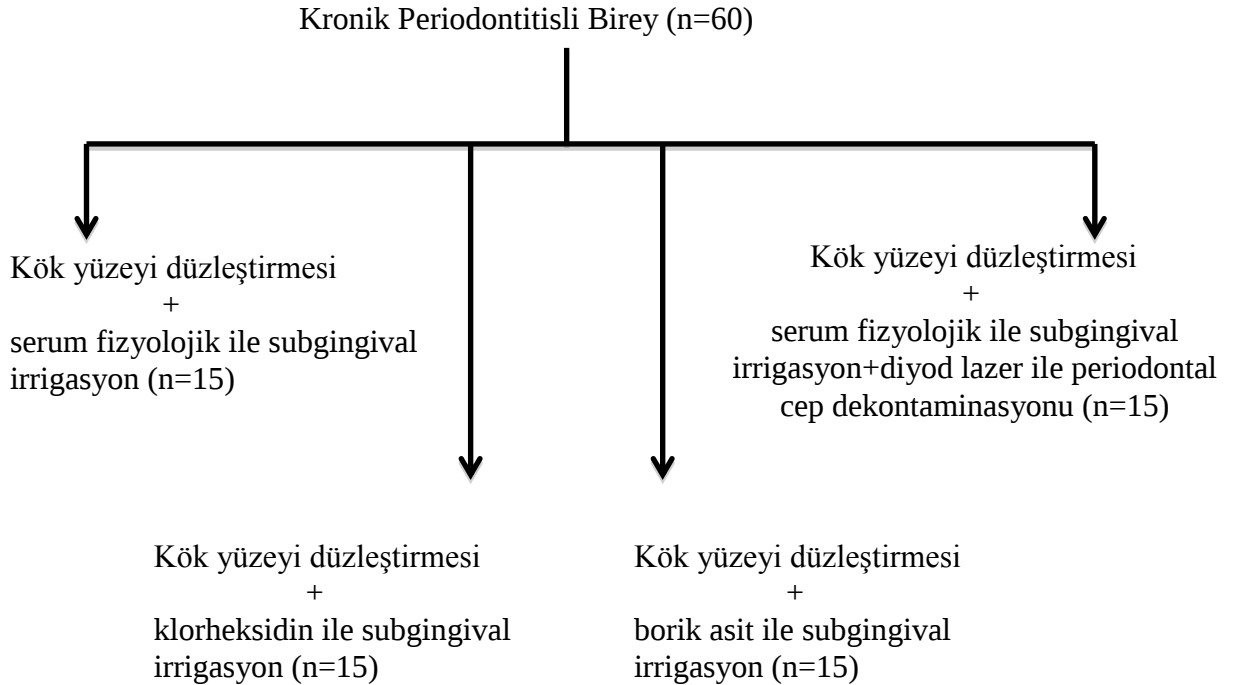
2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Çalışma Grupları

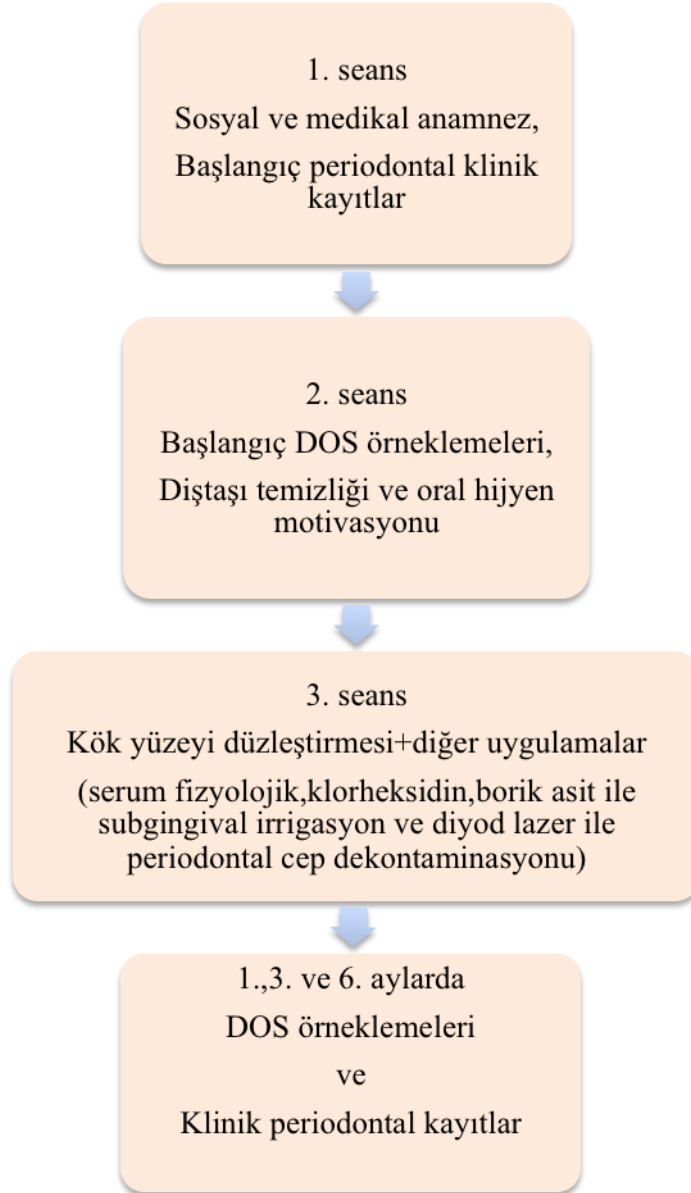
Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine Ocak 2010-Temmuz 2010 tarihleri arasında gelen, klinik ve radyolojik olarak “kronik periodontitis” teşhisi konmuş, 60 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışmaya; 32 yaşın üzerinde, sigara kullanmayan, ağızında en az 20 diş bulunan, her bir yarım çenede en az 2 dişte ≥ 5 mm sondlama cep derinliği olan, sistemik problemi olmayan, son 6 ay içinde antibiyotik, antienflamatuvar ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış, hamile olmayan ve son 1 yıl içinde periodontal tedavi görmemiş hastalar dahil edildi.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınarak gerçekleştirildi (Etik kurul sayı: 79, 15/06/2009). Çalışmaya katılan bireylere araştırmanın detayları anlatıldı ve onayları alındı.

Çalışmaya katılan bireyler tedavi prosedürüne göre 15 kişiden oluşan dört gruba ayrıldı:



Şekil 2.1 Çalışma gruplarının dağılımı



Şekil 2.2. Tedavi protokolü

2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Çalışma gruplarındaki hastaların ağızındaki bütün doğal dişlerden Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik ataşman seviyesi (KAS), Plak İndeksi (Pİ) ve Gingival İndeks (Gİ) ve Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı.

2.2.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Williams periodontal sond[°] yardımıyla dişeti kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe, vestibül ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin altı noktasından ölçüldü. Ölçüm esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına dikkat edildi. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek dişe ait ortalama SCD hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama SCD toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama SCD hesaplandı.

2.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Williams periodontal sond[°] kullanılarak mine-sement sınırından sulkus/cep tabanına olan mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından milimetrik olarak ölçüldü. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

2.2.3. Plak İndeksi (Silness ve Løe 1964) (Pİ)

Pİ ölçümü için değerler her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden elde edildi. Değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Pİ skoru saptandı. Skorlama şu şekilde yapıldı.

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondlama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti göz ile seçilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, kalınlığı dişeti oluşunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak birikinti ile doludur.

2.2.4. Gingival İndeks (Løe ve Silness 1963) (Gİ)

Gİ ölçümü için değerler her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere dört yüzeyinden elde edildi. Değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Gİ skoru saptandı. Skorlama şu şekilde yapıldı.

[°] Hu-Friedy, Chicago, Illinois, USA

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var ama sondlamada kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, ödem, kırmızılık ve parlaklık, sondlamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon ve kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var.

2.2.5. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)

Her dişin vestibül, lingual, mezial ve distal yüzeylerinde (-) veya (+) skoru verildi. Her diş için verilen skorlar toplanıp diş sayısına bölünerek tüm ağız için sondlamada kanama yüzdesi belirlendi.

(-) : Sondlamada kanama yok.

(+) : Sondlamada kanama var.

2.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi:

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı öncesi hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmadı ve DOS toplamak için özellikle günün belirli saatleri tercih edildi. Her bir bireyden ağzın en derin üç bölgesinden (5-8mm) örnek alındı. Tükrük kontaminasyonunu en aza indirmek ve örnekleme kolaylığı için ön bölgelerden örnek alındı. DOS örnekleri standart boyutlarda hazırlanmış kağıt strip⁺ yardımıyla toplandı. Bölgeler işlem öncesi steril tamponlarla tükrükten izole edilerek, supragingival plak uzaklaştırıldı. Örneklenen diş yüzeyleri hafifçe hava sıkılarak kurutuldu ve kağıt strip⁺ sulkusta hafif direnç hissedilene kadar ilerletilerek 30 saniye bekletildi. Kan ve tükrük ile kontamine olan stripler değerlendirilmeye alınmadı. Kağıt striplerdeki DOS miktarları µl cinsinden Periotron[†] cihazı ile ölçüldü. Bu işlemle hastadan elde edilen üç strip, 650 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBSpH 7.4) içeren Eppendorf tüp içerisine konularak, ELISA analizlerine kadar -80°C'de muhafaza edildi.

⁺ Periopaper, Proflow, Inc., Amityville, NY

[†] Periotron 8000 Harco Electronics, Winnipeg, Canada

2.4. Tedavi

Hastalardan ikinci seansta DOS örnekleri alındı ve aynı seansta diştaşı temizliği ve oral hijyen motivasyonu yapıldı. Üçüncü seansta tedavi gruplarına göre kök yüzeyi düzleştirilmesi ve ek uygulamalar (serum fizyolojik, klorheksidin, borik asit ve lazer) yapıldı. Serum fizyolojik^{db}, klorheksidin^{qp} ve borik asit^l 10cc'lik enjektör yardımıyla subgingival olarak cep içerisine 1dk boyunca uygulandı.

2.4.1. Serum Fizyolojik ve Klorheksidin Solüsyonu: Serum fizyolojik (%0,9) ve klorheksidin (%0,2) solüsyonu olarak klinikte rutin kullanılan markalar seçildi.

2.4.2. Borik Asit Solüsyonunun Hazırlanması: Borik asit solüsyonu laboratuvar ortamında hazırlandı. Laboratuvarda, gingival ve periodontal ligament fibroblastlarında yapılan sitotoksosite çalışmaları (Hakkı 2010) ile periodontal dokulara toksik olmayan 1/16 oranında H3BO3 (borik asit) uygulamaya karar verildi. Bu konsantrasyondaki borik asit solüsyonunun, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* (Vankomisine dirençli bakteri), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmaları inhibe ettiği rapor edilmiştir (Arslan 2010). Solüsyonu hazırlamak için de 50 ml %12'lik (6 gr borik asit bir miktar distile su ile eritilip karışım tamamen eriyince son hacim 50 ml'ye tamamlandı) borik asit hazırlandı. Hazırlanan bu % 12'lik solusyon stok solusyonu oldu. Bu stok solusyon 1/1 kabul edilip 1/16 olarak seyreltildi (31,25 ml stok solusyon + 468,75 ml distile su ilave edildi). Hazırlanan bu 500 ml'lik solüsyon laminar flow kabin^l altında 0.20 µm'lik filtreden süzülerek 10 eşit bölüme ayarlandı. Hazırlamış olduğumuz borik asit solusyonunun pH'si 4.9 olarak ölçüldü.

2.4.3. Diyod Lazer Uygulaması: Diyod lazer^o ise kullanım kılavuzunda belirtilen periodontal cepte kullanılmak üzere uygun ayarlara (Güç: 1,5 W, Ortalama güç: 0,75 W, Pulse aralığı: 20 ms, Pulse uzunluğu: 20 ms, 15 Joule/cm²) göre 940 nm dalga boyunda 300µm çapındaki özel fiberoptik periodontal uç yardımı ile

^{db} İ.E Ulagay İlaç Sanayii Türk. A.Ş

^{qp} Corsodyl, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, UK

^l E.Merck, 64271 Darmstadt, Germany

^l NUAIRE, Fernbrook Lane N Plymouth, USA

^o BIOLASE® Technology, Inc. 4 Cromwell Irvine, CA

subgingival cep içerisine uygulandı. Dişin bukkal sulkusuna 10sn, lingual sulkusuna 10 sn olmak üzere toplam 20 sn uygulandı.

Tüm hastalar 1., 3. ve 6. aylarda kontrole çağrıldı. Kontrol seanslarında DOS örnekleme işlemleri ve klinik ölçümler tekrarlandı. Kontrol seanslarında cep derinliği 5 mm ve üzeri olan bölge varsa kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri tekrarlandı ancak ek uygulama (klorheksidin, borik asit ve diyod lazer) tekrar yapılmadı.

2.5. DOS IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 ve TIMP-1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 ve TIMP-1 düzeylerinin ölçümleri, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde enzim bağlı immün absorban yöntem ‘Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay’ (ELISA) ve IL-1 β^{Θ} , (IL-6, IL-8) $^{\mathcal{K}}$, (MMP-1, MMP-8) $^{\Omega}$ ve TIMP-1 $^{\Psi}$ için ticari ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

2.5.1. IL-1 β Miktarının Belirlenmesi

Deneye başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda ısısına getirildi (18-25°C). Boş kuyucuklara kromojen blank hariç, 50 μ l standart buffer eklendi. Sonra 50 μ l standart ve örnekler eklendi. Kromojen blank hariç 100 μ l biyotin konjugat her bir kuyucuğa pipet yardımıyla eklendi ve plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkama işleminden sonra 100 μ l streptavidin ‘*horseradish peroxidase*’ (HRP) solüsyonu kromojen blank hariç her bir kuyucuğa eklendi ve plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Sonra 100 μ l stabilize kromojen her bir kuyucuğa eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun mavi renge dönüştüğü gözlemlendi. Daha sonra plate karanlıkta ve oda sıcaklığında 25 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 100 μ l stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun sarı renge dönüştüğü gözlemlendi daha sonra plate, ELISA optik okuyucu cihazında[†] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

^{Θ} Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA

^{$\mathcal{K}$} DIALsource ImmunoAssays S.A.- Rue de l’Industrie, 8 – B-1400 Nivelles - Belgium

^{Ω} Human MMP-1, MMP-8 Immunoassay kit: RayBio®, Norcross, GA

^{Ψ} Calbiochem, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

[†] μ Quant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT

2.5.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon buffer eklendi. Sonra uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi ve plate üstü kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda karıştırıldı. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl anti IL-6 HRP konjugat ve 50 µl örnek solüsyonu eklendi ve üzeri kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 200 µl kromojenik solüsyon 15 dakika içinde eklendi ve üzeri kapatılarak 15 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[†] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.5.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi

Deneye başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda ısısına getirildi (18-25°C). Standartlar ikili çalışıldı. Tüm kuyucuklara 100 µl inkübasyon buffer eklendi. Sonra uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl anti IL-8 HRP konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda çalkalandı. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 200 µl taze hazırlanmış eklendi ve üzeri kapatılarak 1 saat oda revelation solüsyonu 15 dk içinde eklendi. Sonra plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta 700 rpm'e ayarlanmış çalkalayıcıda karıştırıldı. Sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[†] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.5.4. MMP-1 ve MMP-8 Miktarının Belirlenmesi

Deneyden önce tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Tüm standartlar ve örnekler ikili çalışıldı. Kuyucuklara 100 µl standart ve örnekler eklendi ve üzeri kapatılarak 2,5 saat oda sıcaklığında çalkalayıcıda hafifçe çalkalandı. Sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl biyotin antikör ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat çalkalayıcıda hafifçe çalkalandı. Sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra kuyucuklara 100 µl streptavidin HRP eklendi ve 45 dakika

oda sıcaklığında çalkalayıcıda hafifçe çalkalandı. Sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl TBM one step reagent eklendi ve oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika shakerda hafifçe çalkalandı. Bu işlemden sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.5.5. TIMP-1 Miktarının Belirlenmesi

Kuyucuklara 100 µl standart ve örnekler eklendi ve üzeri kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Sonra plate 4 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl TIMP-1 konjugat ilave edildi ve plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Sonra plate 4 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 100 µl renk reaktifi ilave edildi ve üzeri kapatılarak karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemden sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Okunan DOS IL-1β, IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 (pg/ml) ve TIMP-1 (ng/ml) değerleri sulandırma miktarı (0.65 ml) ile çarpıldı ve üçe bölünerek 30 saniyede toplanan IL-1β, IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 (pg/30s) ve TIMP-1 (ng/30sn) total miktarı belirlendi. Birim hacimdeki IL-1β, IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 (pg/µl) ve TIMP-1 (ng/µl) konsantrasyonları hesaplanırken okunan değerleri IL-1β, IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 (pg/ml) ve TIMP-1 (ng/ml) 0.65 ml sulandırma miktarı ile çarpıldı ve DOS (µl) hacmine bölündü.

2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler, SPSS for Windows 15.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama, standart sapma olarak özetlendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Grup içi parametrelerin zaman içindeki değişimi tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA). Gruplar arası parametrelerin zaman içindeki değişimi tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ve Duncan testi ile değerlendirildi. Zaman içindeki değişimlerin gruplara göre farklılığını değerlendirmek için zaman içindeki ölçümler arasındaki farklar alındı ve bu farkların ortalamaları tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ve Duncan testi ile değerlendirildi. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

için Pearson korelasyon testi yapıldı. Test sonuçlarının değerlendirilmesi 0,05 anlamlılık düzeyine göre yapıldı. Ayrıca p değerleri de verilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışma sistemik olarak sağlıklı, kronik periodontitisli 15'şer kişilik 4 gruptan oluşan toplam 60 birey üzerinde tamamlandı. Gruplar:

- 1) Serum fizyolojik grubu (SF): 15 hasta (8 erkek, 7 kadın),
- 2) Klorheksidin grubu (K): 15 hasta (7 erkek, 8 kadın),
- 3) Borik asit grubu (B): 15 hasta (7 erkek, 8 kadın),
- 4) Lazer grubu (L): 15 hasta (10 erkek, 5 kadın),

şeklinde oluşturuldu. Çalışma gruplarındaki hastalara uygulanan tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. Özellikle borik asit uygulanan gruptaki hastalar 24 saatte klinik olarak izlendi. Klinik herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hasta gruplarına ait yaş bilgileri çizelge 3.1 de verildi.

Çizelge 3.1 Hasta gruplarına ait yaş ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerler.

	(SF) (n=15)	(K) (n=15)	(B) (n=15)	(L) (n=15)
Yaş (Ort±Ss)	40,80±7,64	43,06±8,79	42,66±9,30	42,13±9,05
Min-Maks	32-56	32-60	32-63	32-57

3.1.1. Tüm Ağız Klinik Periodontal Durum

Aşağıda SF, K, B ve L gruplarına ait başlangıç (Bş), 1., 3. ve 6. ay klinik periodontal parametre ortalamaları ve standart sapmaları tablo 3.1.1.1, 3.1.1.2, 3.1.1.3, 3.1.1.4 ve 3.1.1.5 verilmiştir.

Çizelge 3.1.1.1 Çalışma gruplarında SCD'nin tüm ağız grup içi (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi) ve gruplar arası (Tek Yönlü Varyans Analizi) karşılaştırılması.

	n	Bş	1.ay	3.ay	6.ay	p-değeri
SF	15	3,54±0,49	2,80±0,21(a)	2,66±0,19(a)	2,65±0,24(a)	p<0,001
K	15	3,47±0,47	2,82±0,22(a)	2,68±0,12(a)	2,66±0,10(a)	p<0,001
B	15	3,46±0,19	2,66±0,14(a)	2,56±0,15(a)	2,53±0,12(ab)	p<0,001
L	15	3,62±0,29	1,80±0,22(a)(xyz)	1,69±0,18(a)(xyz)	1,69±0,18(a)(xyz)	p<0,001
p		0,629	p<0,001	p<0,001	p<0,001	

*Grup içi (a: Başlangıça göre, b: 1. aya göre, anlamlı farklılık), Gruplar arası (x: SF, y: K, z: B grubuna göre anlamlı farklılık)

Çizelge 3.1.1.2. Çalışma gruplarında KAS'ın tüm ağız grup içi (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi) ve gruplar arası (Tek Yönlü Varyans Analizi) karşılaştırılması.

	n	Bş	1.ay	3.ay	6.ay	p-değeri
SF	15	2,83±0,62	2,09±0,38(a)	1,95±0,35(a)	1,93±0,36(a)	p<0,001
K	15	2,72±0,55	2,05±0,40(a)	1,92±0,36(a)	1,89±0,35(a)	p<0,001
R	15	2,51±0,27	1,70±0,20(a)(xy)	1,60±0,22(a)(xy)	1,64±0,32(a)(xy)	p<0,001
I.	15	2,67±0,37	1,80±0,22(a)(xy)	1,69±0,18(a)(xy)	1,69±0,18(a)	p<0,001
p		0,315	0,003	0,003	0,036	

* Grup içi (a: Başlangıça göre anlamlı farklılık), Gruplar arası (x: SF, y: K grubuna göre anlamlı farklılık)

Çizelge 3.1.1.3. Çalışma gruplarında Pİ'nin tüm ağız grup içi (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi) ve gruplar arası (Tek Yönlü Varyans Analizi) karşılaştırılması.

	n	Bş	1.ay	3.ay	6.ay	p-değeri
SF	15	1,99±0,18	1,35±0,15(a)	1,16±0,17(ab)	1,41±0,20(ac)	p<0,001
K	15	1,89±0,11	1,16±0,08(a)(x)	0,99±0,14(ab)(x)	1,26±0,20(ac)(x)	p<0,001
R	15	1,91±0,06	1,16±0,06(a)(x)	0,99±0,09(ab)(x)	1,22±0,11(ac)(x)	p<0,001
I.	15	1,88±0,05	1,16±0,08(a)(x)	1,07±0,14(ab)	1,26±0,15(abc)(x)	p<0,001
p		0,068	p<0,001	0,003	0,022	

* Grup içi (a: Başlangıça göre, b: 1. aya göre, c: 3. aya göre anlamlı farklılık), Gruplar arası (x: SF grubuna göre anlamlı farklılık)

Çizelge 3.1.1.4. Çalışma gruplarında Gİ'nin tüm ağız grup içi (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi) ve gruplar arası (Tek Yönlü Varyans Analizi) karşılaştırılması.

	n	Bş	1.ay	3.ay	6.ay	p-değeri
SF	15	1,88±0,15	1,28±0,06(a)	1,12±0,11(ab)	1,30±0,13(ac)	p<0,001
K	15	1,84±0,13	1,18±0,08(a)(x)	0,99±0,11(ab)(x)	1,20±0,19(ac)	p<0,001
R	15	1,80±0,07	1,15±0,04(a)(x)	0,99±0,04(ab)(x)	1,17±0,11(ac)(x)	p<0,001
I.	15	1,82±0,06	1,16±0,06(a)(x)	1,04±0,10(ab)(x)	1,19±0,10(ac)(x)	p<0,001
p		0,339	p<0,001	0,002	0,072	

* Grup içi (a: Başlangıça göre, b: 1. aya göre, c: 3. aya göre anlamlı farklılık), Gruplar arası (x: SF grubuna göre anlamlı farklılık)

Çizelge 3.1.1.5. Çalışma gruplarında SK'nın tüm ağız grup içi (Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi) ve gruplar arası (Tek Yönlü Varyans Analizi) karşılaştırılması.

	n	Bş	1.ay	3.ay	6.ay	p-değeri
SF	15	83±10	28±6(a)	16±5(ab)	31±13(ac)	p<0,001
K	15	81±10	21±6(a)(x)	9±6(ab)(x)	23±16(ac)	p<0,001
R	15	80±7	16±4(a)(xy)	6±3(ab)(x)	19±10(ac)(x)	p<0,001
I.	15	81±7	16±4(a)(xy)	10±5(ab)(x)	19±9(ac)(x)	p<0,001
p		0,866	p<0,001	p<0,001	0,044	

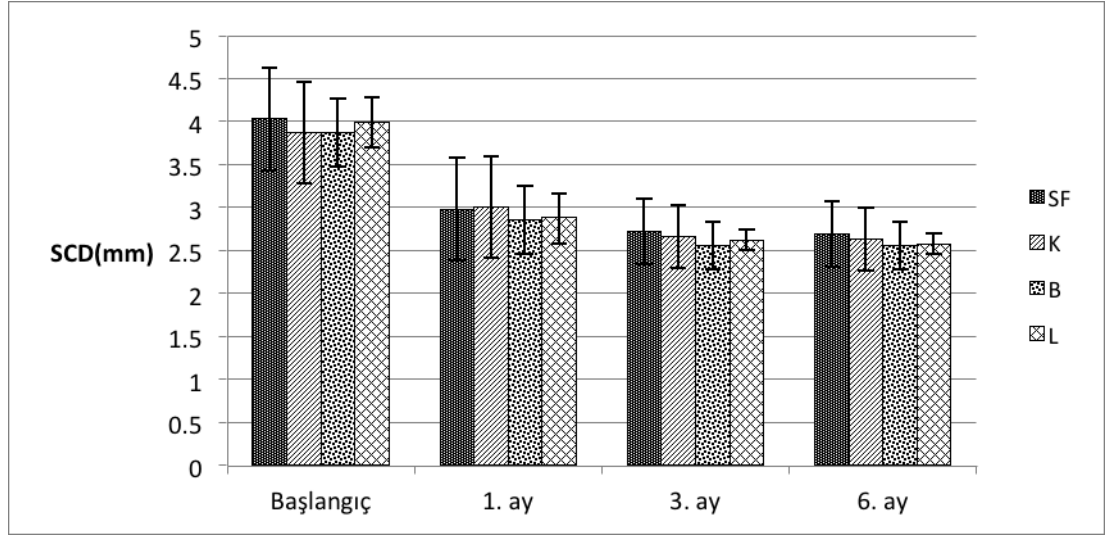
* Grup içi (a: Başlangıça göre, b: 1. aya göre, c: 3. aya göre anlamlı farklılık), Gruplar arası (x: SF, y: K grubuna göre anlamlı farklılık)

3.2. Örnek Alınan Dişle İlgili Klinik Bulgular

3.2.1. Sondlama Cep Derinliği

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki sondlama cep derinlikleri ortalamaları çizelge 3.2.1.1. ve 3.2.1.2. ve grafik 3.2.1. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç SCD değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). K, B ve L gruplarında SF grubundan farklı olarak 1. aya göre 3. ve 6. aylarda SCD seviyelerinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.1.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında SCD ölçümleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.1.2.). Örnekleme zamanları arasındaki SCD değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.1.3.).

