

EGE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA
PROJE KESİN RAPORU
EGE UNIVERSITY SCIENTIFIC
RESEARCH PROJECT REPORT

PROJE NO: 2012-DİŞ-006

(Doktora)

**YAYGIN AGRESİF PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TEK SEANS
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN KLASİK
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

PROJE YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Gülnur EMİNGİL

ARAŞTIRMACI

Dt. Çiğdem Paşalı

Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D

Faculty Of Dentistry

Department of Periodontology

Bornova-İZMİR

2013

ÖNSÖZ

Agresif periodontitis sistemik olarak sağlıklı ve genellikle 30 yaş altı bireylerde ortaya çıkan, ancak daha ileri yaşlarda da görülebilen bir dişeti hastalığıdır. Bu hastalığa yakalanan kişilerde hastalık oluşturan mikroorganizmaya karşı yetersiz konak yanıtı vardır. Periodontal hastalıkların en şiddetli klinik formudur ve kısa sürede içinde diş kayıpları görülebilir. Periodontal hastalıkların tedavisinde günümüzde en çok kabul edilebilir yöntemler yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleridir. Agresif periodontitis nadir görülen bir hastalıktır ve tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedaviye ilave kemotöropatik maddelerin de kullanımı gündeme gelmiş ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Agresif periodontitisli bireylerde 24 saat süreyle uygulanan tek başına cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı; Tek seans cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin, üç seansta tamamlanan periodontal tedavi etkinliği ile klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler aracılığı ile kıyaslamak ve her iki cerrahisiz periodontal tedavinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğinin altı aylık sürede değerlendirmektir.

Çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen ve verdiği desteklerden dolayı Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi Şube Müdürlüğü'ne teşekkürü bir borç bilirim.

İzmir, 2013

Dt. Çiğdem PAŞALI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii

BÖLÜM I

1. GİRİŞ	1
----------------	---

BÖLÜM II

2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalık.....	4
2.2. Agresif Periodontitis	5
2.3. Etyoloji	7
2.4. PatogeneZ	10
2.5. Tanı Yöntemleri	24
2.5.1 Dişeti oluğu sıvısı	28
2.6. Periodontal Hastalıkların Cerrahisiz Tedavisi	29
2.6.1. Klasik Cerrahisiz Periodontal Tedavi	29
2.6.2. Klasik Periodontal Tedavinin Sınırları ve Rekolonizasyon.....	30
2.6.3. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu	33
2.6.4. Tüm Ağız Diş Yüzeyi Temizliği.....	35
2.6.5. Agresif Periodontitisin Tedavisi	36
2.6.5.1. Yaygın Agresif Periodontitisin Klasik Cerrahisiz Periodontal Tedavisi	37
2.7. Hipotez.....	40

2.8. Amaç	41
-----------------	----

BÖLÜM III

3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. Hasta Seçimi	42
3.2. Dışlama Kriterleri	42
3.3. Periodontal Durumun Saptanması	43
3.4. Çalışma Protokolü.....	43
3.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Uygulanması	44
3.6. Dişeti oluşu sıvısı örneklerinin toplanması ve analizi.....	45
3.7. Subgingival Plak Örneklerinin Toplanması ve analizi	48
3.8. İstatistiksel Yöntemler	50

BÖLÜM IV

4. BULGULAR	56
4.1. TSPT, ÜSPT ve Sağlıklı Grupların Demografik Özellikleri	56
4.2. TSPT ve ÜSPT Gruplarında Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular	56
4.2.1. Tüm Ağız Sondalanan Cep Derinliği.....	57
4.2.2. Başlangıç Sondalanan Cep Derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerdeki Değişim	57
4.2.3. Tüm Ağız Klinik Ataşman Seviyesi	59
4.2.4. Tüm Ağız Sondlamada Kanama Değerleri	60
4.2.5. Tüm Ağız Plak (%) Değerleri	60
4.2.6. TSPT, ÜSPT ve Sağlıklı Gruplarda Örnekleme Bölgelerinin Klinik Periodontal Bulgular	61
4.3. Dişeti Oluşu Sıvısı Hacmi (μ l)	62
4.4. Mikrobiyolojik Bulgular	63