Grafik 3.2.1. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince milimetrik olarak sondlama cep derinlikleri.



Çizelge 3.2.1.1. Sondlama cep derinliğinin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	4,02±0,59(a)	3,86±0,59(a)	3,87±0,39(a)	3,98±0,29(a)
1. ay	2,98±0,37(b)	3±0,36(b)	2,85±0,27(b)	2,87±0,12(b)
3. ay	2,72±0,26(b)	2,66±0,19(c)	2,56±0,19(c)	2,61±0,15(c)
6. ay	2,69±0,31(b)	2,62±0,17(c)	2,55±0,18(c)	2,57±0,16(c)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.1.2. Sondlama cep derinliğinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	4,02±0,59	2,98±0,37	2,72±0,26	2,69±0,31
K	15	3,86±0,59	3±0,36	2,66±0,19	2,62±0,17
B	15	3,87±0,39	2,85±0,27	2,56±0,19	2,55±0,18
L	15	3,98±0,29	2,87±0,12	2,61±0,15	2,57±0,16
p		0.742	0.466	0.2	0.315

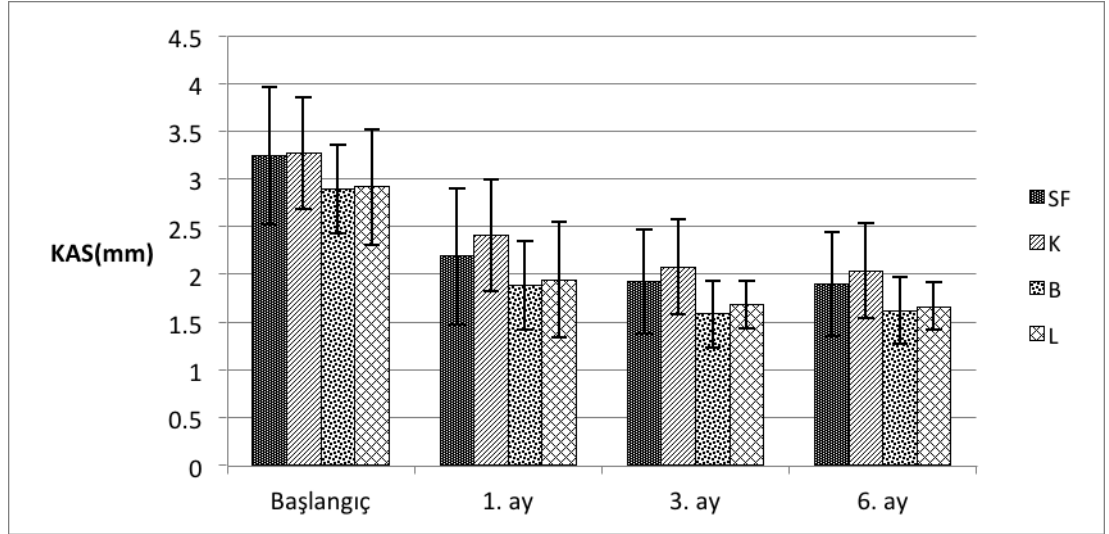
Çizelge 3.2.1.3. Örnekleme zamanları arasındaki sondlama cep derinliğindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-1,04±0,27	-1,30±0,39	-1,33±0,33	-0,25±0,17	-0,29±0,17	-0,03±0,13
K	15	-0,86±0,28	-1,20±0,49	-1,23±0,52	-0,33±0,29	-0,37±0,32	-0,03±0,06
B	15	-1,01±0,21	-1,31±0,30	-1,32±0,33	-0,29±0,13	-0,30±0,16	-0,01±0,04
L	15	-1,10±0,26	-1,37±0,32	-1,41±0,38	-0,26±0,14	-0,30±0,16	-0,04±0,11
p		0.079	0.701	0.694	0.669	0.745	0.809

3.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki klinik ataçman seviyeleri ortalamaları çizelge 3.2.2.1. ve 3.2.2.2. ve grafik 3.2.2. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç KAS değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). B grubunda diğer gruplardan farklı olarak 1. aya göre 3. ve 6. aylarda KAS değerlerinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.2.1.). Gruplar arası başlangıçta fark yok iken ($p>0,05$), tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.2.2.). Örnekleme zamanları arasındaki KAS değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.2.3.).

Grafik 3.2.2. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince milimetrik olarak klinik ataçman seviyeleri.



Çizelge 3.2.2.1. Klinik ataçman seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	3,24±0,71(a)	3,27±0,58(a)	2,89±0,46(a)	2,91±0,60(a)
1. ay	2,19±0,54(b)	2,40±0,50(b)	1,88±0,35(b)	1,94±0,25(b)
3. ay	1,93±0,49(b)	2,07±0,49(b)	1,58±0,25(c)	1,67±0,24(b)
6. ay	1,89±0,48(b)	2,03±0,47(b)	1,61±0,26(c)	1,66±0,25(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.2.2. Klinik ataçman seviyesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	3,24±0,71	2,19±0,54(ab)	1,93±0,49(ab)	1,89±0,48(ab)
K	15	3,27±0,58	2,40±0,50(b)	2,07±0,49(b)	2,03±0,47(b)
B	15	2,89±0,46	1,88±0,35(a)	1,58±0,25(a)	1,61±0,26(a)
L	15	2,91±0,60	1,94±0,25(a)	1,67±0,24(ab)	1,66±0,25(a)
p		0.17	0.005	0.004	0.013

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

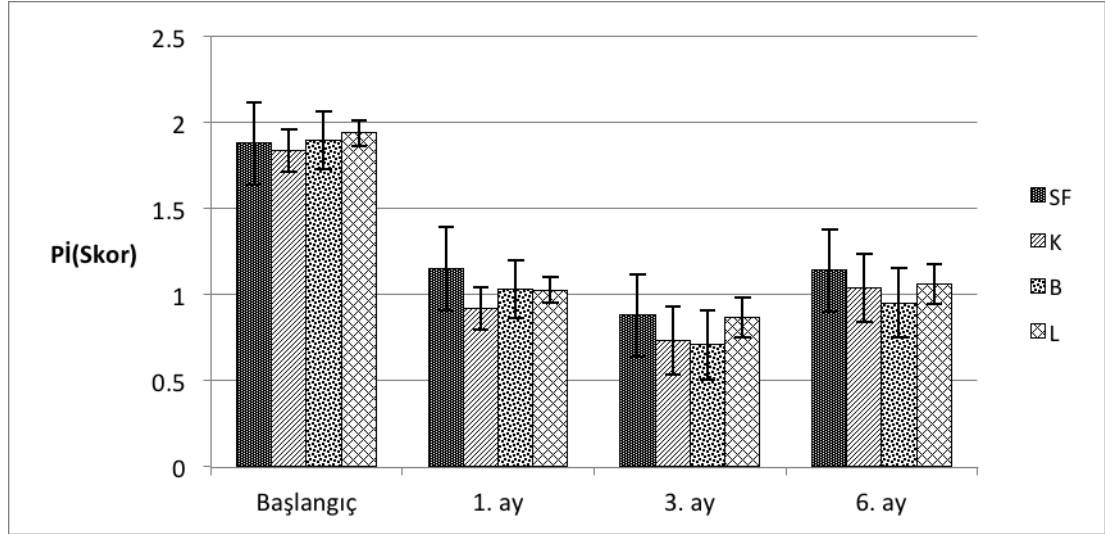
Çizelge 3.2.2.3. Örnekleme zamanları arasındaki klinik ataçman seviyesindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-1,05±0,27	-1,31±0,39	-1,34±0,34	-0,26±0,17	-0,29±0,18	-0,03±0,13
K	15	-0,86±0,28	-1,20±0,50	-1,23±0,53	-0,33±0,29	-0,37±0,32	-0,03±0,06
B	15	-1,01±0,20	-1,31±0,30	-1,27±0,46	-0,29±0,14	-0,26±0,34	0,03±0,29
L	15	-0,97±0,50	-1,23±0,50	-1,25±0,51	-0,26±0,14	-0,27±0,15	-0,01±0,03
p		0.503	0.871	0.928	0.706	0.693	0.663

3.2.3. Plak İndeksi Skorları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki plak indeksi skor ortalamaları çizelge 3.2.3.1. ve 3.2.3.2. ve grafik 3.2.3. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç Pİ skorlarının anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). SF, B ve L gruplarında K grubundan farklı olarak 1. aya göre 3. ayda Pİ skorlarında anlamlı azalma ($P<0,05$) saptanırken, tüm gruplarda 3. aya göre 6. ayda Pİ skorlarında anlamlı artış görüldü ($P<0,05$) (çizelge 3.2.3.1.). Gruplar arası Pİ skorları karşılaştırıldığında başlangıç, 3. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 1. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.3.2.). Örnekleme zamanları arasındaki Pİ değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.3.3.).

Grafik 3.2.3. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince plak indeksi skorları



Çizelge 3.2.3.1. Plak indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	1,87±0,24(a)	1,83±0,12(a)	1,89±0,16(a)	1,93±0,07(a)
1. ay	1,14±0,24(b)	0,85±0,30(b)	1,03±0,20(b)	1,02±0,11(b)
3. ay	0,87±0,28(c)	0,73±0,19(b)	0,70±0,16(c)	0,86±0,17(c)
6. ay	1,13±0,31(b)	1,03±0,23(c)	0,94±0,13(b)	1,05±0,22(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.3.2. Plak indeksi skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	1,87±0,24	1,14±0,24(a)	0,87±0,28	1,13±0,31
K	15	1,83±0,12	0,85±0,30(b)	0,73±0,19	1,03±0,23
B	15	1,89±0,16	1,03±0,20(ab)	0,70±0,16	0,94±0,13
L	15	1,93±0,07	1,02±0,11(ab)	0,86±0,17	1,05±0,22
p		0.358	0.01	0.058	0.2

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

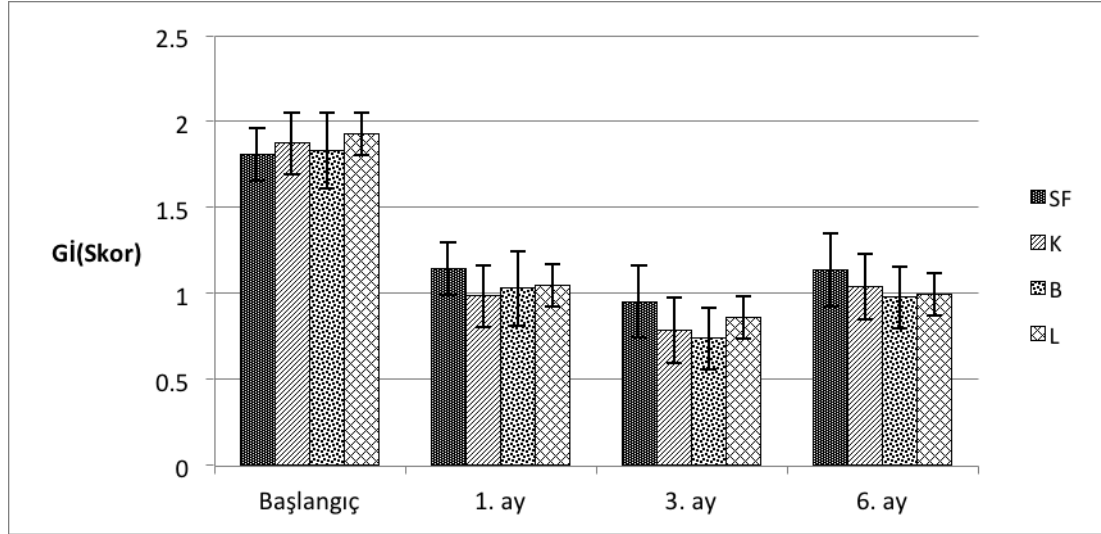
Çizelge 3.2.3.3. Örnekleme zamanları arasındaki plak indeksi skorlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-0,72±0,25	-0,99±0,28	-0,73±0,28	-0,27±0,31	-0,01±0,24	0,26±0,31
K	15	-0,97±0,35	-1,09±0,23	-0,79±0,22	-0,12±0,27	0,17±0,43	0,30±0,21
B	15	-0,86±0,22	-1,18±0,24	-0,94±0,23	-0,32±0,27	-0,08±0,20	0,24±0,19
L	15	-0,91±0,14	-1,07±0,17	-0,88±0,22	-0,16±0,17	0,03±0,26	0,19±0,18
p		0.066	0.207	0.113	0.151	0.119	0.615

3.2.4. Gingival İndeks Skorları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki gingival indeks skor ortalamaları çizelge 3.2.4.1. ve 3.2.4.2. ve grafik 3.2.4. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç Gİ skorlarının anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği ($p<0,05$), ancak bütün gruplarda 3. aya göre 6. ayda anlamlı artış olduğu saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.2.4.1.). Gruplar arası Gİ skorları karşılaştırıldığında başlangıç, 1. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 3. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.4.2.). Örnekleme zamanları arasındaki Gİ değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece başlangıç-1. ay ve başlangıç-3. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.4.3.).

Grafik 3.2.4. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince gingival indeks skorları



Çizelge 3.2.4.1. Gingival indeks skorlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	1,80±0,15(a)	1,87±0,17(a)	1,83±0,21(a)	1,93±0,12(a)
1. ay	1,14±0,21(b)	0,98±0,19(b)	1,02±0,18(b)	1,04±0,12(b)
3. ay	0,95±0,23(c)	0,78±0,17(c)	0,73±0,13(c)	0,86±0,16(c)
6. ay	1,13±0,28(b)	1,04±0,27(b)	0,97±0,11(b)	0,99±0,14(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.4.2. Gingival indeks skorlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	1,80±0,15	1,14±0,21	0,95±0,23(a)	1,13±0,28
K	15	1,87±0,17	0,98±0,19	0,78±0,17(b)	1,04±0,27
B	15	1,83±0,21	1,02±0,18	0,73±0,13(b)	0,97±0,11
L	15	1,93±0,12	1,04±0,12	0,86±0,16(ab)	0,99±0,14
p		0.231	0.123	0.013	0.2

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.4.3. Örnekleme zamanları arasındaki gingival indeks skorlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

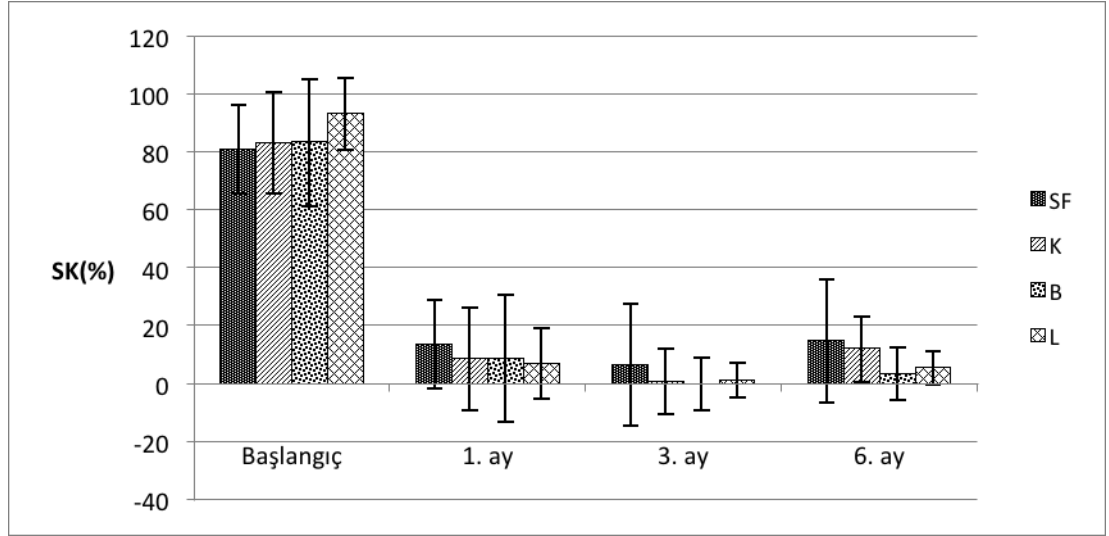
	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-0,66±0,24(a)	-0,85±0,22(a)	-0,67±0,28	-0,18±0,22	0±0,19	0,18±0,22
K	15	-0,88±0,27(b)	-1,08±0,25(b)	-0,83±0,34	-0,19±0,16	0,05±0,26	0,25±0,20
B	15	-0,80±0,19(ab)	-1,09±0,24(b)	-0,85±0,26	-0,29±0,20	-0,05±0,18	0,23±0,14
L	15	-0,88±0,18(b)	-1,06±0,19(b)	-0,93±0,17	-0,18±0,18	-0,05±0,20	0,13±0,12
p		0.035	0.018	0.072	0.396	0.47	0.25

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.2.5. Sondlamada Kanama Yüzdesi

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki sondlamada kanama yüzdesi ortalamaları çizelge 3.2.5.1. ve 3.2.5.2. ve grafik 3.2.5. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç SK yüzdelerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.2.5.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında SK yüzdeleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.5.2.). Örnekleme zamanları arasındaki SK değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.2.5.3.).

Grafik 3.2.5. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince sondlamada kanama yüzdesi



Çizelge 3.2.5.1. Sondlamada kanama yüzdesinin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	80±15(a)	83±17(a)	83±21(a)	93±12(a)
1. ay	13±21(b)	8±11(b)	8±9(b)	6±5(b)
3. ay	6±16(b)	0±2(b)	0±0(b)	1±2(b)
6. ay	14±26(b)	12±23(b)	3±5(b)	5±10(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.5.2. Sondlamada kanama yüzdesinin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	80±15	13±21	6±16	14±26
K	15	83±17	8±11	0±2	12±23
B	15	83±21	8±9	0±0	3±5
L	15	93±12	6±5	1±2	5±10
p		0.214	0.537	0.146	0.29

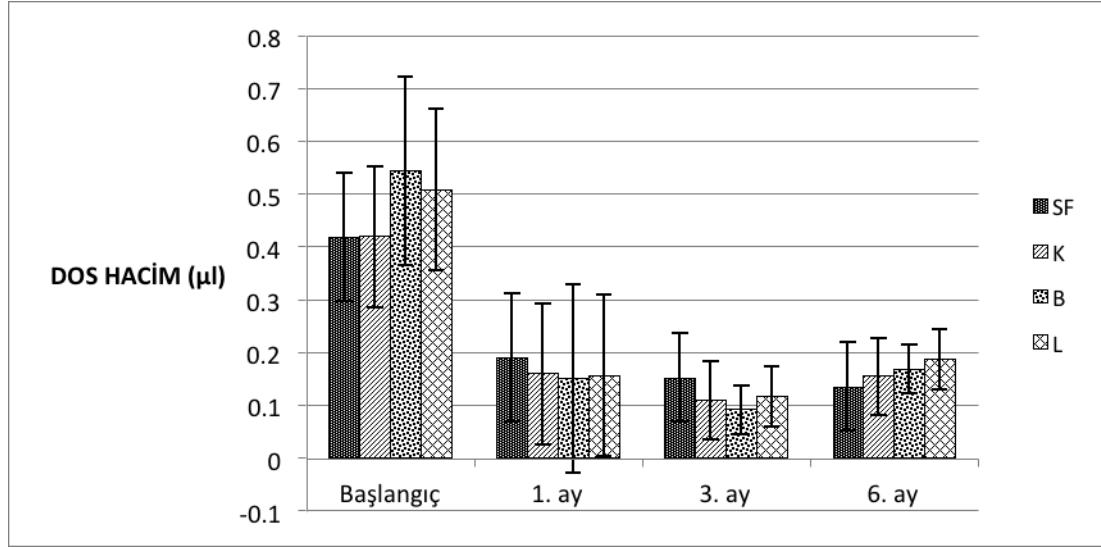
Çizelge 3.2.5.3. Örnekleme zamanları arasındaki sondlamada kanama yüzdesindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-67±25	-74±20	-66±25	-7±6	1±17	8±15
K	15	-74±19	-82±18	-71±29	-8±11	3±21	11±23
B	15	-74±21	-83±21	-80±19	-8±9	-5±7	3±5
L	15	-86±12	-92±12	-87±14	-6±5	-1±14	4±12
p		0.088	0.097	0.056	0.891	0.486	0.449

3.2.6. DOS Hacmi

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki DOS hacmi ortalamaları çizelge 3.2.6.1. ve 3.2.6.2. ve grafik 3.2.6. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç DOS hacminin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği ($p<0,05$), ancak B ve L gruplarında 3. aya göre 6. ayda anlamlı artış olduğu saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.2.6.1.). Gruplar arası DOS hacmi karşılaştırıldığında başlangıç, 1. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 3. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.6.2.). Örnekleme zamanları arasındaki DOS değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında, başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay ve 3 .ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.2.6.3.).

Grafik 3.2.6. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince DOS hacmi (μl) miktarları



Çizelge 3.2.6.1. DOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	0,41±0,12(a)	0,41±0,13(a)	0,54±0,17(a)	0,50±0,15(a)
1. ay	0,19±0,08(b)	0,16±0,07(b)	0,15±0,04(bc)	0,15±0,05(bc)
3. ay	0,15±0,06(b)	0,11±0,03(b)	0,09±0,02(b)	0,11±0,03(b)
6. ay	0,13±0,07(b)	0,15±0,06(b)	0,16±0,06(c)	0,18±0,07(c)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.6.2. DOS hacminin tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	0,41±0,12	0,19±0,08	0,15±0,06(a)	0,13±0,07
K	15	0,41±0,13	0,16±0,07	0,11±0,03(b)	0,15±0,06
B	15	0,54±0,17	0,15±0,04	0,09±0,02(b)	0,16±0,06
L	15	0,50±0,15	0,15±0,05	0,11±0,03(b)	0,18±0,07
p		0.052	0.378	0.04	0.22

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.2.6.3. Örnekleme zamanları arasındaki DOS hacmindeki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-0,22±0,11(a)	-0,26±0,13(a)	-0,28±0,14	-0,03±0,07	-0,05±0,11	-0,01±0,06(a)
K	15	-0,25±0,14(ab)	-0,30±0,13(ab)	-0,26±0,16	-0,05±0,06	0±0,09	0,04±0,05(b)
B	15	-0,39±0,17(b)	-0,45±0,17(b)	-0,37±0,17	-0,05±0,05	0,01±0,07	0,07±0,06(b)
L	15	-0,35±0,15(b)	-0,39±0,15(b)	-0,32±0,14	-0,04±0,05	0,03±0,07	0,07±0,06(b)
p		0.011	0.006	0.244	0.769	0.058	0.001

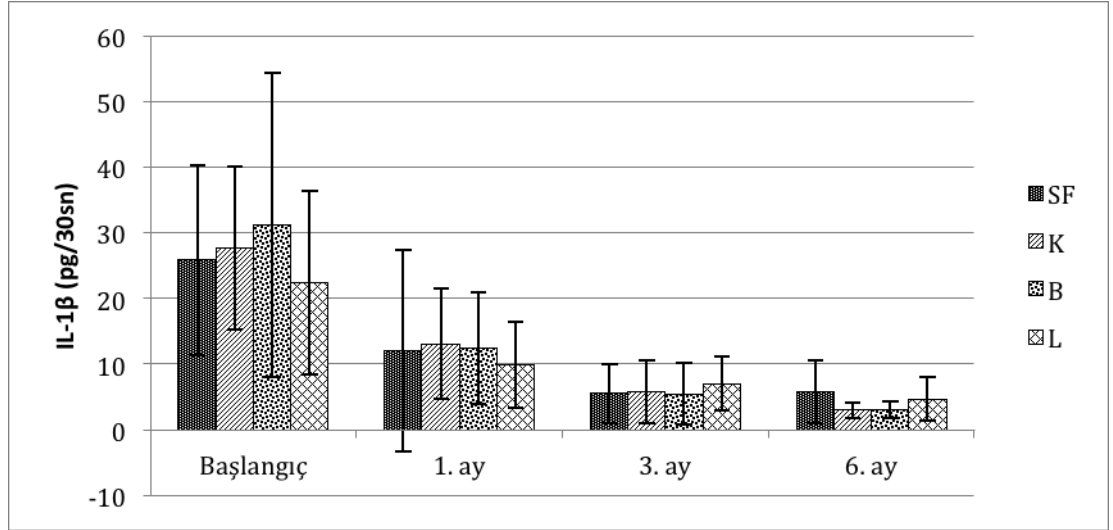
*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3. Biyokimyasal Bulgular

3.3.1. IL-1 β Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-1 β total miktar ortalamaları çizelge 3.3.1.1. ve 3.3.1.2. ve grafik 3.3.1. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç IL-1 β total miktar değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). K grubunda diğer gruplardan farklı olarak 1. aya göre 3. ve 6. aylarda IL-1 β total miktar seviyelerinde anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.1.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında IL-1 β total miktarları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.1.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-1 β total miktar değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.1.3.).

Grafik 3.3.1. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-1 β total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.1.1. IL-1 β total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	25,82±14,41(a)	27,71±12,37(a)	31,19±23,20(a)	22,42±13,94(a)
1. ay	11,95±15,34(b)	13,05±8,41(b)	12,38±8,52(b)	9,84±6,55(b)
3. ay	5,57±4,50(b)	5,80±4,85(c)	5,48±4,74(b)	7,02±4,09(b)
6. ay	5,75±4,79(b)	3,06±1,17(c)	3,12±1,31(b)	4,70±3,30(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.1.2. IL-1 β total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	25,82±14,41	11,95±15,34	5,57±4,50	5,75±4,79
K	15	27,71±12,37	13,05±8,41	5,80±4,85	3,06±1,17
B	15	31,19±23,20	12,38±8,52	5,48±4,74	3,12±1,31
L	15	22,42±13,94	9,84±6,55	7,02±4,09	4,70±3,30
p		0.535	0.844	0.778	0.05

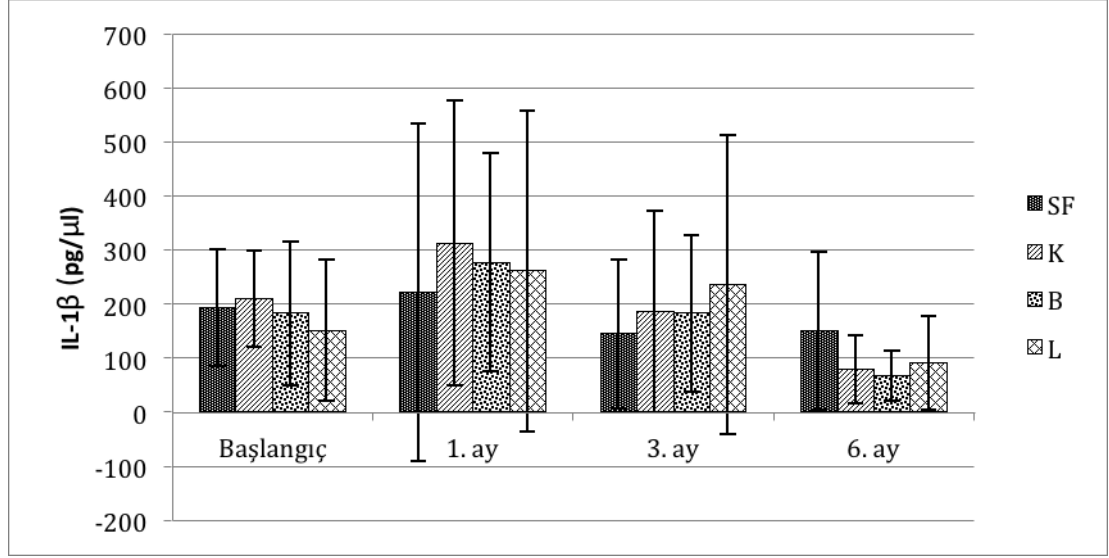
Çizelge 3.3.1.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-1 β total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-13,86±10,66	-20,24±13,25	-20,06±15,64	-6,37±13,64	-6,19±15,70	0,17±3,74
K	15	-14,66±13,46	-21,90±14,47	-24,64±12,50	-7,24±8,19	-9,98±8,23	-2,74±4,56
B	15	-18,80±19,42	-25,70±22,84	-28,06±23,27	-6,90±6,96	-9,26±9,02	-2,36±4,86
L	15	-12,58±11,95	-15,40±14,74	-17,72±15,67	-2,81±6,27	-5,13±7,97	-2,31±4,40
p		0.662	0.412	0.364	0.536	0.545	0.257

3.3.2. IL-1 β Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-1 β konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.2.1. ve 3.3.2.2. ve grafik 3.3.2. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; SF ve L gruplarında tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), K grubunda 1. aya göre 6. ayda anlamlı azalma ($p<0,05$), B grubunda ise başlangıç, 1. ay ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı azalma ($p<0,05$) saptandı (çizelge 3.3.2.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında IL-1 β konsantrasyonları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.2.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-1 β konsantrasyonu değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.2.3.).

Grafik 3.3.2. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-1 β konsantrasyon miktarlarının pg/ μ l biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.2.1. IL-1 β konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	193,18±108,75	209,10±89,17(ab)	183,29±132,57(a)	151,30±130,34
1. ay	221,74±312,47	313,09±262,82(a)	276,46±202,19(a)	262,21±296,53
3. ay	145,09±137,16	186,19±187,12(ab)	182,80±145,08(a)	235,97±276,54
6. ay	151,09±145,56	79,07±62,67(b)	67,95±47,19(b)	91,38±86,40
p	0.664	0.005	0.003	0.131

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.2.2. IL-1 β konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	193,18±108,75	221,74±312,47	145,09±137,16	151,09±145,56
K	15	209,10±89,17	313,09±262,82	186,19±187,12	79,07±62,67
B	15	183,29±132,57	276,46±202,19	182,80±145,08	67,95±47,19
L	15	151,30±130,34	262,21±296,53	235,97±276,54	91,38±86,40
p		0.582	0.833	0.649	0.08

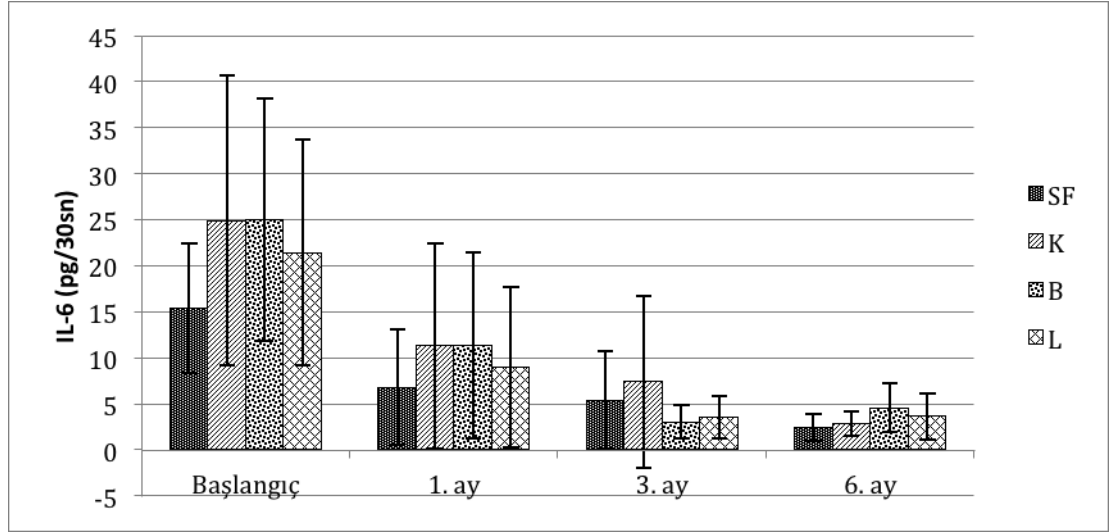
Çizelge 3.3.2.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-1 β konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	28,56±256,35	-48,08±138,07	-42,08±140,59	-76,65±293,09	-70,65±312,13	5,99±149,46
K	15	103,99±276,82	-22,91±215,56	-130,02±101,54	-126,90±201,48	-234,02±256,18	-107,11±183,36
B	15	93,16±159,51	-0,48±176,08	-115,34±138,02	-93,65±169,95	-208,51±216,67	-114,85±163,16
L	15	110,90±308,32	84,67±308,74	-59,91±173,97	-26,23±173,38	-170,82±267,24	-144,59±228,87
p		0.807	0.383	0.264	0.637	0.358	0.133

3.3.3. IL-6 Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-6 total miktar ortalamaları çizelge 3.3.3.1. ve 3.3.3.2. ve grafik 3.3.3. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç IL-6 total miktar değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). B grubunda 3. ve 6. ayda 1. aya göre anlamlı azalma, SF ve K grubunda ise 6. ayda 1. aya göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.3.3.1.). Gruplar arası IL-6 total miktarları karşılaştırıldığında başlangıç, 1. ay ve 3. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.3.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-6 total miktarındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece 3. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.3.3.).

Grafik 3.3.3. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-6 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.3.1. IL-6 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	15,43±7,04(a)	24,90±15,75(a)	25,01±13,21(a)	21,38±12,29(a)
1. ay	6,80±6,26(b)	11,27±11,19(b)	11,31±10,08(b)	8,97±8,76(b)
3. ay	5,41±5,31(bc)	7,39±9,31(bc)	3,04±1,80(c)	3,53±2,31(b)
6. ay	2,47±1,47(c)	2,85±1,31(c)	4,56±2,64(c)	3,62±2,53(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.3.2. IL-6 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	15,43±7,04	6,80±6,26	5,41±5,31	2,47±1,47(a)
K	15	24,90±15,75	11,27±11,19	7,39±9,31	2,85±1,31(a)
B	15	25,01±13,21	11,31±10,08	3,04±1,80	4,56±2,64(b)
L	15	21,38±12,29	8,97±8,76	3,53±2,31	3,62±2,53(ab)
p		0.133	0.492	0.138	0.04

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.3.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-6 total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

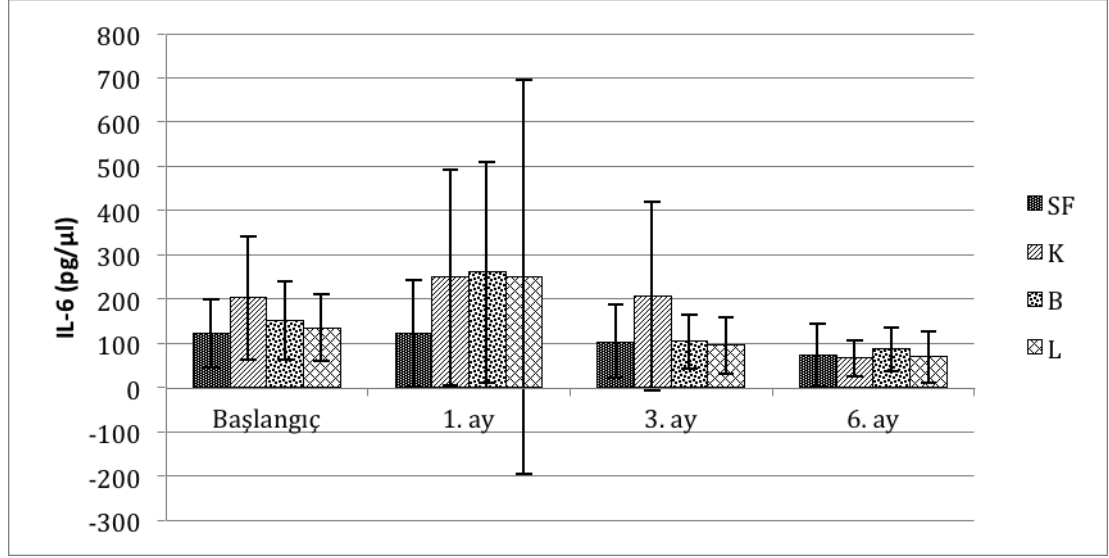
	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-8,63±8,84	-10,01±6,42	-12,96±6,68	-1,38±7,71	-4,33±5,91	-2,94±4,83(ac)
K	15	-13,62±13,97	-17,50±15,69	-22,04±15,74	-3,87±8,33	-8,42±11,15	-4,54±8,81(a)
B	15	-13,70±13,46	-21,97±12,73	-20,45±13,82	-8,26±10,67	-6,75±9,33	1,51±3,73(b)
L	15	-12,40±8,21	-17,84±12,30	-17,75±12,75	-5,44±3,36	-5,35±9,47	0,08±3,15(bc)
p		0.585	0.071	0.233	0.223	0.642	0.017

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.4. IL-6 Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-6 konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.4.1. ve 3.3.4.2. ve grafik 3.3.4. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; SF ve L gruplarında tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), K grubunda başlangıç, 1. ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı azalma ($p<0,05$), L grubunda ise 3. ve 6. ayda 1. aya göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.3.4.1.). Gruplar arası IL-6 konsantrasyon miktarları karşılaştırıldığında başlangıç, 1. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 3. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.4.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-6 konsantrasyonundaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece 3. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.4.3.).

Grafik 3.3.4. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-6 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.4.1. IL-6 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	123,42±77,22	203,05±140,13(a)	153,04±88,75(a)	134,83±75,50
1. ay	122,37±120,54	249,13±243,04(a)	261,28±249,79(b)	250,01±445,48
3. ay	103,87±83,02	207,14±213,17(a)	104,12±61,22(a)	95,43±64,79
6. ay	74,18±71,32	67,44±40,79(b)	87,42±49,64(a)	70,06±57,32
p	0.41	0.039	0.005	0.159

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.4.2. IL-6 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	123,42±77,22	122,37±120,54	103,87±83,02(a)	74,18±71,32
K	15	203,05±140,13	249,13±243,04	207,14±213,17(b)	67,44±40,79
B	15	153,04±88,75	261,28±249,79	104,12±61,22(a)	87,42±49,64
L	15	134,83±75,50	250,01±445,48	95,43±64,79(a)	70,06±57,32
p		0.141	0.512	0.048	0.769

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.4.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-6 konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

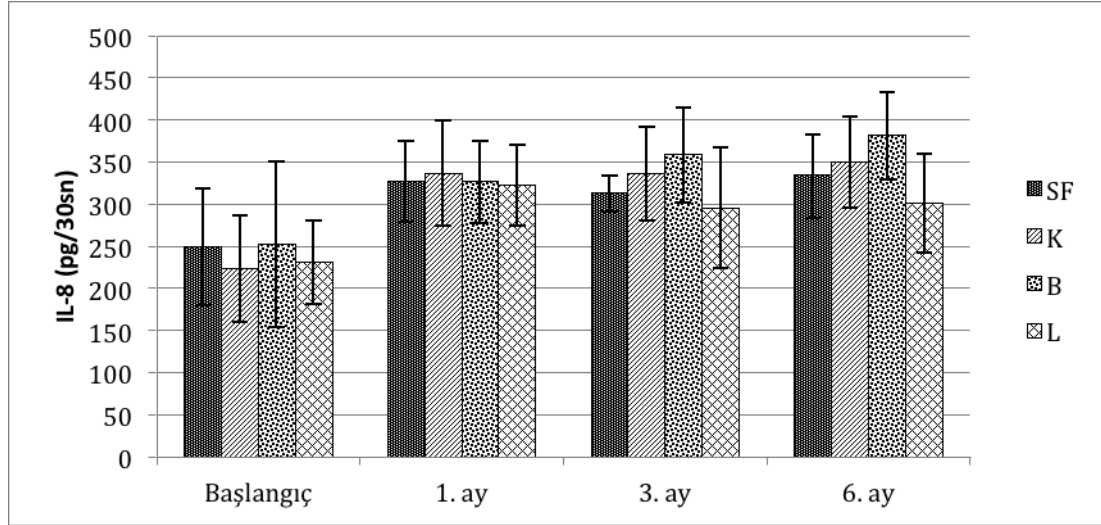
	n	Bş1.ay	Bş3.ay	Bş6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-1,04±116,20	-19,55±82,61	-49,24±65,95	-18,50±99,75	-48,19±86,35	-29,68±65,50(a)
K	15	46,08±229,38	4,09±202,08	-135,61±143,43	-41,99±256,50	-181,69±241,01	-139,70±199,84(b)
B	15	108,23±249,16	-48,92±75,51	-65,62±102,80	-157,16±273,62	-173,85±251,42	-16,69±84,30(a)
L	15	115,18±441,53	-39,39±77,60	-64,77±90,22	-154,58±451,74	-179,95±427,10	-25,37±81,51(a)
p		0.642	0.646	0.117	0.444	0.488	0.021

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder

3.3.5. IL-8 Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-8 total miktar ortalamaları çizelge 3.3.5.1. ve 3.3.5.2. ve grafik 3.3.5. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç IL-8 total miktar değerlerinin anlamlı artma gösterdiği saptandı ($p<0,05$). B grubunda diğer gruplardan farklı olarak 1. aya göre 6. ayda anlamlı artma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.5.1.). Gruplar arası IL-8 total miktarları karşılaştırıldığında başlangıç ve 1. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 3. ve 6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.5.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-8 total miktarındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece 1. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.5.3.).

Grafik 3.3.5. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-8 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.5.1. IL-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	248,95±69,19(a)	223,60±63,29(a)	252,28±98,53(a)	231,23±49,27(a)
1. ay	327,50±48,12(b)	336,46±62,56(b)	326,92±48,94(b)	323,10±47,84(b)
3. ay	312,91±21,86(b)	335,88±55,36(b)	358,56±56,77(bc)	295,61±71,90(b)
6. ay	334,01±49,53(b)	349,80±54,32(b)	381,78±51,92(c)	301,03±58,84(b)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.5.2. IL-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	248,95±69,19	327,50±48,12	312,91±21,86(a)	334,01±49,53(bc)
K	15	223,60±63,29	336,46±62,56	335,88±55,36(ab)	349,80±54,32(ac)
B	15	252,28±98,53	326,92±48,94	358,56±56,77(b)	381,78±51,92(a)
L	15	231,23±49,27	323,10±47,84	295,61±71,90(a)	301,03±58,84(b)
p		0.652	0.912	0.015	0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.5.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-8 total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

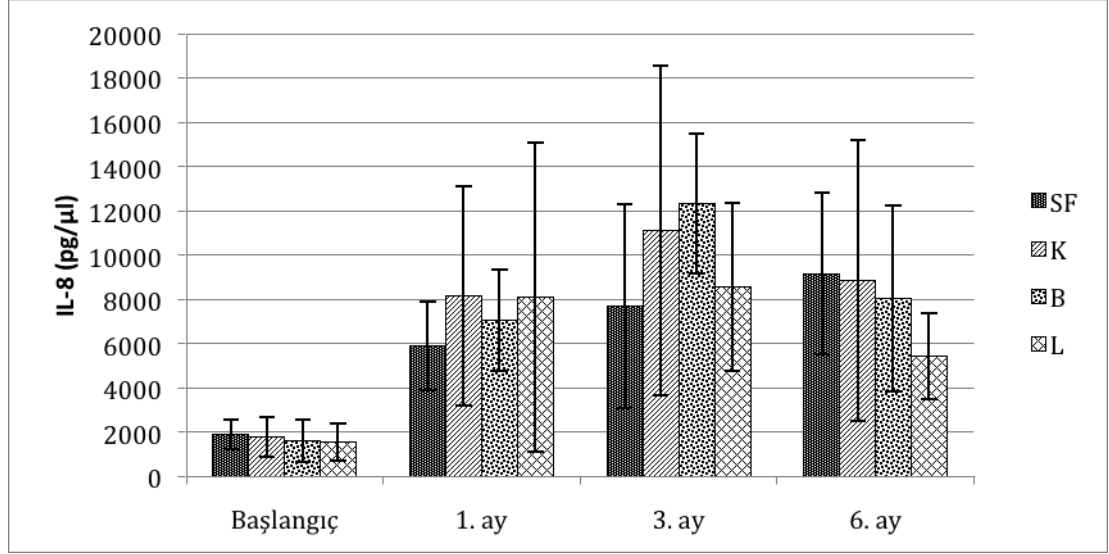
	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	78,55±97,91	63,96±72,99	85,06±76,71	-14,58±49,09	6,51±55,76(ab)	21,09±53,36
K	15	112,85±80,75	112,28±84,95	126,20±86,24	-0,57±86,30	13,34±76,32(ab)	13,91±71,69
B	15	74,63±112,89	106,27±74,84	129,49±100,04	31,63±77,71	54,85±61,06(a)	23,22±70,47
L	15	91,86±75,03	64,37±76,57	69,80±79,14	-27,48±106,38	-22,06±70,59(b)	5,42±107,53
p		0.672	0.175	0.158	0.245	0.023	0.924

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.6. IL-8 Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki IL-8 konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.6.1. ve 3.3.6.2. ve grafik 3.3.6 de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç IL-8 konsantrasyon değerlerinin anlamlı artma gösterdiği saptandı ($p<0,05$). SF grubunda diğer gruplardan farklı olarak 1. aya göre 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$), B ve L gruplarında diğer gruplardan farklı olarak 3. aya göre 6. ayda anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.3.6.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında IL-8 konsantrasyon miktarları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.6.2.). Örnekleme zamanları arasındaki IL-8 konsantrasyonundaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece başlangıç-3. ay ve 3. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.6.3.).

Grafik 3.3.6. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince IL-8 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.6.1. IL-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	1905,05±689,16(a)	1810,20±896,34(a)	1628,90±970,82(a)	1550,13±826,70(a)
1. ay	5902,83±1985,61(b)	8159,10±4941,56(b)	7055,69±2306,48(b)	8111,19±6969,89(bc)
3. ay	7703,66±4595,96(bc)	11103,21±7448,02(b)	12331,55±3174,64(c)	8584,05±3796,08(b)
6. ay	9155,31±3657,33(c)	8863,99±6350,70(b)	8018,55±4208,91(b)	5422,20±1949,62(c)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.6.2. IL-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	1905,05±689,16	5902,83±1985,61	7703,66±4595,96	9155,31±3657,33
K	15	1810,20±896,34	8159,10±4941,56	11103,21±7448,02	8863,99±6350,70
B	15	1628,90±970,82	7055,69±2306,48	12331,55±3174,64	8018,55±4208,91
L	15	1550,13±826,70	8111,19±6969,89	8584,05±3796,08	5422,20±1949,62
p		0.652	0.484	0.051	0.087

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.6.3. Örnekleme zamanları arasındaki IL-8 konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

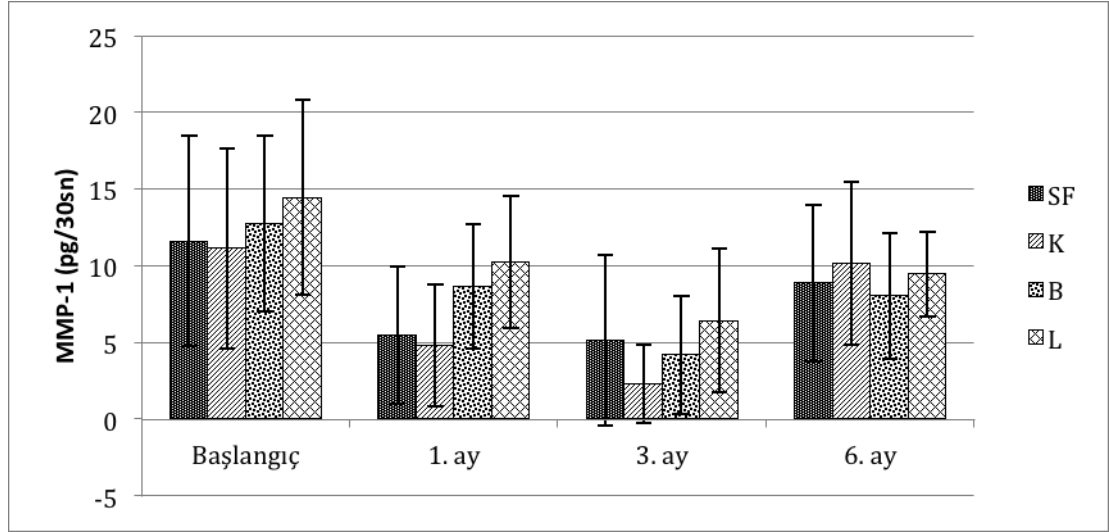
	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	3997,78±1724,03	5798,61±4378,46(a)	7250,26±3597,26	1800,83±3983,39	3252,48±3783,29	1451,65±4785,35(a)
K	15	6348,89±4938,46	9293±7258,46(ab)	7053,78±6294,72	2944,10±6229,95	704,88±7353,80	-2239,22±4568,13(b)
B	15	5426,79±2463,45	10702,65±2763,85(b)	6389,65±3956,33	5275,86±4061,60	962,85±5089,70	-4313±5124,14(b)
L	15	6561,05±7124	7033,91±3935,96(ab)	3872,06±2161,50	472,86±5805,01	-2688,99±6423,03	-3161,85±3540,07(b)
p		0.414	0.035	0.125	0.08	0.057	0.007

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.7. MMP-1 Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki MMP-1 total miktar ortalamaları çizelge 3.3.7.1. ve 3.3.7.2. ve grafik 3.3.7. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç MMP-1 total miktar değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). K ve B grublarında diğer gruplardan farklı olarak 3. aya göre 6. ayda anlamlı artma, B ve L gruplarında diğer gruplardan farklı olarak 1. aya göre 3. ayda anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.7.1.). Gruplar arası MMP-1 total miktarları karşılaştırıldığında başlangıç, 3. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 1. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.7.2.). Örnekleme zamanları arasındaki MMP-1 total miktarındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında sadece 1. ay-3. ay ve 1. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.7.3.).

Grafik 3.3.7. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince MMP-1 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi.