4.4.1. <i>A. actinomycetemcomitans</i> Miktarı.....	63
4.4.2. <i>P. gingivalis</i> Miktarı	64
4.4.3. <i>T. denticola</i> Miktarı	65
4.4.4. <i>T. forsythia</i> Miktarı	66
4.4.5. <i>C. Rectus</i> , <i>C. showae</i> ve <i>C. gracilis</i> miktarı.....	67
4.4.6. <i>E. nodatum</i> Miktarı	69
4.4.7. <i>F. nucleatum vinceti</i> , <i>F. nucleatum nucleatum</i> , <i>F. nucleatum polymorphum</i> Miktarı	70
4.4.8. <i>P. intermedia</i> Miktarı	72
4.4.9. <i>P. Micra</i> Miktarı	73
4.4.10. <i>P. Nigrescens</i> Miktarı	74
4.4.11. <i>S. Constellatus</i> Miktarı.....	75
4.5. Biyokimyasal Bulgular	76
4.5.1. Dişeti oluğu sıvısı IL-1 β seviyesi	76
4.5.2. Dişeti oluğu sıvısı IL-6 seviyesi	77
4.5.3. Dişeti oluğu sıvısı Klasterin seviyesi.....	79
4.5.4. Dişeti oluğu sıvısı Sistatin c seviyesi.....	80
4.5.5. Dişeti oluğu sıvısı osteokalsin seviyesi	81

BÖLÜM V

5. TARTIŞMA	83
5.1. Klinik Bulgular	84
5.2. Mikrobiyolojik Bulgular	93
5.3. Biyokimyasal Bulgular	98
5.4. Genel Yaklaşım.....	106

BÖLÜM VI

SONUÇ ve ÖNERİLER	110
-------------------------	-----

BÖLÜM VII

ÖZET.....	114
-----------	-----

ABSTRACT	116
----------------	-----

BÖLÜM VIII

KAYNAKLAR	118
-----------------	-----

ÖZGEÇMİŞ	159
----------------	-----

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	TSPT, ÜSPT ve sağlıklı gruplarının demografik özellikleri.....	56
Tablo 2:	TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç klinik periodontal parametreleri (Ort±S.s).....	56
Tablo 3:	TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız sondalanan cep derinliği değerleri (Ort±S.s).....	57
Tablo 4:	TSPT ve ÜSPT gruplarının orta ve derin periodontal ceplerinin başlangıç ve takip dönemlerindeki sondalanan cep derinliği ortalama değerleri (Ort±S.s).....	58
Tablo 5:	TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız klinik ataşman seviyesi değerleri (Ort±S.s).....	60
Tablo 6:	TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız sondalamada kanama (%) değerleri (Ort±S.s).....	60
Tablo 7:	TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız plak (%) değerleri (Ort±S.s)	61
Tablo 8:	TSPT, ÜSPT ve sağlıklı gruplarında örnekleme bölgelerinin başlangıç ve takip dönemlerindeki klinik parametrelerinin ortalama değerleri (Ort±S.s)	62
Tablo 9:	Y-AgP ve sağlıklı bireylerin DOS hacim değerleri (Ort±S.s)	63
Tablo 10:	DOS hacim değerlerinin tek seans periodontal tedavi ve üç seans periodontal tedavi grupları başlangıç ve takip dönemleri değerleri (Ort±S.s).....	63
Tablo 11:	Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>A.actinomycetemcomitans</i> miktarı (Ort±S.s)	64

Tablo 12: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>A.actinomycetemcomitans</i> miktarı (Ort±S.s)	64
Tablo 13: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>P.gingivalis</i> miktarı (Ort±S.s)	65
Tablo 14: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>P.gingivalis</i> miktarı (Ort±S.s)	65
Tablo 15: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>T.denticola</i> miktarı (Ort±S.s)	66
Tablo 16: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>T.denticola</i> miktarı (Ort±S.s)	66
Tablo 17: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>T.forsythia</i> miktarı (Ort±S.s)	67
Tablo 18: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>T.</i> <i>forsythia</i> miktarı (Ort±S.s)	67
Tablo 19: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>C.rectus</i> , <i>C.showae</i> ve <i>C. gracilis</i> miktarı (Ort±S.s)	68
Tablo 20: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>C.rectus</i> , <i>C.showae</i> ve <i>C.gracilis</i> miktarı (Ort±S.s)	69
Tablo 21: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>E.nodatum</i> miktarı (Ort±S.s)	69
Tablo 22: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>E.nodatum</i> miktarı (Ort±S.s)	70
Tablo 23: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>F.nucleatum vinceti</i> , <i>F.nucleatum</i> <i>nucleatum</i> , <i>F.nucleatum polymorphum</i> miktarı (Ort±S.s)	71
Tablo 24: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>F.nucleatum vinceti</i> , <i>F.nucleatum nucleatum</i> , <i>F.nucleatum</i> <i>polymorphum</i> miktarı (Ort±S.s)	72
Tablo 25: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>P.intermedia</i> miktarı (Ort±S.s)	72