Çizelge 3.3.7.1. MMP-1 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	11,62±6,87(a)	11,14±6,51(a)	12,78±5,72(a)	14,44±6,33(a)
1. ay	5,43±4,47(b)	4,79±3,99(b)	8,61±4,06(b)	10,24±4,31(b)
3. ay	5,17±5,56(b)	2,31±2,55(b)	4,20±3,84(c)	6,40±4,70(c)
6. ay	8,87±5,10(ab)	10,13±5,30(a)	8,05±4,09(b)	9,46±2,76(bc)
p	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.7.2. MMP-1 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	11,62±6,87	5,43±4,47(a)	5,17±5,56	8,87±5,10
K	15	11,14±6,51	4,79±3,99(a)	2,31±2,55	10,13±5,30
B	15	12,78±5,72	8,61±4,06(b)	4,20±3,84	8,05±4,09
L	15	14,44±6,33	10,24±4,31(b)	6,40±4,70	9,46±2,76
p		0.501	0.002	0.077	0.621

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.7.3. Örnekleme zamanları arasındaki MMP-1 total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

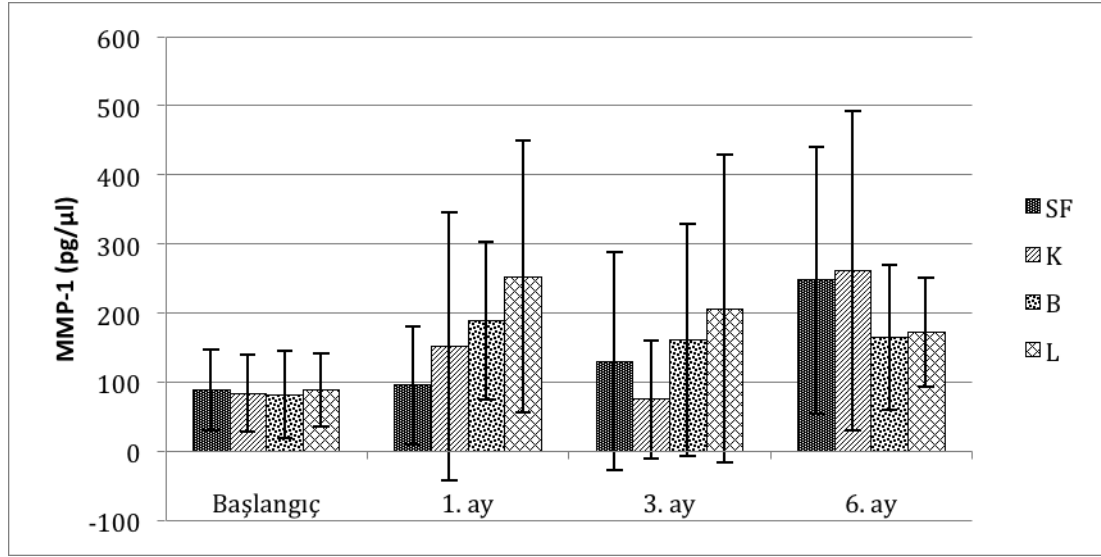
	n	Bş1.ay	Bş3.ay	Bş6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-6,18±5,07	-6,44±7,37	-2,74±8,35	-0,26±4,74(a)	3,43±5,33(a)	3,69±5,15
K	15	-6,34±6,44	-8,82±6,33	-1,01±7,70	-2,47±2,75(ab)	5,33±4,94(a)	7,81±4,86
B	15	-4,16±4,71	-8,57±5,61	-4,72±8,01	-4,40±4,29(b)	-0,55±5,84(b)	3,84±4,76
L	15	-4,20±5,36	-8,03±6,15	-4,97±6,57	-3,83±4,35(b)	-0,77±4,48(b)	3,05±5,51
p		0.536	0.739	0.458	0.037	0.003	0.052

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.8. MMP-1 Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki MMP-1 konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.8.1. ve 3.3.8.2. ve grafik 3.3.8. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; B grubunda tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), SF grubunda başlangıç, 1.ay ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$), K grubunda başlangıç ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$), L grubunda ise yalnızca başlangıça göre 1. ayda anlamlı artma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.8.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında MMP-1 konsantrasyon miktarları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.8.2.). Örnekleme zamanları arasındaki MMP-1 konsantrasyonundaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında başlangıç-1. ay, 1. ay-6. ay ve 3. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.8.3.).

Grafik 3.3.8. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince MMP-1 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.8.1. MMP-1 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	88,61±58,58(a)	83,82±55,36(a)	81,81±63,21	89,24±52,67(a)
1. ay	96,20±85,28(a)	152,53±193,57(ab)	189,20±114,41	252,24±196,97(b)
3. ay	130,50±157,55(a)	75,66±85,19(a)	160,63±168,09	205,96±223,03(ab)
6. ay	247,71±193,18(b)	261,94±230,92(b)	165,74±105,07	172,78±79,28(ab)
p	0.007	0.007	0.085	0.043

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.8.2. MMP-1 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	88,61±58,58	96,20±85,28	130,50±157,55	247,71±193,18
K	15	83,82±55,36	152,53±193,57	75,66±85,19	261,94±230,92
B	15	81,81±63,21	189,20±114,41	160,63±168,09	165,74±105,07
L	15	89,24±52,67	252,24±196,97	205,96±223,03	172,78±79,28
p		0.981	0.057	0.193	0.258

Çizelge 3.3.8.3. Örnekleme zamanları arasındaki MMP-1 konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

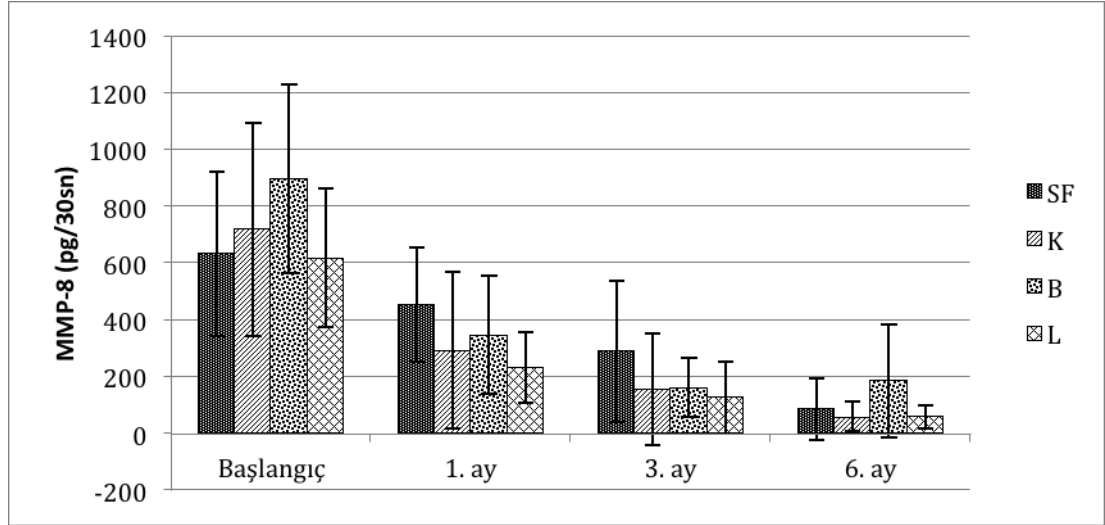
	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	7,59±75,57(a)	41,88±158,74	159,10±202,13	34,29±143,79	151,51±182,63(a)	117,21±109,85(ab)
K	15	68,71±185,47(ab)	-8,15±85,53	178,12±238,03	-76,87±126,70	109,40±285,28(ab)	186,28±233,358(a)
B	15	107,39±118,39(ab)	78,82±170,94	83,93±87,72	-28,57±194,46	-23,46±155,20(bc)	5,11±184,10(bc)
L	15	162,99±188,82(b)	116,71±214,86	83,53±97,91	-46,27±151,93	-79,46±160,27(c)	-33,18±208,93(c)
p		0.045	0.205	0.288	0.267	0.008	0.009

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.9. MMP-8 Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki MMP-8 total miktar ortalamaları çizelge 3.3.9.1. ve 3.3.9.2. ve grafik 3.3.9. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç MMP-8 total miktar değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği ve bu azalmanın çalışma süresince devam ettiği saptandı ($p<0,05$). Ayrıca SF grubunda tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı azalma saptanırken ($p<0,05$), K ve L gruplarında 1. aya göre 6. ayda anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.9.1.). Gruplar arası MMP-8 total miktarları karşılaştırıldığında başlangıç ve 3. ayda anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 1. ay ve 6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.9.2.). Örnekleme zamanları arasındaki MMP-8 total miktarındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay ve 3. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.9.3.).

Grafik 3.3.9. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince MMP-8 total miktarlarının pg/30sn biriminden sayısal değişimi.



Çizelge 3.3.9.1. MMP-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	632,35±288,95(a)	719,17±375,82(a)	894,59±331,89(a)	616,16±244,66(a)
1. ay	453,15±201,88(b)	291,60±275,87(b)	344,36±208,33(b)	231,40±125,17(b)
3. ay	288,36±248,39(c)	154,88±196,65(bc)	160,28±104,75(c)	127,15±126,83(bc)
6. ay	85,53±109,20(d)	57,03±53,04(c)	184,43±198,52(bc)	59,26±40,53(c)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.9.2. MMP-8 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	632,35±288,95	453,15±201,88(a)	288,36±248,39	85,53±109,20(a)
K	15	719,17±375,82	291,60±275,87(b)	154,88±196,65	57,03±53,04(a)
B	15	894,59±331,89	344,36±208,33(ab)	160,28±104,75	184,43±198,52(b)
L	15	616,16±244,66	231,40±125,17(b)	127,15±126,83	59,26±40,53(a)
p		0.071	0.037	0.074	0.014

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.9.3. Örnekleme zamanları arasındaki MMP-8 total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

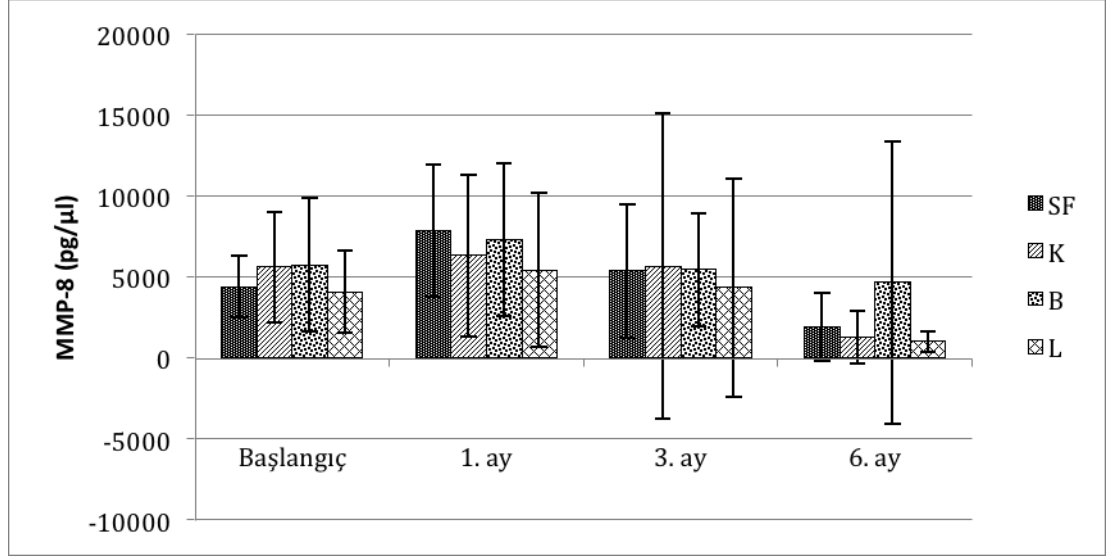
	n	Bş1.ay	Bş3.ay	Bş6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-179,19±214,35(a)	-343,99±370,36(a)	-576,75±295,65	-164,79±266,98	-367,56±234,86	-202,76±212,90(a)
K	15	-427,57±308,20(b)	-564,29±359,86(ab)	-662,14±348,44	-136,72±205,44	-234,56±274,35	-97,84±198,78(ab)
B	15	-550,23±320,87(b)	-734,31±327,86(b)	-710,16±344,16	-184,08±230,81	-159,92±288,13	24,15±173,02(b)
L	15	-384,76±185,63(b)	-489,01±228,84(ab)	-556,90±255,67	-104,25±99,97	-172,13±115,39	-67,88±111,38(ab)
p		0.003	0.017	0.409	0.746	0.078	0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.10. MMP-8 Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki MMP-8 konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.10.1. ve 3.3.10.2. ve grafik 3.3.10. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; K ve B grublarında tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), SF grubunda başlangıça göre 1. ayda anlamlı artma, 1. aya göre 3. ayda anlamlı azalma ($p<0,05$), 1. ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı azalma ($p<0,05$), görülürken, L grubunda 1. aya göre 6. ayda anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.10.1.). Gruplar arası karşılaştırmada; başlangıçta ve tüm örnekleme zamanlarında MMP-8 konsantrasyon miktarları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.10.2.). Örnekleme zamanları arasındaki MMP-8 konsantrasyonundaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arası anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (çizelge 3.3.10.3.).

Grafik 3.3.10. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince MMP-8 konsantrasyon miktarlarının pg/μl biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.10.1. MMP-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	4395,98±1888,61(a)	5600,87±3407,20	5731,91±4113,68	4071,97±2548,83(ab)
1. ay	7850,98±4103,20(b)	6315,59±4982,04	7318,39±4718,16	5409,93±4752,81(a)
3. ay	5382,98±4113,64(a)	5647,86±9438,73	5432,31±3470,60	4326,09±6756,19(ab)
6. ay	1904,05±2082,03(c)	1296,69±1644,33	4662,81±8729,36	1032,59±639,65(b)
p	<0,001	0.07	0.626	0.047

* Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.10.2. MMP-8 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	4395,98±1888,61	7850,98±4103,20	5382,98±4113,64	1904,05±2082,03
K	15	5600,87±3407,20	6315,59±4982,04	5647,86±9438,73	1296,69±1644,33
B	15	5731,91±4113,68	7318,39±4718,16	5432,31±3470,60	4662,81±8729,36
L	15	4071,97±2548,83	5409,93±4752,81	4326,09±6756,19	1032,59±639,65
p		0.359	0.492	0.943	0.126

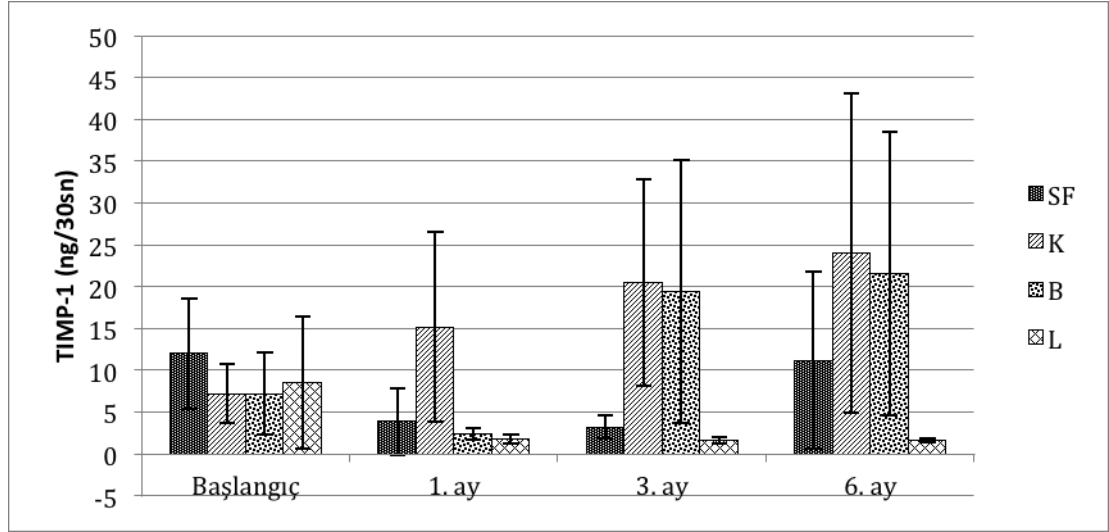
Çizelge 3.3.10.3. Örnekleme zamanları arasındaki MMP-8 konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	3455±3470	986,99±4571,53	-2491,92±2689,96	-2468±5721,09	-5946,93±4656,89	-3478,92±3929,91
K	15	714,72±2647,51	46,99±7644,31	-4304,18±2514,78	-667,73±8516,80	-5018,90±4448,86	-4351,17±8314,33
B	15	1586,48±6329,19	-299,59±4255,33	-1069,09±8776,49	-1886,08±6641,15	-2655,58±10020,33	-769,50±7634,94
L	15	1337,96±4644,17	254,11±6602,48	-3039,38±2523,50	-1083,84±2988,33	-4377,34±4655,08	-3293,50±6587,05
p		0.384	0.945	0.352	0.864	0.552	0.519

3.3.11. TIMP-1 Total Miktar Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki TIMP-1 total miktar ortalamaları çizelge 3.3.11.1. ve 3.3.11.2. ve grafik 3.3.11. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; SF grubunda tedavi sonrası TIMP-1 total miktarının başlangıca göre anlamlı azaldığı ($p<0,05$) ancak 1.ay ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı artma saptandı ($p<0,05$). K grubunda başlangıca göre 3. ve 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$) saptandı. B grubunda başlangıca ve 1. aya göre 3. ve 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$) saptandı. L grubunda tedavi sonrası başlangıca göre anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.3.11.1.). Gruplar arası TIMP-1 total miktarları karşılaştırıldığında başlangıçta anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 1., 3. ve 6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.11.2.). Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1 total miktarındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, gruplar arasında başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay, 1. ay-3. ay, 1. ay-6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.11.3.).

Grafik 3.3.11. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince TIMP-1 total miktarlarının ng/30sn biriminden sayısal değişimi.



Çizelge 3.3.11.1. TIMP-1 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	11,97±6,58(a)	7,22±3,54(a)	7,21±4,92(a)	8,54±7,92(a)
1. ay	3,87±3,99(b)	15,14±11,38(ab)	2,43±0,68(a)	1,84±0,52(b)
3. ay	3,21±1,37(b)	20,52±12,38(b)	19,45±15,76(b)	1,68±0,35(b)
6. ay	11,14±10,59(a)	23,98±19,06(b)	21,60±16,97(b)	1,56±0,23(b)
p	<0.001	0.005	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.11.2. TIMP-1 total miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	11,97±6,58	3,87±3,99(a)	3,21±1,37(a)	11,14±10,59(a)
K	15	7,22±3,54	15,14±11,38(b)	20,52±12,38(b)	23,98±19,06(b)
B	15	7,21±4,92	2,43±0,68(a)	19,45±15,76(b)	21,60±16,97(b)
L	15	8,54±7,92	1,84±0,52(a)	1,68±0,35(a)	1,56±0,23(a)
p		0.108	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.11.3. Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1 total miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

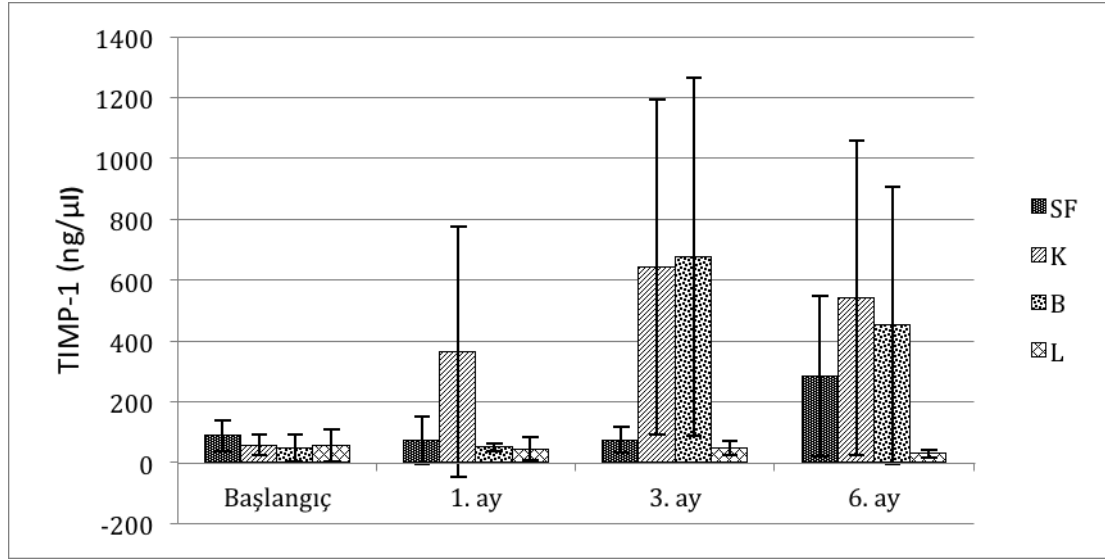
	n	Bş.1.ay	Bş.3.ay	Bş.6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-8,10±7,56(b)	-8,76±6,61(a)	-0,83±13,48(a)	-0,65±4,16(a)	7,27±12,35(a)	7,93±10,09
K	15	7,92±13,30(a)	13,30±13,74(b)	16,75±20,19(b)	5,37±8,84(a)	8,83±13,02(a)	3,45±13,60
B	15	-4,77±5,02(b)	12,24±17,32(b)	14,38±18,51(b)	17,01±15,48(b)	19,16±16,73(b)	2,14±11,62
L	15	-6,70±8,02(b)	-6,86±7,91(a)	-6,98±7,83(a)	-0,15±0,58(a)	-0,27±0,59(a)	-0,11±0,47
p		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.192

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.3.12. TIMP-1 Konsantrasyon Bulguları

Tüm gruplarda çalışma alanlarında başlangıç ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki TIMP-1 konsantrasyon ortalamaları çizelge 3.3.12.1. ve 3.3.12.2. ve grafik 3.3.12. de verilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda; L grubunda tüm örnekleme zamanları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), SF grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. aya göre 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$) saptandı. K grubunda başlangıca göre 3. ve 6. ayda anlamlı artma ($p<0,05$) saptanırken, B grubunda başlangıca ve 1. aya göre 3. ve 6. ayda anlamlı artma saptandı ($p<0,05$) (çizelge 3.3.12.1.). Gruplar arası TIMP-1 konsantrasyon miktarları karşılaştırıldığında başlangıçta anlamlı farklılık yok iken ($p>0,05$), 1., 3. ve 6. ayda anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.12.2.). Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1 konsantrasyonundaki değişiminin gruplar arası karşılaştırılmasında, tüm zaman periyodları arasında gruplar arası anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (çizelge 3.3.12.3.)

Grafik 3.3.12. SF, K, B ve L gruplarının başlangıç ve tedavi süresince TIMP-1 konsantrasyon miktarlarının ng/μl biriminden sayısal değişimi



Çizelge 3.3.12.1. TIMP-1 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında grup içi değişimleri (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi).

	SF (n=15)	K (n=15)	B (n=15)	L (n=15)
Başlangıç	88,87±51,61(a)	56,94±33,92(a)	47,12±44,65(a)	54,79±53,49
1. ay	74,19±77,72(a)	364,18±412,61(ab)	50,53±14,16(a)	45,23±37,85
3. ay	75,11±41,85(a)	641,91±551,06(b)	677,26±588,50(b)	49,04±24,53
6. ay	284,33±263,93(b)	540,56±517,29(b)	450,85±454,86(b)	29,21±12,81
p	<0,001	0.003	<0,001	0.245

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.12.2. TIMP-1 konsantrasyon miktarlarının tüm örnekleme zamanlarında gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay
SF	15	88,87±51,61	74,19±77,72(a)	75,11±41,85(a)	284,33±263,93(ab)
K	15	56,94±33,92	364,18±412,61(b)	641,91±551,06(b)	540,56±517,29(a)
B	15	47,12±44,65	50,53±14,16(a)	677,26±588,50(b)	450,85±454,86(a)
L	15	54,79±53,49	45,23±37,85(a)	49,04±24,53(a)	29,21±12,81(b)
p		0.082	<0,001	<0,001	0.02

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

Çizelge 3.3.12.3. Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1 konsantrasyon miktarlarındaki değişimin gruplar arası karşılaştırılması (Tek yönlü varyans analizi).

	n	Bş-1.ay	Bş-3.ay	Bş-6.ay	1.ay-3.ay	1.ay-6.ay	3.ay-6.ay
SF	15	-14,67±98,56(a)	-13,75±65,42(a)	195,46±283,36(ab)	0,91±84,93(a)	210,13±296,03(ab)	209,21±273,31(a)
K	15	307,24±410,23(b)	584,96±542,23(b)	483,62±514,31(a)	277,72±252,28(b)	176,38±272,55(ab)	-101,34±286,05(b)
B	15	3,41±50,17(a)	630,14±599,76(b)	403,72±468,76(a)	626,72±588,35(c)	400,31±451,45(a)	-226,41±476,36(b)
L	15	-9,55±57,18(a)	-5,75±48(a)	-25,57±50,33(b)	3,80±25,77(a)	-16,01±33,40(b)	-19,82±23,21(b)
p		<0,001	<0,001	0.002	<0,001	0.005	0.003

*Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

3.4. Korelasyonlar

3.4.1. Klinik Parametrelerin Korelasyonu

Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyon sonuçları çizelge 3.4.1 da verildi.

Çizelge 3.4.1. Klinik parametrelerin kendi arasındaki Pearson korelasyonu (r)

		SCD (mm)	KAS (mm)	PI	GI	SK (%)
SCD (mm)	Korelasyon	1	0,846**	0,755**	0,788**	0,799**
	P değeri		0,000	0,000	0,000	0,000
KAS (mm)	Korelasyon	0,846**	1	0,631**	0,673**	0,676**
	P değeri	0,000		0,000	0,000	0,000
PI	Korelasyon	0,755**	0,631**	1	0,943**	0,905**
	P değeri	0,000	0,000		0,000	0,000
GI	Korelasyon	0,788**	0,673**	0,943**	1	0,958**
	P değeri	0,000	0,000	0,000		0,000
SK (%)	Korelasyon	0,799**	0,676**	0,905**	0,958**	1
	P değeri	0,000	0,000	0,000	0,000	

*p<0,05, ** p<0,01

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

- 1-) SCD ile diğer tüm klinik parametreler arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon
- 2-) KAS ile diğer tüm klinik parametreler arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon
- 3-) PI ile diğer tüm klinik parametreler arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon
- 4-) GI ile diğer tüm klinik parametreler arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon
- 5-) SK ile diğer tüm klinik parametreler arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon

3.4.2. Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Laboratuvar bulgularının kendi arasındaki Pearson korelasyon sonuçları çizelge 3.4.2.de verildi.

Çizelge 3.4.2. Laboratuvar bulgularının kendi arasındaki Pearson korelasyonu (r)

		DOS (µl)	TIMP1 (ng/30sn)	IL-6 (pg/30sn)	IL-8 (pg/30sn)	IL-1β (pg/30sn)	MMP1 (pg/30sn)	MMP8 (pg/30sn)	TIMP1 (ng/µl)	IL-6 (pg/µl)	IL-8 (pg/µl)	IL-1β (pg/µl)	MMP1 (pg/µl)	MMP8 (pg/µl)
DOS (µl)	Korelasyon	1	-0,076	0,533 **	-0,492**	0,565**	0,395**	0,626**	-0,327**	-0,114	-0,702**	-0,174**	-0,389**	-0,131*
	P değeri		0,241	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,077	0,000	0,007	0,000	0,043
TIMP1 (ng/30sn)	Korelasyon	-0,076	1	-0,038	0,280**	-0,110	-0,165*	-0,056	0,811**	-0,002	0,161*	-0,071	-0,080	0,057
	P değeri	0,241		0,555	0,000	0,088	0,011	0,390	0,000	0,972	0,013	0,275	0,216	0,378
IL-6 (pg/30sn)	Korelasyon	0,533**	-0,038	1	-0,262**	0,520**	0,244**	0,635**	-0,181**	0,552**	-0,362**	0,116	-0,202**	0,204**
	P değeri	0,000	0,555		0,000	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,074	0,002	0,001
IL-8 (pg/30sn)	Korelasyon	-0,492**	0,280**	-0,262**	1	-0,307**	-0,201**	-0,304**	0,354**	0,102	0,528**	0,031	0,170**	0,078
	P değeri	0,000	0,000	0,000		0,000	0,002	0,000	0,000	0,114	0,000	0,637	0,008	0,229
IL-1β (pg/30sn)	Korelasyon	0,565**	-0,110	0,520**	-0,307**	1	0,264**	0,539**	-0,203**	0,131*	-0,358**	0,514**	-0,145*	0,100
	P değeri	0,000	0,088	0,000	0,000		0,000	0,000	0,002	0,042	0,000	0,000	0,025	0,121
MMP1 (pg/30sn)	Korelasyon	0,395**	-0,165*	0,244**	-0,201**	0,264**	1	0,243**	-0,210**	-0,030	-0,231**	0,033	0,477**	-0,061
	P değeri	0,000	0,011	0,000	0,002	0,000		0,000	0,001	0,649	0,000	0,614	0,000	0,347
MMP8 (pg/30sn)	Korelasyon	0,626**	-0,056	0,635**	-0,304**	0,539**	0,243**	1	-0,178**	0,198**	-0,427**	0,079	-0,255**	0,489**
	P değeri	0,000	0,390	0,000	0,000	0,000	0,000		0,006	0,002	0,000	0,223	0,000	0,000
TIMP1 (ng/µl)	Korelasyon	-0,327**	0,811**	-0,181**	0,354**	-0,203**	-0,210**	-0,178**	1	0,84	0,540**	0,079	0,135*	0,277**
	P değeri	0,000	0,000	0,005	0,000	0,002	0,001	0,006		0,193	0,000	0,225	0,037	0,000
IL-6 (pg/µl)	Korelasyon	-0,114	-0,002	0,552**	0,102	0,131*	-0,030	0,198**	0,84	1	0,300**	0,406**	0,177**	0,451**
	P değeri	0,077	0,972	0,000	0,114	0,042	0,649	0,002	0,193		0,000	0,000	0,006	0,000
IL-8 (pg/µl)	Korelasyon	-0,702**	0,161*	-0,362**	0,528**	-0,358**	-0,231**	-0,427**	0,540**	0,300**	1	0,343**	0,563**	0,334**
	P değeri	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000
IL-1β (pg/µl)	Korelasyon	-0,174**	-0,071	0,116	0,031	0,514**	0,033	0,079	0,079	0,406**	0,343**	1	0,346**	0,395**
	P değeri	0,007	0,275	0,074	0,637	0,000	0,614	0,223	0,225	0,000	0,000		0,000	0,000
MMP1 (pg/µl)	Korelasyon	-0,389**	-0,080	-0,202**	0,170**	-0,145*	0,477**	-0,255**	0,135*	0,177**	0,563**	0,346**	1	0,149*
	P değeri	0,000	0,216	0,002	0,008	0,025	0,000	0,000	0,037	0,006	0,000	0,000		0,021
MMP8 (pg/µl)	Korelasyon	-0,131*	0,057	0,204**	0,078	0,100	-0,061	0,489**	0,277**	0,451**	0,334**	0,395**	0,149*	1
	P değeri	0,043	0,378	0,001	0,229	0,121	0,347	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,021	

*p<0,05, ** p<0,01

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

- 1-) DOS hacmi ile total IL-1 β ve IL-6 miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 2-) DOS hacmi ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8, IL-1 β , MMP-1 konsantrasyonları ile negatif çok kuvvetli korelasyon, MMP-8 konsantrasyonu ile negatif kuvvetli korelasyon,
- 3-) TIMP-1 total miktarı ile total IL-8 miktarı ve TIMP-1 konsantrasyonu arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon, IL-8 konsantrasyonu ile pozitif kuvvetli korelasyon,
- 4-) TIMP-1 total miktarı ile total MMP-1 miktarı arasında negatif kuvvetli korelasyon
- 5-) IL-6 total miktarı ile total IL-1 β miktarı, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları, IL-6 ve MMP-8 konsantrasyonları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 6-) IL-6 total miktarı ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 7-) IL-8 total miktarı ile TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 8-) IL-8 total miktarı ile total IL-1 β miktarı ve total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 9-) IL-1 β total miktarı ile total MMP-1 ve MMP-8 miktarları ve IL-1 β konsantrasyonu ile pozitif çok kuvvetli korelasyon, IL-6 konsantrasyonu ile pozitif kuvvetli korelasyon
- 10-) IL-1 β total miktarı ile TIMP-1 ve IL-8 konsantrasyonu arasında negatif çok kuvvetli korelasyon, MMP-1 konsantrasyonu arasında negatif kuvvetli korelasyon,
- 11-) MMP-1 total miktarı ile total MMP-8 miktarı ve MMP-1 konsantrasyonu arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 12-) MMP-1 total miktarı ile TIMP-1 ve IL-8 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 13-) MMP-8 total miktarı ile IL-6 ve MMP-8 konsantrasyonları arası pozitif çok kuvvetli korelasyon

- 14-) MMP-8 total miktarı ile TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arası negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 15-) TIMP-1 konsantrasyonu ile IL-8 ve MMP-8 konsantrasyonları arası pozitif çok kuvvetli korelasyon, MMP-1 konsantrasyonu ile pozitif kuvvetli korelasyon,
- 16-) IL-6 konsantrasyonu ile IL-8, IL-1 β , MMP-1 ve MMP-8 konsantrasyonları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 17-) IL-8 konsantrasyonu ile IL-1 β , MMP-1 ve MMP-8 konsantrasyonları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 18-) IL-1 β konsantrasyonu ile MMP-1 ve MMP-8 konsantrasyonları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 19-) MMP-1 konsantrasyonu ile MMP-8 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon

3.4.3. Laboratuvar Bulguları İle Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon

Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Pearson korelasyon sonuçları çizelge 3.4.3 de verildi.

Çizelge 3.4.3. Laboratuvar bulguları ile klinik parametreler arasındaki Pearson korelasyon sonuçları (r)

		DOS (μl)	TIMP1 (ng/30sn)	IL-6 (pg/30sn)	IL-8 (pg/30sn)	IL-1β (pg/30sn)	MMP1 (pg/30sn)	MMP8 (pg/30sn)	TIMP1 (ng/μl)	IL-6 (pg/μl)	IL-8 (pg/μl)	IL-1β (pg/μl)	MMP1 (pg/μl)	MMP8 (pg/μl)
SCD (mm)	Korelasyon	0,676**	-0,074	0,579**	-0,501**	0,603**	0,364**	0,609**	-0,250**	0,111	-0,484**	0,108	-0,180**	0,676**
	P değeri	0,000	0,252	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,087	0,000	0,095	0,005	0,000
KAS (mm)	Korelasyon	0,566**	-0,011	0,485**	-0,423**	0,543**	0,340**	0,545**	-0,192**	0,084	-0,419**	0,147**	-0,121	0,063
	P değeri	0,000	0,867	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,193	0,000	0,023	0,061	0,334
PI	Korelasyon	0,803**	-0,101	0,538**	-0,469**	0,548**	0,446**	0,622**	-0,359**	-0,036	-0,666**	-0,082	-0,263**	-0,053
	P değeri	0,000	0,117	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,580	0,000	0,205	0,000	0,418
GI	Korelasyon	0,819**	-0,090	0,548**	-0,520**	0,546**	0,411**	0,637**	-0,356**	-0,033	-0,687**	-0,090	-0,291**	-0,036
	P değeri	0,000	0,167	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,631	0,000	0,164	0,000	0,578
SK (%)	Korelasyon	0,818**	-0,039	0,556**	-0,510**	0,558**	0,389**	0,646**	-0,265**	-0,007	-0,597**	-0,043	-0,290**	0,007
	P değeri	0,000	0,548	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,910	0,000	0,511	0,000	0,919

*p<0,05, ** p<0,01

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

- 1-) SCD ile DOS hacmi, total IL-6, IL-1 β miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları ve MMP-8 konsantrasyonu arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 2-) SCD ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 3-) KAS ile DOS hacmi, total IL-6, IL-1 β miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon, IL-1 β konsantrasyonu ile pozitif kuvvetli korelasyon,
- 4-) KAS ile total IL-8 miktarı, TIMP-1 ve IL-8 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 5-) Pİ ile DOS hacmi, total IL-6, IL-1 β miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 6-) Pİ ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 7-) Gİ ile DOS hacmi, total IL-6, IL-1 β miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 8-) Gİ ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,
- 9-) SK ile DOS hacmi, total IL-6, IL-1 β miktarları, total MMP-1 ve MMP-8 miktarları arasında pozitif çok kuvvetli korelasyon,
- 10-) SK ile total IL-8 miktarı, TIMP-1, IL-8 ve MMP-1 konsantrasyonları arasında negatif çok kuvvetli korelasyon,

4. TARTIŞMA

Periodonsiyum sement, periodontal ligament, alveolar kemik ve dişetinden oluşan dinamik bir yapıdır. Periodontal dokular, ağız ortamında bulunan mikroorganizmalar ile sürekli olarak karşılaşmakta ve bu mikroorganizmaların sayısındaki artış, türlerindeki çeşitlilik ve/veya değişiklik dişetinde mikroorganizmalara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişmesine neden olmaktadır (Potempa ve ark. 2000).

Oral patojenlere karşı konak enflamatuvar yanıtının bir sonucu olarak periodontal hastalık başlamakta ve ilerlemektedir. Periodontal patojenler, kolonizasyonları ve sonrasında muhtemel doku invazyonları için besin sağlamak amacıyla ekstrasellüler matriks bileşenlerini yıkan zararlı yan ürün ve enzimler (ör: hyalüronidazlar, kollajenazlar ve proteazlar) üretmektedir. Periodontopatojen mikroorganizmalara maruz kalan periodonsiyumda gelişen enflamatuvar cevabın sonucu olarak MMP'ler, diğer konak enzimleri, sitokinler ve prostaglandinler gibi enflamatuvar moleküller, nötrofiller, lenfositler, fibroblastlar, makrofajlar/monositler, endotelyal hücreler, keratinositler, epitelyal hücreler ve osteoblastlardan salınmaktadır (Kinane 2001, Kirkwood ve ark. 2007).

Periodontal hastalıkların etiyopatogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda, enflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan sitokinler, prostanoidler, enzimler ve bunların klinik parametreler ile ilişkileri araştırılmaktadır (Jin ve ark. 1999, Figueredo ve ark. 1999, Gamonal ve ark. 2000, Rasmussen ve ark. 2000, Tüter ve ark. 2001, Segulier ve ark. 2001, Tüter ve ark. 2002, Azmak ve ark. 2002, Ejeil ve ark. 2003a, Ejeil ve ark. 2003b, Teles ve ark. 2010).

Bu çalışmada, kronik periodontitis hastalarında, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak yapılan subgingival serum fizyolojik, klorheksidin, borik asit irrigasyonlarının ve diyod lazer ile periodontal cep dekontaminasyonunun,

1. Hastaların klinik periodontal parametreleri (cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi, gingival indeks, sondlamada kanama) üzerine etkisi,
2. Dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Periodontitisin tedavisinde kullanılan kök yüzeyi düzleştirmesi işlemi her yarım çeneye ayrı seansta uygulanabileceği gibi, tek seansta da uygulanabilmektedir.

Tek seansta yapılan kök yüzeyi düzleştirmesinin, rekolonizasyonu engellemede daha iyi olduğu belirtilirken (Zijnga ve ark. 2010), her iki tedavi şeklinin arasında fark olmadığını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır (Apatzidou ve ark. 2004, Jervøe-Storm ve ark. 2007). Tek seans kök yüzeyi düzleştirmesinin, hasta vizitlerinin azaltılmasına ve tedavi zamanının daha etkili kullanılmasına yardımcı olabileceği (Greenstein 2002) önerilirken, tek seans veya her yarım çeneye ayrı seans tedavi seçeneklerinin, hastanın tercihi ve klinik iş yükünün durumuna göre tercih edilebileceği belirtilmiştir (Apatzidou ve ark. 2004). Çalışmamızda seanslar arası muhtemel bir re-enfeksiyonun önlenmesi ve örnekleme seanslarının düzenli takibi açısından kök yüzeyi düzleştirmesinin tek seansta yapılması uygun bulundu.

Periodontal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde dişeti dokusu, bakteri plağı ve DOS gibi farklı örnekleme yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, DOS'un bağ dokusundaki mikrosirkulasyon aracılığı ile periodontal dokulara, oradan da dişeti oluşuna geçerek, doku harabiyeti ile ilgili enzimler, doku yıkım ürünleri, sitokinler ve bakteri ürünlerini içerdiği rapor edilmiştir (Delima ve Van Dyke 2003, Lamster ve Ahlo 2007). Lamster ve ark., interdental bölgelerden elde ettikleri DOS içeriğinin değerlendirilmesinin, bu dokularda meydana gelen biyokimyasal değişimler hakkında bilgi verebileceğini bildirmişlerdir (Lamster ve ark. 1986). Daha önceki araştırmalarda IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS}, MMP-1^{DOS}, MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} düzeylerinin periodontal hastalığa bağlı olarak değiştiği ortaya konulmuştur (Reinhardt ve ark. 1993, Figueredo ve ark. 1999, Jin ve ark. 2000, Chen ve ark. 2000, Alpagot ve ark. 2001, Atilla ve ark. 2001, Tüter ve ark. 2001, Tüter ve ark. 2002, Tüter ve ark. 2005, Emingil ve ark. 2006, Pirhan ve ark. 2008, Teles ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak kullanılan farklı irrigasyon solüsyonlarının ve periodontal cep dekontaminasyonunu amaçlayan diyod lazer kullanımının, IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS}, MMP-1^{DOS}, MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} düzeyleri üzerine etkisi incelendi.

Klinik parametreler:

Kronik periodontitis hastalarında uygulanan cerrahisiz periodontal tedaviden sonra SCD, Pİ, Gİ, SK'da belirgin azalma ve klinik ataçman kazancı (KAK) sağlandığı, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Badersten ve ark. 1981, Badersten ve ark. 1984, Haffajee ve ark. 1997, Apatzidou ve ark. 2004, Knöfler ve ark. 2007).

Bizim çalışmamızda periodontal tedavi sonrası tüm çalışma gruplarında, SCD, Pİ, Gİ, SK ve KAS'da istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları, diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumludur.

Literatürde mekanik periodontal tedaviye ek olarak klorheksidin ile subgingival irrigasyonun, klinik parametreler açısından, tek başına mekanik tedaviye göre ilave bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Braatz ve ark. 1985, MacAlpine ve ark. 1985, Watts ve ark. 1986, Wennström ve ark. 1987, Stabholz ve ark. 1998). Bu çalışmaların aksine, Soh ve ark., mekanik tedaviye ek olarak 28 gün boyunca geceleri günde bir kez subgingival % 0.2'lik klorheksidin uygulamasının, plasebo gruba göre SCD, Pİ, sulkus kanama indeksinde (SKİ) anlamlı olarak daha fazla azalma sağladığını rapor etmişlerdir (Soh ve ark. 1982). Soh ve ark.'nın çalışması ile uyumlu olarak, Vignajarah ve ark., mekanik tedaviye ek olarak % 0.1'lik klorheksidin solüsyonunu, 28 gün boyunca günde bir kez subgingival olarak kullanmışlar ve plasebo olarak kullanılan serum fizyolojik irrigasyonu ile kıyaslamışlardır. SCD, Pİ ve papilla kanama indekslerinin (PKİ) klorheksidin grubunda, serum fizyolojik grubuna kıyasla daha fazla azaldığını tespit etmişlerdir (Vignajarah ve ark. 1989). Yine Walsh ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise mekanik tedaviye ek olarak uygulanan % 0.2'lik klorheksidin solüsyonunun, plasebo gruba göre SCD, Gİ ve Pİ'de istatistiksel olarak daha fazla azalma sağladığını rapor etmişlerdir (Walsh ve ark. 1992).

Literatürde klorheksidinin jel ve çip gibi, farklı formlarının da kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Oosterwaal ve ark., yaptıkları çalışmada, %2'lik klorheksidin jelin, plasebo gruba göre tedaviden sonra SCD'de daha fazla azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir (Oosterwaal ve ark. 1991). Klorheksidin çipin mekanik tedaviye ek olarak uygulandığı çalışmalarda, sadece mekanik tedavi uygulanan gruba göre SCD ve KAS'da daha fazla azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir (Azmak ve ark. 2002, Paolantonio ve ark. 2008). Bu çalışmaların aksine, mekanik periodontal tedaviye ek olarak uygulanan %0.12'lik klorheksidin jelin, klinik parametrelerde düzelmeye ve periodontopatojen mikroorganizmaları (*A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia*) azaltmaya ve/veya yok etmeye yönelik ek bir faydasının olmadığı da rapor edilmiştir (Endoğlu 2009)

Bizim çalışmamızda ise tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile uygulanan subgingival %0.2'lik klorheksidin irrigasyonunun tüm ağız SK, Gİ ve Pİ'de, SF

grubuna göre anlamlı olarak daha fazla azalma sağladığı, tüm ağız SCD ve KAS bakımından bir fark olmadığı gözlemlendi. Literatürde geçen çalışmalarda klorheksidinin SCD’de daha fazla azalma sağladığı rapor edilmekle birlikte (Soh ve ark. 1982, Vignajarah ve ark. 1989, Oosterwaal ve ark. 1991, Azmak ve ark. 2002, Paolantonio ve ark. 2008), bizim çalışmamızda klorheksidinin SCD’deki azalma açısından ilave faydası olmadığı tespit edildi. Elde edilen sonuçlardaki farklılıkların; klorheksidinin formu, uygulanış şekli ve uygulanma süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin literatürdeki çalışmalarda yaklaşık 1 ay boyunca (28 gün) klorheksidin uygulaması hasta tarafından evde yapılırken, bizim çalışmamızda ise kök yüzeyi düzleştirmesi sonrası tek seans uygulanmıştır. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız klorheksidin solüsyonu, klorheksidinin jel ve çip formlarına göre daha düşük konsantrasyona sahip olup, periodontal cep içinde kalma ve etki etme süresi daha azdır. Aynı zamanda DOS’un yıkayıcı etkisi bu süreyi daha da azaltabilmektedir. Alan bazında çalışmamız değerlendirildiğinde ise, her iki grupta klinik parametreler, başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, K ve SF grupları kıyaslandığında, sadece 1. ayda Pİ’deki azalma K grubunda daha fazlaydı.

Borik asit bileşiklerinin, genel tıpta antibakteriyel (Bailey ve ark. 1980) ve antienflamatuvar etkisi (Nielsen 2008) rapor edilmiştir. Literatürde borik asitin periodontal tedavide etkisini araştıran iki hayvan çalışması bulunmakla birlikte, borik asitin periodontitis ile ilişkisini araştıran klinik bir çalışma mevcut değildir. Bu hayvan çalışmalarının ilkinde, ligatür bağlanarak deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda, borik asit içerikli AN0128 topikal olarak uygulanmıştır. AN0128 ile tedavi edilen sıçanlarda, topikal olarak taşıyıcı ile tedavi edilen ve hiç tedavi edilmeyen kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı derecede daha az kemik kaybı ve daha az enflamatuvar infiltrat olduğu rapor edilmiştir (Luan 2008). Aynı çalışmada AN0128’in, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *E. nodatum* ve *T. denticola* gibi bakteriler üzerine *in vitro* antibakteriyel etkisi olduğu belirtilmiştir (Luan 2008). Diğer çalışmada 11 gün boyunca sistemik borik asit (3mg/gün) verilen sıçanlarda, borik asit verilmeyen sıçanlara göre daha az alveolar kemik kaybı ve daha az enflamatuvar infiltrat olduğu belirtilmiştir (Demirer ve ark. 2011)

Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak subgingival borik asit irrigasyonu, bilgilerimiz dahilinde ilk defa bu çalışmada uygulandı.

Bizim çalışmamızda ise, tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte uygulanan subgingival borik asit irrigasyonunun, tüm ağız KAS, Pİ, Gİ ve SK'de SF grubuna göre anlamlı olarak daha fazla azalma sağladığı, tüm ağız SCD bakımından bir fark olmadığı gözlemlendi. Alan bazında incelendiğinde ise, her iki grupta klinik parametreler, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, B ve SF grupları kıyaslandığında, sadece 3. ayda Gİ'deki azalma B grubunda daha fazlaydı.

Mekanik tedaviye ek olarak uygulanan diyod lazer uygulamalarının, tek başına mekanik tedaviyle kıyaslandığında SCD, Gİ, Pİ ve SK'da azalma ve KAK bakımından farklı sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir. Moritz ve ark., yaptıkları çalışmada kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak diyod lazer uygulamasını (805 nm, 2.5 W), kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte uygulanan hidrojen peroksit (H_2O_2) ile karşılaştırmışlardır. Lazer uygulanan grupta SCD ve SK'da daha fazla azalma rapor etmişlerdir (Moritz ve ark. 1998). Kreisler ve ark., yaptıkları çalışmada kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak uygulanan diyod lazerin klinik parametreler üzerine etkisini incelemişlerdir. Sistemik olarak sağlıklı 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bir yarım çeneye kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte serum fizyolojik uygulaması yaparlarken, diğer yarım çeneye kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte diyod lazer (809 nm, 1.0 W (cw)) uygulaması yapmışlardır. Lazer uygulamasının, dişin pulpasında termal hasar oluşturabileceğinden diş başına 10 sn'yi geçmemeye özen göstermişlerdir. SCD ve KAS'taki azalmanın lazer uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu, Gİ ve Pİ'deki azalmalar bakımından gruplar arası anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir (Kreisler ve ark. 2005).

Borrajo ve ark., mekanik tedaviye ilave olarak diyod lazer uygulamasının, tek başına mekanik tedaviye göre ek bir fayda sağlayıp sağlamadığını inceledikleri çalışmada, diyod lazeri (980 nm, 2W), kök yüzeyi düzleştirmesine ilaveten diş yüzeyine 10 sn boyunca uygulamışlardır. Lazer grubunda, kontrol grubuna göre PKİ ve SK'da daha fazla azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak sonuç olarak KAK bakımından test ve kontrol grupları arasında fark bulamamışlardır (Borrajo ve ark. 2004).

Yılmaz ve ark. ise kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte lazer uygulamasının (685 nm, 30mW), sadece kök yüzeyi düzleştirmesi ile kıyaslandığında SCD, Pİ, Gİ ve SK'da benzer azalma sağladığını, gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı

olmadığını rapor etmişlerdir (Yılmaz ve ark. 2002).

De Micheli ve ark. diydod lazeri, mekanik tedaviye ek olarak kullandıkları çalışmada, test grubuna kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte ve kök yüzeyi düzleştirmesinden 1 hafta sonra diydod lazer (808 ± 5 nm, 1.5 W) uygulaması yapmışlar ve sadece kök yüzeyi düzleştirmesi yaptıkları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Diydod lazeri, periodontal cebe 20 sn boyunca uygulamış olup, sonuç olarak SCD'deki azalma ve KAK bakımından kontrol grubunun daha başarılı olduğunu, Pİ ve SK'daki azalma bakımından gruplar arası fark olmadığını rapor etmişlerdir (De Micheli ve ark. 2011).