Tablo 26: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>P.intermedia</i> miktarı (Ort±S.s)	73
Tablo 27: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>P.micra</i> miktarı (Ort±S.s)	73
Tablo 28: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>P.micra</i> miktarı (Ort±S.s)	74
Tablo 29: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>P.nigrescens</i> miktarı (Ort±S.s)	74
Tablo 30: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>P.nigrescens</i> miktarı (Ort±S.s)	75
Tablo 31: Y-AgP ve sağlıklı grupların <i>S.constellatus</i> miktarı (Ort±S.s)	75
Tablo 32: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait <i>S.constellatus</i> miktarı (Ort±S.s)	75
Tablo 33: Y-AgP ve sağlıklı grupların IL-1β total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	76
Tablo 34: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS IL-1β total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	77
Tablo 35: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	78
Tablo 36: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	78
Tablo 37: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS klasterin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	79
Tablo 38: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS klasterin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	80
Tablo 39: Y-AgP ve sağlıklı grupların sistatin c total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	80

Tablo 40: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS sistatin c total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	81
Tablo 41: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	82
Tablo 42: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** DOS'un toplanmasında kullanılan kâğıt stripler ve DOS miktarının ölçülmesinde kullanılan elektronik ölçüm cihazı 46
- Şekil 2:** DOS IL-1 β , IL-6, Klasterin, Sistatin c ve Osteokalsin seviyelerinin saptanmasında kullanılan kit (Ort \pm S.s) 47
- Şekil 3:** Analiz edilen DOS örneklerinin plakta kalmasını sağlayan magnetik ayırıcı blok..... 47
- Şekil 4:** DOS örneklerinin analiz ve hesaplamalarının yapıldığı multipleks Luminex 100 cihazı 48
- Şekil 5:** Subgingival plak örneklerinin toplanmasında kullanılan kâğıt konular 49
- Şekil 6:** DNA-DNA *Checkerboard* yönteminde membranların yerleştirilmesinde kullanılan Minislot ve Miniblotter 50
- Şekil 7:** DNA- DNA *Checkerboard* hibridizasyon işleminin sonuçlarını almada kullanılan bilgisayar bağlantılı Storm Fluorimager mikroparka okuyucu 50
- Şekil 8:** TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişimler (Ort \pm S.s) 58
- Şekil 9:** TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişimler (Ort \pm S.s)..... 59

KISALTMALAR LİSTESİ

µl	: Mikro litre
AgP	: Agresif Periodontitis
E	: Erkek
K	: Kadın
KAS	: Klinik Ataşman Seviyesi
Mm	: Milimetre
Ort.	: Ortalama
PI	: Plak indeksi
PKI	: Papilla kanama İndeksi
SCD	: Sondalanan cep derinliği
SK	: Sondalamada kanama
S.s	: Standart sapma
Y-AgP	: Yaygın Agresif Periodontitis
TSPT	: Tek Seans Periodontal Tedavi
ÜSPT	: Çok Seans Periodontal Tedavi
%	: Yüzde

ÖZ

Çalışmamızın amacı Y-AgP'li hastalarda tek seans veya üç seansta tamamlanan cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir.

Y-AgP'li hastalardan 17'si tek seansta, 16'sı üç seansta tamamlanan cerrahisiz periodontal tedavi grubuna, 14 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Sondalanan cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondalamada kanama ve plak yüzdesi başlangıç, 1. 3. ve 6. aylarda kaydedildi. Dişeti oluşu sıvısı ve plak örnekleri başlangıç, 3. ve 6. aylarda alındı. *A. actinomycetemcomitans*, kırmızı ve turuncu komplekste yer alan mikroorganizmalar DNA-DNA *checkerboard* hibridizasyon yöntemiyle incelendi. DOS örneklerinde klasterin, sistatin c, interlökin-1 β , IL-6 ve osteokalsin seviyeleri multipleks lumineks yöntemiyle belirlendi.