Bizim çalışmamızda ise tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte diydod lazer dekontaminasyonunun tüm ağız SCD, KAS, Pİ, Gİ ve SK'da, SF grubuna göre anlamlı olarak daha fazla azalma sağladığı gözlemlendi. Hakkı ve ark.'nın, diydod lazerin gingival fibroblastlar üzerine etkisini inceledikleri *in vitro* çalışmada, biyositimülasyon, periodontal cep, enfekte cep için kullanılan lazer parametrelerinin, hücrelerin proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin (IGF, VEGF, TGF- β) mRNA ekspresyonuna etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada uygulanan periodontal cep için kullanılan dekontaminasyon modunun, muamele edilmemiş kontrol grubuyla kıyaslandığında, hücrelerin IGF, VEGF ve TGF- β mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde artırdığı, hücrelerin proliferasyonu üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır (Hakkı ve ark. 2011). Diydod lazerin cep dekontaminasyonu modunun, büyüme faktörlerinin mRNA ekspresyonunda artışa sebep olmasının, L grubundaki klinik parametrelerden cep derinliğindeki azalma ve ataçman kazancındaki artışı açıklayabileceği düşünülmektedir. Lazerin gingival fibroblastların davranışlarını regüle etmesinin klinikte olumlu sonuçlar sağlayabileceğine inanılmaktadır.

Literatürde hem hayvan hem de insan çalışmalarında, diydod lazerin cep epitelinin tamamen kaldırarak, bağ dokusu ataçmanını artırdığı, böylece SCD ve KAS'da tek başına mekanik tedaviye kıyasla daha fazla azalma sağladığı rapor edilmiştir (Romanos ve ark. 2004, Kreisler ve ark. 2005). Çalışmamızda tüm ağız klinik parametrelerde, L grubunun, SF grubuna göre daha fazla SCD ve KAS'da azalma sağlaması, lazerin bu etkisinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir. Yine bizim çalışmamızda, alan bazında incelendiğinde ise, her iki grupta klinik parametreler, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken, L ve SF

grupları kıyaslandığında, sadece başlangıç-1. ay aralığında Gİ'deki azalma L grubunda daha fazlaydı. Diğer klinik parametreler bakımından bir fark gözlenmedi. Alan bazı klinik parametreler ile tüm ağız klinik parametreler arasında oluşan bu farkın nedeninin, örneklenen dişlerin örnekleme kolaylığı ve kontaminasyonu önlemek açısından daha çok anterior ve premolar gibi tek köklü dişlerin tercih edilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Çünkü tek köklü dişlerde tek başına kök yüzeyi düzleştirmesinin etkinliği, lazer tedavisinin sonuca ilave etkinliğini maskeliyor olabilir. Ancak molar dişler gibi ulaşılması daha zor bölgelerde lazer ile bakteriyel dekontaminasyonun, SF grubuyla kıyaslandığında tüm ağız klinik parametrelerde daha iyi sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir. Literatürdeki bazı çalışmalar, mekanik tedavi ile birlikte kullanılan diyod lazerin ek bir faydasının olmadığını rapor etmişlerdir (Yılmaz ve ark. 2002, De Micheli ve ark. 2011). Elde edilen sonuçlardaki farklılıkların; çalışma alanının farklı olması (tüm ağız veya yarım ağız lazer uygulaması), hasta sayısı, lazerin dalga boyu, dozu, uygulama süresi, sıklığı, şekli (biyositimülasyon veya cep dekontaminasyonu şeklinde) ve tedavinin etkinliğini değerlendirme zamanı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda test grupları birbiri ile kıyaslandığında, tüm ağız SCD'de L grubunun tüm zaman periyodlarında en iyi sonuç verdiği, tüm ağız KAS'da ise 1. ve 3. aylarda L ve B gruplarının, K grubundan daha iyi olduğu gözlemlendi. Tüm ağız Gİ ve Pİ incelendiğinde ise tüm test gruplarının birbiriyle benzer sonuçlar gösterdiği ve hepsinin SF grubundan daha iyi olduğu izlendi. Tüm ağız SK incelendiğinde test grupları arasında 3. ve 6. ayda fark izlenmezken, 1. ayda L ve B grubunun K grubundan daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

Alan bazında incelendiğinde SCD, Pİ, Gİ ve SK parametreleri açısından test grupları arasında fark yokken, KAS açısından L ve B grubunun, K grubundan daha iyi olduğu gözlemlendi.

Tüm ağız ve alan bazındaki klinik parametreler arasındaki oluşan farkın, örnekleme bölgelerinin anterior ve premolar bölgelerden seçilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tek köklü dişlerin, molar dişlerle kıyaslandığında, mekanik tedavi için nispeten daha ulaşılabilir olmasının, kök yüzeyi düzleştirmesine ilave tedavilerin etkinliğini maskeleyebileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar da alan bazı çalışmaların tüm ağız yansıtmadaki limitasyonlarını ortaya koymaktadır. Bu nedenle DOS'da incelenen parametrelerin ağız tam olarak yansıtip,

yansıtmadığı açık değildir. Ancak tüm ağızdan örnekleme yapmak mümkün olamadığından sonuçların, bu limitasyon çerçevesinde tartışılması gerektiğine inanılmaktadır.

Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS hacminin azaldığı rapor edilmiştir (Haerian ve ark. 1996, Chen ve ark. 2000, Tüter ve ark. 2001, Tüter ve ark. 2002, Tüter ve ark. 2005, Thunnell ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda, tedavi sonrası tüm zamanlarda DOS hacimlerinde başlangıca göre anlamlı azalma gözlemlendi. SF grubu ile kıyaslandığında, tüm test gruplarındaki azalma 3. ayda daha belirgindi. Sonuçlarımız, literatürdeki çalışmalarla bu bakımdan uyumludur.

Biyokimyasal Parametreler:

Literatürdeki çalışmalarda, periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda IL-1 β ^{DOS}, MMP-1^{DOS} ve MMP-8^{DOS} miktarlarında azalma, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} miktarlarında ise farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Gamonal ve ark., 12 periodontitisli, 6 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası IL-1 β ^{DOS} ve IL-8^{DOS} miktarlarını incelemişlerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi periodontitisli hastalarda kontrol grubuna göre ve ek olarak inaktif alanlara göre aktif alanlarda IL-1 β miktarının anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Periodontal tedavi sonrası, IL-1 β ^{DOS} ve IL-8^{DOS} miktarının anlamlı biçimde azaldığını rapor etmişlerdir (Gamonal ve ark. 2000). Bir başka çalışmada, 25 periodontitisli ve 25 sağlıklı bireyde cerrahi olmayan periodontal tedavinin IL-1 β ^{DOS} seviyesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Tedaviden 6 hafta sonra IL-1 β ^{DOS} miktarının başlangıca göre anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir (Tüter ve ark. 2001). Bu sonuçlara benzer şekilde yine Thunnell ve ark., şiddetli generalize kronik periodontitis hastalarında (n=6) cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'ta IL-1 β , IL-6 ve IL-8'in de içinde olduğu farklı sitokinleri incelemişlerdir. Tedaviden 6-8 hafta sonra, IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS} ve IL-8^{DOS} miktarının başlangıca göre anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir (Thunnell ve ark. 2010). Cerrahi olmayan periodontal tedavinin, doku ve DOS örneklerindeki IL-6 seviyesine etkisinin incelendiği bir çalışmada, tedavi sonrası cerrahi gerektirmeyen alanlarda IL-6^{DOS} seviyelerinin fazla, cerrahi gerektiren alanlarda ise az olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonunda iyileşmeyip, cerrahi müdahale gerektiren alanlardaki dişeti bağ dokusunda IL-6 akümüülasyonunun fazla olduğu belirtilmiştir (Guillot ve ark. 1995). Yamazaki ve ark., 24 periodontitisli ve 21

sağlıklı hastada yaptıkları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra IL-6 seviyesinin değişmediğini rapor etmişlerdir (Yamazaki ve ark 2005). Erdemir ve ark. 20 kronik periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra IL-6^{DOS} konsantrasyonunun arttığını, DOS miktarının azaldığını gözlemlemişlerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin IL-6 ve IL-8 miktarını etkilemediğini rapor etmişlerdir (Erdemir ve ark. 2007). Kronik periodontitisli bireylerde yapılan bir çalışmada, IL-8'in periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'taki konsantrasyonu ve total miktarı ELISA yöntemi ile incelenmiştir. IL-8^{DOS} total miktarının tedavi öncesi kronik periodontitisli grupta, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fazla olduğu saptanmıştır. Cerrahi olmayan tedavi sonrası IL-8^{DOS} total miktarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (Tsai ve ark. 1995). Chung ve ark., 30 kronik periodontitis ve 14 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'ta IL-8 ve β -glukoronidaz seviyelerini incelemişlerdir. Tedavi sonucunda başlangıça göre IL-8^{DOS} seviyelerinde hem artma hem de azalma gözlemlemişlerdir. IL-8^{DOS} seviyesinin artmasını ve azalmasını, β -glukoronidaz seviyesinin artmasına ve azalmasına bağlamışlardır (Chung ve ark. 1997). Jin ve ark., 16 kronik periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'ta IL-8 ve granülosit elastaz miktarlarını incelemişlerdir. Tedaviden 4 hafta sonra DOS IL-8 ve granülosit elastaz miktarlarında anlamlı azalma gözlemlemişlerdir. Granülosit elastaz miktarının azaldığı bölgelerde IL-8 miktarının da azaldığını, granülosit elastaz miktarında ve cep derinliğinde değişim olmayan bölgelerde IL-8 miktarının arttığını rapor etmişlerdir (Jin ve ark. 2002). Tüter ve ark., başlangıç periodontal tedavisi öncesi ve sonrasında 10 kronik periodontitisli ve 10 sağlıklı bireyden elde ettikleri DOS örneklerinde, MMP-1 ve TIMP-1 seviyesini ELISA yöntemi ile incelemişlerdir. Kronik periodontitis grubunda MMP-1^{DOS} seviyesinin başlangıçta sağlıklı gruptan yüksek olduğunu, TIMP-1^{DOS} seviyesinin ise başlangıçta sağlıklı gruptan az olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi sonrasında ise MMP-1^{DOS} seviyesinde başlangıça göre anlamlı azalma, TIMP-1^{DOS} seviyesinde ise anlamlı artış rapor etmişlerdir (Tüter ve ark. 2002). Chen ve ark, 16 kronik periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası MMP-8^{DOS} konsantrasyon ve total miktar incelemişler, tedaviden 2 hafta sonra MMP-8^{DOS} konsantrasyon ve total miktarlarında anlamlı azalma rapor etmişlerdir (Chen ve ark. 2000). Kinane ve ark, 20 kronik periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada, cerrahi

olmayan periodontal tedavi sonrası MMP-8^{DOS} seviyesinin başlangıça göre azalma gösterdiğini ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (Kinane ve ark. 2003). Marcaccini ve ark., 27 kronik periodontitisli ve 15 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada, başlangıç ve mekanik tedaviden 3 ay sonra olmak üzere MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} seviyelerini analiz etmişlerdir. Tedaviden 3 ay sonra MMP-8^{DOS} seviyesinde anlamlı azalma, TIMP-1^{DOS} seviyesinde ise bir değişim olmadığını rapor etmişlerdir (Marcaccini ve ark. 2010). Tüter ve ark 20 kronik periodontitisli ve 20 periodontal sağlıklı bireylerle yaptıkları çalışmada, başlangıç TIMP-1^{DOS} değerlerinin, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere nazaran daha az olduğunu belirtmişlerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 hafta sonra kronik periodontitisli hastaların TIMP-1^{DOS} seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını rapor etmişlerdir (Tüter ve ark. 2005). Haerian ve ark., yaşları 33-53 arası değişen 21 kronik periodontitis hastasında yaptıkları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedaviden 6 hafta sonra TIMP^{DOS} değerlerinin arttığını ancak 3 ay sonra TIMP^{DOS} değerlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (Haerian ve ark. 1996).

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası tüm gruplarda IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, MMP-1^{DOS} ve MMP-8^{DOS} miktarlarında başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Sonuçlarımız, bu parametreler bakımından literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda tedavi sonrası tüm gruplarda IL-8^{DOS} miktarının başlangıça göre anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumsuzluk göstermektedir. IL-8^{DOS} artışının makrofaj hücrelerinin, nötrofil cevabını düzenleyerek bu artışa neden olabileceği, proenflamatuvar bir sitokin olmakla birlikte, iyileşme sürecinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. MMP-8^{DOS} azalırken IL-8^{DOS}'in artması, nötrofillerin ortama gelebildiğini ancak aktif yıkıma neden olmadığını düşündürmektedir.

Rosalem ve ark., generalize agresif ve generalize kronik periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IL-8^{DOS} miktarının, generalize kronik periodontitis grubunda başlangıça göre arttığını, bu artışın sebebinin sigara olduğunu belirtmişlerdir (Rosalem ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda sigara içen hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden, IL-8'deki artışın sigarayla ilişkili olmadığını düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası TIMP-1^{DOS} miktarları incelendiğinde; SF grubunda başlangıça göre, 1. ve 3. aylarda anlamlı azalma gözlenirken, 6. ayda 1. ve

3. aylara göre anlamlı artış izlendi. K ve B grubunda 1. ayda değişim izlenmezken, 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı artış görüldü. L grubunda ise başlangıca göre 1., 3. ve 6. aylarda anlamlı azalma tespit edildi. K ve B grubunda artan TIMP-1^{DOS} seviyesi ile artan IL-8^{DOS} arasında çok kuvvetli korelasyon olduğu gözlemlendi. Kuvvetli korelasyonun K ve B grubunda tedavi sonrası sürecin daha stabil kalmasını sağladığını düşündürmektedir. Literatürde cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, TIMP-1^{DOS} total miktarının başlangıca göre arttığı rapor edilmiştir (Tüter ve ark. 2002, Tüter ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu olan SF grubunda, başlangıca göre anlamlı azalma tespit edildi. Elde edilen sonuçlardaki farklılığın metodolojideki ve örnekleme zamanları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tüter ve ark. hacim hesabı yaparken hassas terazi kullanmışlardır. Ayrıca TIMP-1^{DOS} total miktarını tedavi sonrası 6. haftada değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda DOS hacmi 'Periotron 8000' cihazı ile tespit edilirken, TIMP-1^{DOS} total miktarı tedavi sonrası 4. haftada değerlendirildi.

Literatürde TIMP-1^{DOS} miktarının periodontitisli bölgelerde, sağlıklı bölgelerden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Haerian ve ark. 1995, Alpagot ve ark. 2001, Emingil ve ark. 2006). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası TIMP-1^{DOS} miktarının arttığını rapor eden çalışmalar varken (Tüter ve ark. 2002, Tüter ve ark. 2005), tedavi sonrası azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Haerian ve ark. 1996). Haerian ve ark., TIMP^{DOS} miktarının tedavi sonrası azalmasının, enflamatuvar olayların azalması ve dişeti dokusunun iyileşmesine bağlı olabileceğini, ayrıca ataçman kazancı olan bölgelerde, aktif enzimin azalıp, buna bağlı olarak TIMP^{DOS} seviyesinin azalmış olabileceğini belirtmişlerdir (Haerian ve ark. 1996).

Literatürde, mekanik tedaviye ek olarak subgingival klorheksidin irrigasyonunun sadece mekanik tedavi ile IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS}, MMP-1^{DOS}, MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} parametreleri bakımından kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda ise tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte uygulanan subgingival %0.2'lik klorheksidin irrigasyonunun IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS} ve MMP-1^{DOS} total miktarı bakımından, SF grubuyla arasında bir fark olmadığı gözlemlendi. MMP-8^{DOS} seviyesi 1. ayda, K grubunda SF grubuna göre daha azdı. Örnekleme zamanları arasındaki MMP-8^{DOS} değişimi incelendiğinde, 1. ayda başlangıca göre K grubunun, SF grubundan daha fazla azalma sağladığı görüldü.

Literatürde yapılan *in vitro* bir çalışmada %0.02 ve %0.01'lik klorheksidinin, forbol myristat asetat ile sitimüle edilen nötrofillerden salınan MMP-8'i inhibe ettiği rapor edilmiştir (Gendron ve ark. 1999). Bizim çalışmamızda da K grubunun, SF grubuna göre MMP-8^{DOS} seviyesinde daha fazla azalma göstermesi, klorheksidinin MMP-8 üzerine inhibe edici etkisinden dolayı olabilir. TIMP-1^{DOS} seviyesi 1., 3. ve 6. ayda SF grubuna göre daha fazlaydı. Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1^{DOS} değişimi incelendiğinde, başlangıca göre 1., 3. ve 6. aylarda K grubunda artış, SF grubunda ise azalma gözlemlendi.

Çalışmamızda, tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile uygulanan subgingival borik asit irrigasyonunun IL-1 β ^{DOS} seviyesi bakımından, SF grubuyla arasında bir fark olmadığı gözlemlendi. IL-6^{DOS} seviyesi 6. ayda, IL-8^{DOS} seviyesi 3. ve 6. ayda, SF grubuna göre daha fazla bulundu. MMP-1^{DOS} seviyesi 1. ayda SF grubuna göre daha fazlaydı. MMP-8^{DOS} seviyesi 6. ayda SF grubuna göre daha fazla olduğu izlendi. Ayrıca örnekleme zamanları arasındaki MMP-8^{DOS} değişimi incelendiğinde, başlangıca göre 1. ve 3. aylarda B grubunda, SF grubunda göre daha fazla azalma gözlemlendi. TIMP-1^{DOS} seviyesi 3. ve 6. ayda SF grubuna göre daha fazlaydı. Örnekleme zamanları arasındaki TIMP-1^{DOS} değişimi incelendiğinde, başlangıca göre 1. ayda SF grubunda daha fazla azalma görülürken, 3. ve 6. aylarda B grubunda artış, SF grubunda azalma gözlemlendi.

Literatürde mekanik tedaviye ek olarak uygulanan diydod lazerin, sadece mekanik tedaviyle IL-1 β ^{DOS}, MMP-1^{DOS}, MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} bakımından, kıyaslandığı çalışma sayısı çok az olup, yapılan diydod lazer tedavileri ya düşük dozda biyositimülasyon amacıyla ya da fotodinamik terapi şeklinde uygulanmıştır. Qadri ve ark. kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak diydod lazer uygulamasının (808 nm, 0.25 W), kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak plasebo lazer (led ışığı) ile kıyaslandığı çalışmada, mekanik tedaviden 1 hafta sonra, diydod lazeri 6 hafta boyunca haftada 1 kez olmak üzere uygulamışlardır. Tedavi sonrası IL-1 β ^{DOS} miktarındaki azalma bakımından iki grup arasındaki farkın anlamlı olmadığını, MMP-8^{DOS} total miktarının plasebo uygulanan tarafta arttığını, lazer uygulanan tarafta ise hafif azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir (Qadri ve ark. 2005). Ge ve ark. yaptıkları çalışmada, bir gruba tek başına kök yüzeyi düzleştirmesi, diğer gruba kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak bir kez diydod lazer uygulaması (607 nm, 140 mW), bir diğer gruba ise kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte ve bu tedaviden 6 hafta sonra

olmak üzere toplam 2 kez diyod lazer uygulamışlardır. Tedavi sonrası 6. haftada IL-1 β ^{DOS} ve MMP-8^{DOS} miktarındaki azalma bakımından gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak tedaviden sonra 12. haftada bu azalmanın lazer gruplarında daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak tüm tedavi yöntemlerinin etkili olduğu ancak lazer gruplarında bu etkinin daha uzun sürdüğünü gözlemlemişlerdir (Ge ve ark. 2008). Lui ve ark, sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen 24 kronik periodontitis hastasında bir yarım çeneye diyod lazer+kök yüzeyi düzleştirmesi, diğer yarım çeneye sadece kök yüzeyi düzleştirmesi uygulamışlardır. IL-1 β ^{DOS} miktarlarını başlangıç, 1.hafta, 1. ve 3. aylar olmak üzere incelemişlerdir. Tedaviden sonra 1. haftada IL-1 β ^{DOS} miktarının lazer grubunda kontrol grubuna göre daha fazla azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir (Lui ve ark. 2011). Aykol ve ark. mekanik tedaviye ilave olarak diyod lazer uygulamasının (808 nm, 0.25 W), tek başına mekanik tedavi ile kıyaslandığı çalışmada, başlangıç, 1., 3. ve 6. aylarda MMP-1^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} miktarlarını incelemişlerdir. Tedaviden sonra MMP-1^{DOS} miktarlarının her iki grupta da anlamlı azalma gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Tedaviden sonra TIMP-1^{DOS} miktarının lazer grubunda anlamlı değişim göstermediğini, kontrol grubunda ise sadece 1. ayda anlamlı artış olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar DOS MMP-1^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} seviyeleri bakımından gruplar arası farkın anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (Aykol ve ark. 2011).

Bizim çalışmamızda ise tek seansta kök yüzeyi düzleştirmesi ile birlikte diyod lazer dekontaminasyonunun IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} seviyesi bakımından, SF grubuyla arasında bir fark olmadığı gözlemlendi. MMP-1^{DOS} seviyesi 1. ayda SF grubuna göre daha fazlaydı. MMP-8^{DOS} seviyesi ise 1. ayda SF grubuna göre daha azdı. Ayrıca örnekleme zamanları arasındaki MMP-8^{DOS} değişimi incelendiğinde, başlangıca göre 1. ayda L grubunda, SF grubunda göre daha fazla azalma gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda IL-1 β ^{DOS} seviyesi bakımından L ve SF grupları arasında fark bulunmadı. Bu sonuç, tedaviden sonra 1. ay değerlendirmeleri bakımından Qadri ve ark. ve Liu ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Ancak Liu ve ark., lazer tedavisi sonrası 1. haftada IL-1 β ^{DOS} seviyesinin lazer grubunda daha fazla azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar yaptığı çalışmada 940 nm dalga boyundaki diyod lazer, 2 kez düşük dozda (4J/cm²) biyositimülasyon şeklinde, 1 kez de fotodinamik terapi şeklinde uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 940 nm dalga

boyundaki diyod lazer yüksek dozda ($15\text{J}/\text{cm}^2$) ve dekontaminasyon amaçlı yalnızca 1 kez uygulandı. IL- $1\beta^{\text{DOS}}$ sonuçları arasındaki farklılığın tedavi protokolleri ve tedaviden sonraki değerlendirme zamanının seçimi arasındaki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde mekanik tedaviye ek olarak diyod lazer uygulaması sonrası MMP- 1^{DOS} miktarında azalma olduğu, MMP- 1^{DOS} bakımından ise gruplar arası bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Aykol ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda L grubunda MMP- 1^{DOS} miktarı azaldığı halde, MMP- 1^{DOS} miktarındaki azalma SF grubuna göre daha azdı. Yine aynı literatürde lazer grubunda TIMP- 1^{DOS} miktarında bir değişim olmadığı, TIMP- 1^{DOS} parametreleri bakımından gruplar arası bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da TIMP- 1^{DOS} bakımından gruplar arası fark yok iken, L grubunda tedavi sonrası TIMP- 1^{DOS} miktarında başlangıca göre anlamlı azalma tespit edildi. Literatürdeki çalışmada 808 nm dalga boyunda düşük doz ($4\text{J}/\text{cm}^2$) diyod lazer kullanılırken, bizim çalışmamızda 940 nm dalga boyunda yüksek doz ($15\text{J}/\text{cm}^2$) diyod lazer kullanıldı. Literatürdeki diyod lazer cep içine değil, dişetine dışarıdan 0.5-1 mm uzaklıkta biyositimülasyon şeklinde ve toplamda 3 kez uygulanırken, bizim çalışmamızda diyod lazer cep içerisine dekontaminasyon amaçlı ve sadece bir kez uygulandı. TIMP- 1^{DOS} ve MMP- 1^{DOS} sonuçları arasındaki farklılığın yukarıda saydığımız nedenlerden dolayı olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde mekanik tedaviye ek olarak diyod lazer uygulaması sonrası MMP- 8^{DOS} miktarının başlangıca göre anlamlı azaldığı ve gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Qadri ve ark. 2005, Ge ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda L grubunda tedavi sonrası MMP- 8^{DOS} miktarı başlangıca göre azalırken, bu azalma SF grubuna göre daha fazlaydı. Bu farklılığın nedeni; bizim çalışmamızda kullanılan lazerin dalga boyunun ve dozunun (940 nm , $15\text{J}/\text{cm}^2$, $1,5\text{ W}$), diğer çalışmalardaki lazerlerin dalga boyu ve dozuna göre ($635\text{-}830\text{nm}$, $4,5\text{-}8,7\text{J}/\text{cm}^2$, $50\text{-}350\text{mW}$ ve 670nm , 140mW) periodontal tedavi için daha uygun olması, bizim çalışmamızda diyod lazerin dekontaminasyon amaçlı, diğer çalışmalarda biyostimülasyon (Qadri ve ark. 2005) veya fotodinamik terapi (Ge ve ark. 2008) amaçlı kullanılması, tedaviden sonra değerlendirme zamanlarının farklı olması olabilir.

Çalışmamızda test grupları birbiri ile kıyaslandığında, IL- $1\beta^{\text{DOS}}$, IL- 6^{DOS} , IL- 8^{DOS} ve MMP- 8^{DOS} miktarları bakımından gruplar arası fark yoktu. Birinci ayda

MMP-1^{DOS} miktarı K grubunda, L ve B grubuna göre daha az iken, TIMP-1^{DOS} miktarı daha fazlaydı.

Bilgilerimiz dahilinde cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak borik asit ile subgingival irrigasyon ilk kez bu çalışmada uygulandı. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak kullanılan borik asit irrigasyonunun, tüm ağız KAS, Pİ, Gİ ve SK'da kontrol grubu olan SF grubuna göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu gözlemlendi. Borik asit uygulaması sonrası hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hakkı ve ark. periodontal ligament ve gingival fibroblastlar üzerinde borik asitin hücre canlılığına olan etkisini inceleyip, klorheksidin ile kıyasladıkları çalışmada, borik asitin sadece en yüksek üç dilüsyonda (1/1, 1/2, 1/4, 1/8) hücre canlılığını azalttığı, klorheksidinin ise tüm dilüsyonlarda (1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128) toksisite gösterdiği izlenmiştir. Borik asitin in vitro olarak daha biyo-uyumlu olması ve bu klinik çalışmadan elde edilen olumlu sonuçlar, borik asitin klinik uygulamalarda klorheksidine bir alternatif olabileceğini ve farklı formlarının periodontoloji kliniklerinde kullanımının gündeme gelebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak diydod lazer uygulamasının, tüm ağız klinik parametrelerde kontrol grubu olan SF grubuna göre daha iyi olduğu, borik asit grubu ile kıyaslandığında SCD'de, klorheksidin grubu ile kıyaslandığında ise SCD, KAS ve SK'da daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi. Diydod lazerin diğer gruplar ile kıyaslandığında, cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini daha fazla artırıyor olması, kliniklerde daha yaygın kullanımının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Kronik periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda hem 1. ay hem 3. ayda başlangıç değerleri ile kıyaslandığında klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi. Ancak 6. ayda tüm ağız Pİ, Gİ ve SK skorlarında, alan bazında Pİ ve Gİ skorlarında 3. aya göre tüm gruplarda anlamlı bir artış olduğu tespit edildi.

2- Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak irrigasyon solüsyonu olarak kullanılan klorheksidin ve borik asitin ve dekontaminasyon amacı ile kullanılan diyod lazerin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, herhangi bir komplikasyona ve yan etkiye neden olmadığı gözlemlendi.

3- Tüm ağız klinik parametreler değerlendirildiğinde, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak uygulanan subgingival klorheksidin irrigasyonunun Pİ, Gİ ve SK'da, subgingival borik asit irrigasyonunun KAS, Pİ, Gİ ve SK'da, diyod lazer uygulamasının SCD, KAS, Pİ, Gİ ve SK'da kontrol grubu olan SF ile kıyaslandığında ek bir fayda sağladığı saptandı. Test grupları arasında klinik parametreler bakımından en iyi sonuç lazer grubundan elde edildi.

4- Alan bazında klinik parametreler değerlendirildiğinde ise test grupları, kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin bir ilave etki olmadığı tespit edildi.

5- Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra tüm gruplarda $IL-1\beta^{DOS}$, $IL-6^{DOS}$, $MMP-1^{DOS}$ ve $MMP-8^{DOS}$ seviyelerinde, başlangıça göre anlamlı azalma, $IL-8^{DOS}$ miktarında ise anlamlı artış tespit edildi. Tedaviden sonra 1. ayda, başlangıça göre $MMP-8^{DOS}$ miktarındaki azalma tüm test gruplarında benzer olup, $MMP-8^{DOS}$ 'deki azalma bakımından tüm test gruplarının cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek fayda sağladığı gözlemlendi.

6- Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak subgingival klorheksidin, borik asit irrigasyonları ve diyod lazer uygulamasının tüm ağız klinik parametrelerde ve $MMP-8^{DOS}$ miktarının azalmasında ek fayda sağladığı sonucuna varıldı.

7- Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında, borik asitin periodontoloji kliniğinde güvenli bir şekilde kullanılabileceği ve klorheksidine alternatif bir irrigasyon solüsyonu olabileceği düşünüldü.

8- Tüm ağız ve alan bazında klinik periodontal parametrelerde gözlenen istatistiksel farklılıklar, alan bazında seçilen dişlerin her zaman tüm ağızı yansıtmayabileceğini ve alan seçerken yalnızca anterior dişlerin değil, posterior dişlerin de örnekleme bölgesine dahil edilmesinin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahisiz Periodontal Tedaviye Ek olarak Klorheksidin, Borik Asit ve Diyod Lazer Kullanımının Klinik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Dt. Mehmet SAĞLAM

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2011

Bu çalışmanın amacı, kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak yapılan subgingival serum fizyolojik (SF), klorheksidin (K), borik asit (B) irrigasyonlarının ve diyod lazer (L) kullanımının, hastaların klinik periodontal parametreleri ve dişeti oluşu sıvısında (DOS) bulunan interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1), matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP-1) üzerine etkisinin incelenmesi ve grupların birbiri ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

Çalışma grubu kronik periodontitis teşhisi konulmuş, sigara kullanmayan, sistemik olarak sağlıklı, 60 gönüllüden (32 erkek, 28 bayan) oluşturuldu. Periodontal tedavi öncesinde sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), gingival indeks skorları ve sondlamada kanama (SK) yüzdeleri kaydedildi ve başlangıç DOS örneklemeleri yapıldı. Çalışmaya katılan her hastaya diştaşı temizliği yapıp, oral hijyen eğitimi verildi. Daha sonra tedavi gruplarına göre kök yüzeyi düzleştirmesi ve ek uygulamalar (serum fizyolojik, klorheksidin, borik asit ve lazer) yapıldı. Tedaviden sonra 1., 3. ve 6. aylarda klinik periodontal ölçümler ve DOS örneklemeleri tekrarlandı. IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS}, MMP-1^{DOS}, MMP-8^{DOS} ve TIMP-1^{DOS} düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucu tüm gruplarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin tüm ağız ve alan bazındaki klinik parametrelerde başlangıca göre düzelme sağladığı görüldü ($p<0.05$). Tüm ağız klinik parametreler incelendiğinde, K, B ve L grubu, kontrol grubu (SF) ile kıyaslandığında Pİ ve Gİ'de daha fazla azalma gözlemlendi. KAS ve SK açısından ise B ve L grubunun, K ve SF grubuna göre daha iyi olduğu izlendi. SCD bakımından L grubu, diğer gruplara göre daha fazla azalma gösterdi ($p<0.05$). Alan bazında klinik parametreler incelendiğinde ise K, B ve L grubunun SCD, KAS ve SK bakımından ek bir fayda sağlamadığı ($p>0.05$) tespit edildi. K, B ve L grupları arasında SCD, Pİ, Gİ ve SK parametreleri açısından fark yokken, L ve B grubunun KAS açısından K grubundan daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Tedavi sonrası başlangıca göre, tüm tedavi gruplarında IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, MMP-1^{DOS} ve MMP-8^{DOS} total miktarı azalırken, IL-8^{DOS} total miktarında artış olduğu saptandı. K ve B gruplarında, TIMP-1 total miktarında tedavi öncesine göre anlamlı artış gözlenirken, L ve SF grubunda anlamlı azalma ($p<0.05$) tespit edildi. DOS sitokin ve

enzim total miktarları gruplararası kıyaslandığında, IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS} bakımından gruplar arası fark gözlenmezken ($p>0.05$), MMP-1^{DOS} miktarının 1. ayda SF ve K grubunda, B ve L grubuna göre daha az olduğu tespit edildi ($p<0.05$). MMP-8^{DOS} miktarı açısından K, B ve L grubunun, 1. ayda başlangıca göre SF grubundan daha fazla azalma gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). TIMP-1^{DOS} miktarının ise 1. ayda K grubunda, SF, B ve L gruplarına göre daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$). DOS'daki konsantrasyon miktarları incelendiğinde, IL-1 β ^{DOS}, IL-6^{DOS}, IL-8^{DOS}, MMP-1^{DOS} ve MMP-8^{DOS} bakımından gruplar arası fark gözlenmezken ($p>0.05$), TIMP-1^{DOS} miktarı 1. ayda K grubunda, SF, B ve L grubundan daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak uygulanan subgingival klorheksidin, borik asit irrigasyonu ve diyod lazer ile dekontaminasyonun tüm ağız klinik parametrelerdeki iyileşme ve MMP-8^{DOS} miktarındaki azalma bakımından ilave faydası olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, kronik periodontitis, klorheksidin, borik asit, diyod lazer.

7.SUMMARY

The Effects of Using Chlorhexidine, Boric Acid and Diode Laser Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy on Clinical and Biochemical Parameters in Chronic Periodontitis Patients.

The aim of this study is to investigate the effect of subgingival saline (S), chlorhexidine (C), boric acid (B) irrigations and diode laser (L) application in addition to non-surgical periodontal treatment on the clinical periodontal parameters of the patients and the interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the gingival crevicular fluid (GCF) in chronic periodontitis patients and to compare the groups with each other.

The study group was consisted of non-smoker and systemically healthy 60 volunteers (32 male, 28 female) who had been diagnosed with chronic periodontitis. Prior to periodontal treatment, probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI), gingival index scores (GI) and the percentages of bleeding on probing (BOP) were recorded and baseline GCF sampling was performed. Scaling was performed and oral hygiene instructions were given to all participants. Subsequently, root planning and additional applications (saline, chlorhexidine, boric acid and laser) were performed according to treatment groups. After the treatment, clinical periodontal measurements and GCF samplings were repeated on the 1st, 3rd and 6th months. The GCF levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-8 and TIMP-1 were determined by ELISA method. Statistical analysis of data revealed that non-surgical periodontal treatment improved full mouth and site-specific clinical parameters in all groups ($p < 0.05$). When full mouth clinical parameters were examined, more reduction was observed on PI and GI in C, B and L groups compared to the control group. In terms of CAL and BOP, B and L groups were better compared to C and S groups. In terms of PD, L group showed more reduction compared to the other groups ($p < 0.05$). When site-specific clinical parameters were examined, C, B and L groups did not provide any additional benefits in terms of PD, CAL and BOP ($p > 0.05$). While there were no differences between C, B and L groups in PD, PI, GI and BOP parameters, L and B groups were better than group C in terms of CAL ($p < 0.05$). After the treatment, compared to the baseline, it was determined that accretion occurred in GCF total amount of IL-8 while GCF total amounts of IL-1 β , IL-6, MMP-1 ve MMP-8 were diminishing in all treatment groups. While significant increase on total amount of TIMP-1 was observed on C and B groups compared to the baseline, significant decrease was recorded in L and S groups ($p < 0.05$). When GCF cytokine and total enzyme amounts were compared among the groups, no difference in terms of IL-1 β , IL-6, IL-8 was observed ($p > 0.05$), however MMP-1 amount was lesser in S and C groups compared to B and L groups on the 1st Month ($p < 0.05$). In terms of MMP-8 amount, C, B and L groups showed more reduction than S group on the 1st Month compared to the baseline ($p < 0.05$). TIMP-1 amount was recorded to be more on the C group than the S, B and L groups on the 1st month ($p < 0.05$). When the concentrations were analysed in GCF, no difference on terms of IL-1 β , IL-6, IL-8, MMP-1 ve MMP-8 was recorded among groups ($p > 0.05$), while TIMP-1 amount in C group was determined to be more than the S, B and L groups on the 1st month ($p > 0.05$).

When the result of the studies was evaluated, it was concluded that the subgingival chlorhexidine and boric acid irrigations, and the decontamination with diode laser adjunct to non-surgical periodontal treatment proved to have additional benefit in terms of the reductions GCF levels of MMP-8 and improvements in the full mouth clinical parameters.

Key Words: Non-surgical periodontal treatment, chronic periodontitis, chlorhexidine, boric acid, diode laser.

8. KAYNAKLAR

- 1.American Academy of Periodontology. Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. J Periodontol. 2000; 71 5: 853-5.
- 2.Addy M and Moran J. Chemical Supragingival Plaque Control. In:Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (Fifth Edition) 2008; p:745-6
- 3.Adriaens PA and Adriaens LM. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. Periodontol 2000. 2004; 36: 121-45.
- 4.Aiba T, Akeno N, Kawane T, Okamoto H, Horiuchi N. Matrix metalloproteinases-1 and -8 and TIMP-1 mRNA levels in normal and diseased human gingivae. Eur J Oral Sci. 1996; 104(5-6): 562-9.
- 5.Akalin FA, Sengun D, Eratalay K, Renda N, Caglayan G. Hydroxyproline and total protein levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with juvenile, rapidly progressive, and adult periodontitis. J Periodontol. 1993; 64(5): 323-9.
- 6.Al-Shammari KF, Giannobile WV, Aldredge WA, Iacono VJ, Eber RM, Wang HL, Oringer RJ. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. J Periodontol. 2001; 72(8): 1045-51.
- 7.Alpagot T, Bell C, Lundergan W, Chambers DW, Rudin R. Longitudinal evaluation of GCF MMP-3 and TIMP-1 levels as prognostic factors for progression of periodontitis. J Clin Periodontol. 2001; 28(4): 353-9.
- 8.Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, Balan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. Rom J Morphol Embryol. 2010; 51(2): 215-28.
- 9.Amano, A. Molecular interaction of Porphyromonas gingivalis with host cells: implication for the microbial pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol. 2003; 74(1): 90-6.
- 10.Andreasen PA, Kjoller L, Christensen L, Duffy MJ . The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. Int J Cancer. 1997; 72(1): 1-22.
- 11.Aoki A, Sasaki KM, Watanebe H, Ishikawa I. Lasers in nonsurgical periodontal therapy. Periodontol 2000. 2004; 36:59-97.
- 12.Apatzidou DA & DF Kinane. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. I. Clinical findings. J Clin Periodontol. 2004; 31(2): 132-40.
- 13.Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999; 4(1): 1-6.
- 14.Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. Periodontol 2000. 2004; 34: 109-19.
- 15.Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. Periodontol 2000. 2010; 53: 7-11.
- 16.Arslan U, Bozkurt SB, Hakki EE, Findik D, Hakki SS. Boric acid as a promising antibacterial agent for clinical usage. 4th International Symposium on Trace Elements and Minerals in Medicine and Biology. Abstract Book: p86, 9-12 June 2010 St.Petersburg, Russia.
- 17.Ataoğlu T ve Gürsel M. Dişler Üzerindeki Eklentiler. Periodontoloji. Bahçivanlar Basım-Sanayi A.Ş. (3.baskı) 1999: p:29
- 18.Atilla G, Sorsa T, Rönka H, Emingil G. Matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) and neutrophil elastase in gingival crevicular fluid of cyclosporin-treated patients. J Periodontol. 2001; 72(3): 354-60.

19. Axelsson P & Lindhe J. Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol.* 1987; 14(4): 205-12.
20. Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, Tanrikulu-Kucuk S, Ademoglu E, Issever H, Yalcin F. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol.* 2010; 82(3): 481-88.
21. 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.* 2002; 73(6): 608-15.
22. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1981; 8(1): 57-72.
23. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1984; 11(1): 63-76.
24. Bailey PJ, Cousins G, Snow GA, White AJ. Boron-containing antibacterial agents: effects on growth and morphology of bacteria under various culture conditions. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1980; 17(4): 549-53.
25. Baker SJ, Akama T, Zhang YK, Sauro V, Pandit C, Singh R, Kully M, Khan J, Plattner JJ, Benkovic SJ, Lee V, Maples KR. Identification of a novel boron-containing antibacterial agent (AN0128) with anti-inflammatory activity, for the potential treatment of cutaneous diseases. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16(23): 5963-7.
26. Bartold PM & Haynes DR. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 1991; 26(4): 339-45.
27. Battino M, Ferreira MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol.* 2002; 29(3): 189-94.
28. Beaudeau JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(2): 121-31.
29. Beklen A, Tuter G, Sorsa T, Hanemaaijer R, Virtanen I, Tervahartiala T, Kontinen YT. Gingival tissue and crevicular fluid co-operation in adult periodontitis. *J Dent Res.* 2006; 85(1): 59-63.
30. Benkovic SJ, Baker SJ, Alley MRK, Woo YH, Zhang YK. Identification of borinic esters as inhibitors of bacterial cell growth and bacterial methyltransferases, CcrM and MenH. *J Med Chem.* 2005; 48(23): 7468-76.
31. Berezow AB & Darveau RP (2011). Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000.* 2011; 55(1): 36-47.
32. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993; 64(5): 474-84.
33. Bissada NF, Schaffer EM, Haus E. Circadian periodicity of human crevicular fluid flow. *J Periodontol* 1967; 38(1):36-40
34. Boyd RL, Hollander BN, Eakle WS. Comparison of a subgingivally placed cannula oral irrigator tip with a supragingivally placed standard irrigator tip. *J Clin Periodontol.* 1992; 19(5): 340-4.
35. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71(11): 1756-60.

36. Braatz L, Garrett S, Claffey N, Egelberg J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. *J Clin Periodontol.* 1985; 12(8): 630-8.
37. Brex M, Brownstone E, MacDonald L, Gelskey S, Cheang M. Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses as supplements to regular tooth cleaning measures. *J Clin Periodontol.* 1992; 19(3): 202-7.
38. Brex M, Macdonald LL, Legary K, Cheang M, Forgay MGE. Long-term effects of Meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis, staining, and bacterial vitality. *J Dent Res.* 1993; 72(8): 1194-7.
39. 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.* 2002; 73(1): 103-9.
40. Bulkacz J and Carranza FA. Defense Mechanisms of the Gingiva. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology.* Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:345-9
41. Caruso U, Natri L, Piccolomini R, d'Ercole S, Mazza C, Guida L. Use of diode laser 980 nm as adjunctive therapy in the treatment of chronic periodontitis. A randomized controlled clinical trial. *New Microbiol.* 2008; 31(4): 513-8.
42. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2003; 31: 167-80.
43. Chapple IL. Periodontal diagnosis and treatment-where does the future lie? *Periodontol* 2000. 2009; 51: 9-24.
44. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mantyla P, Ronka H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(5): 366-9.
45. Chung RM, Grbic JT, Lamster IB. Interleukin-8 and beta-glucuronidase in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(3): 146-52.
46. Ciancio SG. Current status of indices of gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(5): 375-78
47. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996 1(1): 443-90.
48. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol.* 2006; 77(4): 545-64.
49. Dahlen G, Bjorkander J, Gahnberg L, Slots J, Hanson L-A. Periodontal disease and dental caries in relation to primary IgG subclass and other humoral immunodeficiencies. *J Clin Periodontol.* 1993; 20(1): 7-13.
50. Darany DG, Beck FM. The relationship of gingival fluid leukocyte elastase activity to gingival fluid flow rate. *J Periodontol.* 1992; 63(9): 743-7.
51. De Micheli G, de Andrade AK, Alves VTE, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2011; 26(1): 43-8.
52. De Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito RB, Line SR. MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(2): 154-8.
53. Del Peloso Ribeiro E, S Bittencourt, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(9): 789-98.

- 54.Delaleu N & Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000*. 2004; 35: 42-52.
- 55.Delima AJ & Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003; 31: 55-76.
- 56.Demirer S, Kara Isa M, Erciyas K, Ozdemir H, Ozer H, Ay S. Effects of boric acid on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats. *ArcOralBio*. 2011; 10: p:2639-45
- 57.Dennison DK & Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 54-78.
- 58.Deo V & Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today*. 2010; 29(9): 60-62, 64-66; quiz 68-9.
- 59.Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991; 77(8): 1627-52.
- 60.Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997; 8(4): 253-65.
- 61.Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol*. 1998; 16(5-6): 457-99.
- 62.Ding Y, Haapasalo M, Kerosuo E, Lounatmaa K, Kotiranta A, Sorsa T. Release and activation of human neutrophil matrix metallo- and serine proteinases during phagocytosis of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola*. *J Clin Periodontol*. 1997; 24(4): 237-48.
- 63.Ding Y, Uitto VJ, Haapasalo M, Lounatmaa K, Kontinen YT, Salo T, Grenier D, Sorsa T. Membrane components of *Treponema denticola* trigger proteinase release from human polymorphonuclear leukocytes. *J Dent Res*. 1996; 75(12): 1986-93.
- 64.Dollery CM, JR McEwan, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995; 77(5): 863-68.
- 65.Dongari-Bagtzoglou AI & Ebersole JL. Gingival fibroblast cytokine profiles in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol*. 1996; 67(9): 871-78.
- 66.Dongari-Bagtzoglou AI & Ebersole JL. Production of inflammatory mediators and cytokines by human gingival fibroblasts following bacterial challenge. *J Periodontal Res*. 1996; 31(2): 90-8.
- 67.Dongari-Bagtzoglou AI & Ebersole JL. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1998; 69(8): 899-910.
- 68.Drisko CH. The use of locally delivered doxycycline in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*. 1998; 25: 947-52; discussion 978-49.
- 69.Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2001; 25: 77-88.
- 70.Drisko CL, CM Cobb, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Lowenguth RA, Caton JG, Encarnacion M, Knowles M, Goodson JM. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol*. 1995; 66(8): 692-99.
- 71.Dural EAÖ. Gargaralar, diş macunları ve antiplak ajanlar. *Farmakoloji. Nobel Tıp Kitapevleri*; 2002.p:691-703.
- 72.Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1998; 15(5): 316-23.
- 73.Eakle WS, Ford C, Boyd RL. Depth of penetration in periodontal pockets with oral irrigation. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(1): 39-44.

- 74.Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003; 31: 135-66.
- 75.Ebersole JL & Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*. 2000; 23: 19-49.
- 76.Ebersole JL, RE Singer, Steffensen B, Filloon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontal Res*. 1993; 28(6 Pt 2): 543-6.
- 77.Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol*. 2003a; 74(2): 196-201.
- 78.Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*. 2003b; 74(2): 188-95.
- 79.Eley BM & Cox SW. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003; 31: 105-24.
- 80.Embery G & Waddington R. Gingival crevicular fluid: biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv Dent Res*. 1994; 8(2): 329-36.
- 81.Emingil G, Tervahartiala T, Mantyla P, Maatta M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase (MMP)-7, extracellular MMP inducer, and tissue inhibitor of MMP-1 levels in periodontal disease. *J Periodontol*. 2006; 77(12): 2040-50.
- 82.Endoğlu R. Kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak klorheksidin jel uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik etkileri. Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi 2009.
- 83.Erdemir EO, Mısırlıoğlu M, Nalçacı R, APAN T, Demire S. The Effect of initial periodontal therapy on clinical parameters and the levels of IL-6 and IL-8 in gcf in patients with choronic periodontitis. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2007; 13:41-7
- 84.Estreicher A, Wohlwend A, Beling D, Schleuningq W, Vassalli JD. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem*. 1989; 264(2): 1180-9.
- 85.Etienne D. Locally delivered antimicrobials for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Dis*. 2003; 9 Suppl 1: 45-50.
- 86.Fassina G, Ferrari N, Brigati C, Benelli R, Santi L, Noonan DM, Albini A. Tissue inhibitors of metalloproteases: regulation and biological activities. *Clin Exp Metastasis*. 2000; 18(2): 111-20.
- 87.Feghali CA & Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997; 2: d12-26.
- 88.Figueroa CM, MS Ribeiro, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol*. 1999; 70(12): 1457-63.
- 89.Fine DH & Mandel ID. Indicators of periodontal disease activity: an evaluation. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(5): 533-46.
- 90.Fine JB, DS Harper, Gordon JM, Hovliaras CA, Charles CH. Short-term microbiological and clinical effects of subgingival irrigation with an antimicrobial mouthrinse. *J Periodontol*. 1994; 65(1): 30-6.

91. Fives-Taylor PM, DH Meyer, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000. 1999; 20: 136-67.
92. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4(1): 32-8.
93. Fujihashi K, KW Beagley, Kono Y, Aicher WK, Yamamoto M, DiFabio S, Xu-Amano J, McGhee JR, Kiyono H. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am J Pathol*. 1993; 142(4): 1239-50.
94. Galis ZS & Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90(3): 251-62.
95. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994; 94(6): 2493-503.
96. Gamonal J, A Acevedo, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2000; 71(10): 1535-45.
97. Garrett S, Adams DF, Bogle G, Donly K, Drisko CH, Hallmon WW, Hancock EB, Hanes P, Hawley CE, Johnson L, Kiger R, Killoy W, Mellonig JT, Raab FJ, Ryder M, Stoller N, Polson A, Wang HL, Wolinsky LE, Yukna RA, Harrold CQ, Hill M, Johnson VB, Southard GL. (2000). The effect of locally delivered controlled-release doxycycline or scaling and root planing on periodontal maintenance patients over 9 months. *J Periodontol*. 2000; 71(1): 22-30.
98. 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*. 1999; 70(5): 490-503.
99. Ge LH, Shu R, Shen MH. Effect of photodynamic therapy on IL-1beta and MMP-8 in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2008; 17(1): 10-4.
100. Geivellis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol*. 1993; 64(10): 980-3.
101. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 112-43.
102. Gemmell E & Seymour GJ. Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *J Periodontal Res*. 1993; 28(2): 122-9.
103. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*. 1992; 63(4 Suppl): 338-55.
104. Gendron R, Grenier D, Sorsa T, Mayrand D. Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1999; 6(3): 437-9.
105. Giannobile WV. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *J Periodontol*. 2008; 79(8 Suppl): 1592-600.

106. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Kontinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(2): 100-9.
107. Gonzales JR, JM Herrmann, Boedeker RH, Francz PI, Biesalski H, Meyle J. Concentration of interleukin-1beta and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(6): 544-9.
108. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 43-54.
109. Graves D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2008; 79(8 Suppl): 1585-91.
110. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131(11): 1580-92.
111. Greenstein G. Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *J Periodontol.* 2002; 73(7): 797-812.
112. Greenstein G. Position paper: The role of supra- and subgingival irrigation in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 2015-27.
113. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 32-42.
114. Guillot JL, Pollock SM, Johnson RB. Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy. *J Periodontol.* 1995; 66(8): 667-72.
115. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty JP, Kinane DF. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(7): 505-9.
116. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Manos A, Kinane DF. Effects of treatment on gingival crevicular collagenase, stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases and their ability to predict response to treatment. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(2): 83-91.
117. 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.* 1997; 24(10): 767-76.
118. Haffajee AD, Thompson M, Torresyap G, Guerrero D, Socransky SS. Efficacy of manual and powered toothbrushes (I). Effect on clinical parameters. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(10): 937-46.
119. Hakki SS, Sağlam M, Bozkurt ŞB. Borik asit ve klorheksidinin gingival ve periodontal ligament fibroblastlarının canlılığına etkisi. *Türk Periodontoloji Derneği 40. Bilimsel Kongresi, Poster Özetleri: p69, 14-16 Mayıs 2010 İzmir Türkiye.*
120. Hakki SS & Bozkurt SB. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. *Lasers in medical science.* 2011; 10.1007/s10103-010-0879-5
121. Haskel E, Esquenasi J, Yussim L. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation in chronic moderate periodontitis. *J Periodontol.* 1986; 57(5): 305-10.
122. Hazuda DJ, Lee JC, Young PR. The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta. *J Biol Chem.* 1988; 263(17): 8473-79.
123. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. (1993). Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans. *J Periodontal Res.* 1993; 28(4): 241-7.

- 124.Hernandez M, B Martinez, Tejerina JM, Valenzuela MA, Gamonal J. MMP-13 and TIMP-1 determinations in progressive chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(9): 729-35.
- 125.Hoang T, MG Jorgensen, Keim RG, Pattison AM, Slots J. Povidone-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Periodontal Res.* 2003; 38(3): 311-7.
- 126.Holla LI, A Fassmann, Stejskalová A, Znojil V, Vaněk J, Vacha J. Analysis of the interleukin-6 gene promoter polymorphisms in Czech patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004; 75(1): 30-6.
- 127.Holmlund A, Hanstrom L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(6): 475-82.
- 128.Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 1999; 20: 168-238.
- 129.Honig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 1989; 24(6): 362-7.
- 130.Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2003; 38(3): 247-54.
- 131.Hou LT, Liu CM, Rossomando EF. Crevicular interleukin-1 beta in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(2): 162-7.
- 132.Huang GT, Haake SK, Park NH. Gingival epithelial cells increase interleukin-8 secretion in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* challenge. *J Periodontol.* 1998; 69(10): 1105-10.
- 133.Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(12): 1127-32.
- 134.Ioannou I, Dimitriadis N, Papadimitriou K, Sakellari D, Vouros I, Konstantinidis A. Hand instrumentation versus ultrasonic debridement in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical and microbiological trial. *J Clin Periodontol.* 2009; (2): 132-41.
- 135.Ishihara K. Virulence factors of *Treponema denticola*. *Periodontol 2000.* 2010; 54(1): 117-35.
- 136.Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, M Koide, Ueda N, Amano K, Noguchi T. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res.* 1997; 32(6): 524-9.
- 137.Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA, Mizutani K, Sasaki KM, Izumi Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontol 2000.* 2009; 50: 90-126.
- 138.Ishikawa I & Baehni P. Nonsurgical periodontal therapy-where do we stand now? *Periodontol 2000.* 2004; 36: 9-13.
- 139.Jackson RJ. Metal salts, essential oils and phenols-old or new? *Periodontol 2000.* 1997; 15: 63-73.
- 140.Jahn CA. Supragingival and Subgingival Irrigation. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:836

- 141.Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, Deasy MJ. Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol.* 1991; 62(1): 36-43.
- 142.Jervoe-Storm PM, AlAhdab H, Semaan E, Fimmers R, Jepsen S. Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(2): 156-63.
- 143.Jewett A, Hume WR, Le H, Huynh TN, Han YW, Cheng G, SHI W. Induction of apoptotic cell death in peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells by an oral bacterium, *Fusobacterium nucleatum*. *Infect Immun.* 2000; 68(4): 1893-98.
- 144.Jin L, Soder B, Corbet EF. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71(6): 929-39.
- 145.Jin LJ, PO Soder, Leung WK, Corbet EF, Samaranayake LP, Soder B, Davies WIR. (1999). Granulocyte elastase activity and PGE2 levels in gingival crevicular fluid in relation to the presence of subgingival periodontopathogens in subjects with untreated adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1999; 26(8): 531-40.
- 146.Jolkovsky DL and Cianco S. Chemotherapeutic Agents. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:799-808
- 147.Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000.* 1997; 15: 55-62.
- 148.Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2003; 74(1): 66-75.
- 149.Keijser JA, Verkade H, Timmerman MF, Van der Weijden A. Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Periodontol.* 2003; 74(2): 214-18.
- 150.Kiili M, SW Cox, 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.* 2002; 29(3): 224-32.
- 151.Kinane DF, Podmore M, Ebersole J. Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents. *Periodontol 2000.* 2001; 26: 54-91.
- 152.Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 294-315.
- 153.Knofler GU, Purschwitz RE, Jentsch HFR. Clinical evaluation of partial- and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78(11): 2135-42.
- 154.Kolenbrander PE, RJ Palmer Jr, Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol 2000.* 2006; 42: 47-79.
- 155.Kono Y, Beagley KW, Fujihashi K, McGhee JR, Taga T, Hirano T, Kishimoto T, Kiyono H. Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva. *J Immunol.* 1991; 146(6): 1812-21.
- 156.Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 33-53.
- 157.Krayer JW, Leite RS, Kirkwood KL. Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2010; 54(1): 13-33.

- 158.Kreisler M, Al Haj H, d'Hoedt B. Clinical efficacy of semiconductor laser application as an adjunct to conventional scaling and root planing. *Lasers Surg Med*. 2005; 37(5): 350-5.
- 159.Kuboniwa M & Lamont RJ. Subgingival biofilm formation. *Periodontol* 2000. 2010; 52(1): 38-52.
- 160.Kubota T, Nomura T, Takahashi T, Hara K. Expression of mRNA for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in periodontitis-affected human gingival tissue. *Arch Oral Biol*. 1996; 41(3): 253-62.
- 161.Kurtis B, Tuter G, Serdar M, Akdemir P, Uygur C, Firatli E. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with chronic and aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2005; 76(11): 1849-55.
- 162.Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*. 1997; 2(1): 123-37.
- 163.Lamster IB & Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1098: 216-29.
- 164.Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(8): 799-804.
- 165.Lander PE, GM Newcomb, Seymour GJ, Powell RN. The antimicrobial and clinical effects of a single subgingival irrigation of chlorhexidine in advanced periodontal lesions. *J Clin Periodontol*. 1986; 13(1): 74-80.
- 166.Lang NP, A Joss, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 1986; 13(6): 590-6.
- 167.Lang NP, Mombelli A, Attström R. Oral Biofilms and Calculus. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (Fifth Edition) 2008; p:189
- 168.Larsen T. Occurrence of doxycycline resistant bacteria in the oral cavity after local administration of doxycycline in patients with periodontal disease. *Scand J Infect Dis*. 1991; 23(1): 89-95.
- 169.Lazzaro AJ & Bissada NF. Clinical and microbiologic changes following the irrigation of periodontal pockets with metronidazole or stannous fluoride. *Periodontal Case Rep*. 1989; 11(1): 12-9.
- 170.Lin SJ, Chen YL, Kuo MY, Li CL, Lu HK. (2005). Measurement of gp130 cytokines oncostatin M and IL-6 in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Cytokine*. 2005; 30(4): 160-7.
- 171.Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. (1982). Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol*. 1982; 9(2): 115-28.
- 172.Liu YC, Lerner UH, Teng YTA. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol* 2000. 2010; 52(1): 163-206.
- 173.Loe H, Theilade E, Jensen SB. (1965). Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol*. 1965; 36: 177-87.
- 174.Luan Q, Desta T, Chehab L, Sanders VJ, Plattner J, Graves DT. Inhibition of experimental periodontitis by a topical boron-based antimicrobial. *J Dent Res*. 2008; 87(2): 148-52.
- 175.Lui J, EF Corbet, Jin L. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2011; 46(1): 89-96.

176. Magnusson I. The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(11 Pt 2): 959-63; discussion 959-78.
177. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuairi LR, de Sousa TS, Taba Jr M, Teofilo JM, Jacob-Ferreira ALB, Tanus-Santos JE, Novaes Jr AB, Gerlach RF. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(2): 180-90.
178. Marsh PD & Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* 1995; 15(3): 169-75.
179. Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1990; 25(3): 156-63.
180. Mathur A, Michalowicz B, Castillo M, Aeppli D. Interleukin-1 alpha, interleukin-8 and interferon-alpha levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1996; 31(7): 489-95.
181. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology.* 1992; 76(1): 42-7.
182. Mizrak T, Guncu GN, Caglayan F, Balci TA, Aktar GS, Ipek F. Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 2006; 77(3): 437-43.
183. Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? *Periodontol 2000.* 2011; 55(1): 205-16.
184. Mombelli A. Antibiotics in Periodontal Therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry.* Blackwell Munksgaard, a Blackwell Publishing Company (Fifth Edition) 2008; p:884-9
185. Moritz A, Gutknecht N, Doertbudak O, Goharkhay K, Schoop U, Schauer P, Sperr W. Bacterial reduction in periodontal pockets through irradiation with a diode laser: a pilot study. *J Clin Laser Med Surg.* 1997; 15(1): 33-7.
186. Moritz A, U Schoop, K Goharkhay, P Schauer, O Doertbudak, J Wernisch, W Sperr. Treatment of periodontal pockets with a diode laser. *Lasers Surg Med.* 1998; 22(5): 302-11.
187. Nagase H & Woessner Jr JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999; 274(31): 21491-94.
188. Nair P, Sutherland G, Palmer RM, Wilson RF, Scott DA. Gingival bleeding on probing increases after quitting smoking. *J Clin Periodontol.* 2003; 30(5): 435-37.
189. Nakagawa T, Yamada S, Oosuka Y, Saito A, Hosaka Y, Ishikawa T, Okuda K. Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periocline) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1991; 32(2): 63-70.
190. Nakashima K, N Roehrich, Cimasoni G. (1994). Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol.* 1994; 21(5): 327-33.
191. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol.* 1994; 65(7): 685-91.
192. Nield-Gehrig JS. Dental Plaque Biofilms. *Foundations of Periodontics for the Dental Hygienist.* 2003; Lippincott Williams & Wilkins (<http://www.lww.com/>).
193. Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutrition reviews.* 2008; 66(4): 183-91.
194. Nieminen A, Siren E, Wolf J, Asikainen S. Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995; 22(2): 153-61.

- 195.Nisengard RJ, Haake SK, Newman MG, Miyasaki KT. Microbial Interactions with the Host in Periodontal Diseases. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:229-34.
- 196.Nomura T, Ishii A, Oishi Y, Kohma H, Hara K. Tissue inhibitors of metalloproteinases level and collagenase activity in gingival crevicular fluid: the relevance to periodontal diseases. Oral Dis. 1998; 4(4): 231-40.
- 197.Novak MJ. Classification of Diseases and Conditions Affecting the Periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:103-5.
- 198.Okada H & Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. Crit Rev Oral Biol Med. 1998; 9(3): 248-266.
- 199.Oringer RJ. Modulation of the host response in periodontal therapy. J Periodontol. 2002; 73(4): 460-70.
- 200.Ozmeric N, Bal B, Baloş K, Berker E, Bulut S. The correlation of gingival crevicular fluid interleukin-8 levels and periodontal status in localized juvenile periodontitis. J Periodontol. 1998; 69(11): 1299-304.
- 201.Palcanis KG, Larjava IK, Wells BR, Suggs KA, Landis JR, Chadwick DE, Jeffcoat MK. Elastase as an indicator of periodontal disease progression. J Periodontol. 1992; 63(4): 237-42.
- 202.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. 2000; 79(1): 77-84.
- 203.Paolantonio M, M D'Angelo, Grassi RF, Perinetti G, Piccolomini R, Pizzo G, Annunziata M, D'Archivio D, D'Ercole S, Nardi G, Guida L. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. J Periodontol. 2008; 79(2): 271-82.
- 204.Pattison AM and Pattison GL. Scaling and Root Planing. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:774-6.
- 205.Payne JB, Reinhardt RA, Masada MP, DuBois LM, Allison AC. Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-1 beta levels and patient estrogen status. J Periodontal Res. 1993; 28(6 Pt 1): 451-3.
- 206.Pember SO, R Shapira, Kinkade JM Jr. Multiple forms of myeloperoxidase from human neutrophilic granulocytes: evidence for differences in compartmentalization, enzymatic activity, and subunit structure. Arch Biochem Biophys. 1983; 221(2): 391-403.
- 207.Perry DA, Schmid MO, Takei HH. Phase I Periodontal Therapy. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:722-3.
- 208.Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD. (1989). Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. J Bone Miner Res. 1989; 4(1): 113-8.
- 209.Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. Periodontol 2000. 2003; 31: 12-31.
- 210.Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. Periodontol 2000. 2000; 24: 153-92.

211. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldivar 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.* 2005; 40(3): 199-207.
212. Preshaw PM, Lauffart B, Zak E, Jeffcoat MK, Barton I, Heasman PA. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *J Periodontol.* 1999; 70(10): 1209-20.
213. Qadri T, Miranda L, Tuner J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(7): 714-9.
214. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D. Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontol* 2000. 2002; 28: 72-90.
215. Quirynen M, Teughels W, Haake SK, Newman MG. *Microbiology of Periodontal Diseases.* In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology.* Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2006. p:135-56.
216. Rasmussen L, Hanstrom L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(1): 41-52.
217. Ravanti L, Hakkinen L, Larjava H, Saarialho-Kere U, Foschi M, Han J, Kahari VM. Transforming growth factor-beta induces collagenase-3 expression by human gingival fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 1999; 274(52): 37292-300.
218. Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(10): 738-43.
219. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi J-I, Kalkwarf KL, Allison AC. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993; 20(3): 225-31.
220. Renvert S, Dahlen G, Wikstrom M. The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(2): 153-7.
221. Reynolds JJ & Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 144-57.
222. Riep B, Purucker P, Bernimoulin JP. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. *J Clin Periodontol.* 1999; 26(11): 710-5.
223. Roberts FA, Richardson GJ, Michalek SM. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides on mononuclear phagocytes. *Infect Immun.* 1997; 65(8): 3248-54.
224. Romanos GE, Henze M, Banihashemi S, Parsanejad HR, Winckler J, Nentwig GH. Removal of epithelium in periodontal pockets following diode (980 nm) laser application in the animal model: an in vitro study. *Photomedicine and laser surgery.* 2004; 22(3): 177-183.
225. Rosling BG, Slots J, Christersson LA, Gröndahl HG, Genco RJ. Topical antimicrobial therapy and diagnosis of subgingival bacteria in the management of inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(10): 975-81.
226. Rosling BG, Slots J, Webber RL, Christersson LA, Genco RJ. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1983; 10(5): 487-514.
227. Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol.* 1990; 35(6): 431-34.

- 228.Ryan ME & Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000*. 2000; 24: 226-38.
- 229.Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K, Ito K. Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J Periodontol*. 2006; 77(5): 856-64.
- 230.Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, Seiki M. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature*. 1994; 370(6484): 61-5.
- 231.Sbordone L & Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig*. 2003; 7(4): 181-8.
- 232.Scheie AA (1994). Mechanisms of dental plaque formation. *Adv Dent Res*. 1994; 8(2): 246-53.
- 233.Schenkein HA (2006). Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2006; 40: 77-93.
- 234.Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997; 14: 158-72.
- 235.Segelnick SL & Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J Periodontol*. 2006; 77(9): 1598-601.
- 236.Segulier S, Gogly B, Bodineau A, Godeau G, Brousse N. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? *J Periodontol*. 2001; 72(10): 1398-406.
- 237.Seymour GJ & Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand*. 2001; 59(3): 167-73.
- 238.Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*. 2010; 54(1): 106-16.
- 239.Slots J. Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1979; 6(5): 351-82.
- 240.Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res*. 2002; 37(5): 389-98.
- 241.Slots J. & Jorgensen MG. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol 2000*. 2002; 28: 298-312.
- 242.Smallley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res*. 1994; 8(2): 320-8.
- 243.Smith AJ, Addy M, Embery G. Gingival crevicular fluid glycosaminoglycan levels in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1995; 22(5): 355-61.
- 244.Smith MA, Braswell LD, Collins JG, Boyd DL, Jeffcoat MK, Reddy M, Li KL, Wilensky S, Vogel R, Alfano M, Offenbacher S. Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey. *Infect Immun*. 1993; 61(4): 1453-59.
- 245.Smith QT, Au GS, Freese PL, Osborn JB, Stoltenberg JL. Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 1992; 27(5): 466-75.
- 246.Smith QT & Geegan SJ. Repeated measurement of crevicular fluid parameters at different sites. *J Clin Periodontol*. 1991; 18(3): 171-6.
- 247.Socransky SS & Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 2002; 28: 12-55.

248. Soell M, Elkaim R, Tenenbaum H. Cathepsin C, Matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Dent Res.* 2002; 81(3): 174-8.
249. Soh LL, Newman HN, Strahan JD. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 1982; 9(1): 66-74.
250. Southard SR, Drisko CL, Killoy WJ, Cobb CM, Tira DE. The effect of 2% chlorhexidine digluconate irrigation on clinical parameters and the level of *Bacteroides gingivalis* in periodontal pockets. *J Periodontol.* 1989; 60(6): 302-9.
251. Stabholz A, Nicholas AA, Zimmerman GJ, Wikesjö UME. Clinical and antimicrobial effects of a single episode of subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine in deep periodontal pockets. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(10): 794-800.
252. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991b; 18(7): 548-54.
253. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol.* 1991; 62(8): 504-9.
254. Stelzel M & de Jacoby LF. Topical metronidazole application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(1): 24-9.
255. Stelzel M & de Jacoby LF. Topical metronidazole application in recall patients. Long-term results. *J Clin Periodontol.* 1997; 24(12): 914-9.
256. Suvan JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontol 2000.* 2005; 37: 48-71.
257. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol.* 2003; 74(1): 103-10.
258. Takashiba S, Takigawa M, Takahashi K, Myokai F, Nishimura F, Chihara T, Kurihara H, Nomura Y, Murayama Y. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor derived from cultured human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1 beta or tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun.* 1992; 60(12): 5253-8.
259. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol.* 1993; 64(5 Suppl): 416-31.
260. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005; 76(11 Suppl): 2033-41.
261. Taylor JJ. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol 2000.* 2010; 54(1): 160-94.
262. 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.* 2007; 34(1): 7-17.
263. Teles RP, LC Gursky, F Teles, A Konstantinidis, R Kent, S Socransky, A Haffajee. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(4): 313-23.
264. Tervahartiala T, Pirila E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Kontinen 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.* 2000; 79(12): 1969-77.

- 265.Thunell DH, KD Tymkiw, GK Johnson, S Joly, KK Burnell, JE Cavanaugh, Brogden KA, Guthmiller JM. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2010; 45(1): 148-52.
- 266.Timmerman MF, GA van der Weijden, TJM van Steenberghe, MS Mantel, J de Graaff, U van der Velden. (1996). Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 1996; 23(8): 707-16.
- 267.Tomasi C & Wennstrom JL. Full-mouth treatment vs. the conventional staged approach for periodontal infection control. *Periodontol 2000.* 2009; 51: 45-62.
- 268.Tonetti MS. Local delivery of tetracycline: from concept to clinical application. *J Clin Periodontol.* 1998; 25(11 Pt 2): 969-77.
- 269.Tonetti MS, K Freiburghaus, Lang NP, Bickel M. Detection of interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodontal Res.* 1993; 28(6 Pt 2): 511-3.
- 270.Tribble GD & Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontol 2000.* 2010; 52(1): 68-83.
- 271.Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol.* 1995; 66(10): 852-9.
- 272.Turkoglu O, Becerik S, Emingil G, Kütükçüler N, Baylas H, Atilla G. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on clinical parameters and gingival crevicular fluid cytokine levels in untreated plaque-associated gingivitis. *Inflamm Res.* 2009; 58(5): 277-83.
- 273.Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72(7): 883-8.
- 274.Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Periodontol.* 2002; 73(5): 487-93.
- 275.Tuter G, Kurtis B, Serdar M, Yucel 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.* 2005; 32(9): 1011-15.
- 276.Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 9-11.
- 277.Uitto VJ, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins EE, Firth JD, Salonen J, Lopez-Otin C, Saarialho-Kere U, Kahari VM. Collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol.* 1998; 152(6): 1489-99.
- 278.Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. (2003). Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 77-104.
- 279.Van Dyke TE & Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol.* 2008; 79(8 Suppl): 1503-07.
- 280.Van Steenberghe D, Bercy P, Kohl J, De Boever J, Adriaens P, Vanderfaeillie A, Adriaenssen C, Rompen E, De Vree H, McCarthy EF. Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol.* 1993; 64(7): 637-44.
- 281.Van Steenberghe D, Rosling B, Söder PO, Landry RG, van der Velden U, Timmerman MF, McCarthy EF, Vandenhoven G, Wouters C, Wilson M, Matthews J, Newman HN. A 15-

- month evaluation of the effects of repeated subgingival minocycline in chronic adult periodontitis. *J Periodontol.* 1999; 70(6): 657-67.
282. Van Wart HE & Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(14): 5578-82.
 283. Vignarajah S, Newman HN, Bulman J. Pulsated jet subgingival irrigation with 0.1% chlorhexidine, simplified oral hygiene and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1989; 16(6): 365-70.
 284. Von Ohle C, Weiger R, Decker E, Schlagenhauf U, Brex M. The efficacy of a single pocket irrigation on subgingival microbial vitality. *Clin Oral Investig.* 1998; 2(2): 84-90.
 285. Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000.* 2004; 36: 146-65.
 286. Walsh TF, Glenwright HD, Hull PS. Clinical effects of pulsed oral irrigation with 0.2% chlorhexidine digluconate in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1992; 19(4): 245-8.
 287. Walter C & Weiger R. Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: a critical commentary. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(12): 938-39; author reply 940-31.
 288. Watts EA & HN Newman. Clinical effects on chronic periodontitis of a simplified system of oral hygiene including subgingival pulsated jet irrigation with chlorhexidine. *J Clin Periodontol.* 1986; 13(7): 666-70.
 289. Wennstrom, JL, Heijl L, Dahlen G, Grondahl K. Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets (I). Clinical observations. *J Clin Periodontol.* 1987; 14(9): 541-50.
 290. Westling M & Tynelius-Bratthall G. Microbiological and clinical short-term effects of repeated intracrevicular chlorhexidine rinsings. *J Periodontal Res.* 1984; 19(2): 202-9.
 291. Wikesjo UM, Reynolds HS, Christersson LA, Zamhon JJ, Genco RJ. Effects of subgingival irrigation on *A. actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol.* 1989; 16(2): 116-9.
 292. Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(9): 648-57.
 293. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2005; 40(1): 53-8.
 294. Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL-4- and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23(8): 347-53.
 295. Yan F, Marshall R, Wynne S, Xiao Y, Bartold PM. Glycosaminoglycans in gingival crevicular fluid of patients with periodontal class II furcation involvement before and after guided tissue regeneration. A pilot study. *J Periodontol.* 2000; 71(1): 1-7.
 296. Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med.* 2002; 30(1): 60-6.
 297. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 879-925.
 298. Zijlge V, Meijer HF, Lie MA, Tromp JAH, Degener JE, Harmsen HJM, Abbas F. The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2010; 37(6): 518-25.

9. EKLER

EK-A: Etik kurul kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARI

Sayı:79
Konu: Etik kurul

15/06/2009

Sayın; Doç.Dr.Sema HAKKI,

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalından Doç.Dr.Sema HAKKI'nın yürütücülüğünde,gerçekleştirilecek olan "Kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave olarak kullanılan farklı uygulamaların biyokimyasal,mikrobiyolojik ve klinik periodontal parametreler üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi değerlendirilmesi amacıyla Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'na sunuldu.Bu proje beş üyenin katılımıyla değerlendirildi.

15.06.2009 tarih ve 2009/6-3 sayılı toplantısı değerlendirme sonucunda "Kronik periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ilave olarak kullanılan farklı uygulamaların biyokimyasal,mikrobiyolojik ve klinik periodontal parametreler üzerine etkisi" isimli projenin etik açıdan "uygun" olduğuna oybirliğiyle karar verildi.

Prof.Dr.Nimet UNLU
Başkan

Doç.Dr.Nilgün ÖZTÜRK
Üye

Doç.Dr.Zafer SARI
Üye

Doç.Dr.Hale ARI
Üye

Yrd.Doç.Dr.Gül TOSUN
Üye

10. ÖZGEÇMİŞ

24.08.1982'de Samsun'da doğdu. İlk öğrenimini 23 Nisan İlköğretim Okulu, ortaokul ve lise öğrenimini Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2001 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2006 yılında dönem birincisi olarak mezun oldu. 2007 yılının Eylül ayı döneminde Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi ve araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.