Her iki tedavi grubunda da klinik parametrelerde takip dönemlerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). *A.actinomycetemcomitans*, kırmızı ve turuncu komplekste yer alan periodontal patojenlerde üç seans tedavi grubunda tek seansa göre daha fazla azalma izlendi ($p<0,05$). Üç seans periodontal tedavi DOS sistatin c seviyelerini 3. ayda, IL-1 β seviyelerini 3. ve 6. aylarda tek seans periodontal tedaviye göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalttı ($p<0,05$).

Sonuç olarak tek seansta tamamlanan periodontal tedavinin klinik etkinliği üç seansta tamamlanan periodontal tedavinin etkinliğine benzer iken mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler açısından üç seansta tamamlanan periodontal tedavi Y-AgP hastalarında daha etkin bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yaygın agresif periodontitis, Kırmızı kompleks bakteriler, Turuncu kompleks bakteriler, IL-1 β , IL-6.

ABSTRAKT

SINGLE-SESSION VS MULTIPLE SESSION NON-SURGICAL MECHANICAL TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF GENERALIZED AGGRESSIVE PERIODONTITIS: CLINICAL, MICROBIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL OUTCOMES

The aim of the present study was to investigate clinical, microbiological and biochemical efficacy of single session scaling and root planing therapy on generalized aggressive periodontitis (G-AgP) patients compared with three-session scaling and root planing.

Seventeen G-AgP patients were randomly assigned into the single-session group while 16 patients were included in the three-session group and 14 healthy subjects were recruited in the study. Probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing and plaque scores were recorded at baseline and at 1, 3, 6 months. Periodontopathogens in the red and orange were analyzed by using *checkerboard* DNA-DNA hybridization. Gingival crevicular fluid (GCF) clusterin, cystatin c, IL-1 β , IL-6 and osteocalcin levels were measured by multiplex immunoassay (Luminex)..

Significant improvements in all clinical parameters were observed in both groups ($p < 0.05$). Three-session therapy significantly reduced the red and orange complex microorganism numbers compared with single-session therapy ($p < 0.05$). Three-session therapy significantly reduced cystatin c levels at 3 months and IL-1 β levels at 3 and 6 months compared to single-session therapy ($p < 0.05$).

Key Words: Generalized aggressive periodontitis, Red complex bacteria, Orange complex bacteria, IL-1 β , IL-6.

Bölüm I

Giriş ve Amaç

Periodontal hastalıklar, dişler üzerinde biriken mikrobiyal dental plağa karşı gelişen konak cevabı sonucu ortaya çıkan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklar genel olarak, sadece dişeti dokularını ilgilendiren gingivitis ve dişin destek dokularında kayıp ile karakterize periodontitis türleri olarak sınıflandırılırlar (243).

Periodontitis, kronik ve agresif periodontitis olmak üzere temel olarak iki şekilde ortaya çıkabilir. Kronik periodontitis, aktif yıkım ve duraksama dönemlerini içeren bir hastalıktır; ilerleme hızı bireyler arasında değişiklik gösterir (98, 167). Agresif periodontitis ise genellikle daha genç bireyleri etkileyen ve ileri doku yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Her iki tür periodontitisin lokalize ve yaygın olmak üzere iki ayrı klinik formu ortaya çıkabilir. Periodontitisin ortaya çıkmasında spesifik bakterilerin varlığı, immünolojik faktörler ve genetik yatkınlık gibi risk faktörleri önemli rol oynar (13, 243). Bu çok faktörlü patogenez özellikle agresif periodontitiste daha ön plana çıkmaktadır. Agresif periodontitisli hastalarda ailesel yatkınlık ve hastalığa neden olan mikroorganizmalara karşı yetersiz konak yanıtı önemli etkenlerdir (243, 260, 315). Buna karşılık mikrobiyal dental plak miktarı doku yıkımı ile orantılı değildir. İmmuno-genetik patogenezin mikrobiyal etyoloji kadar önemli rol oynaması ve uzun süreli takip çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle agresif periodontitisli bireylerde hastalığın kontrol altına alınmasında en

uygun tedavinin ne olduğuna ilişkin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalık görülme sıklığının düşük olması da tedavi protokollerinin yaygın olarak uygulanmasını sınırlamaktadır (55).

Periodontitisin tedavisinde geleneksel yaklaşım, periodontal dokularda gelişen enflamasyonun kontrol altına alması için supra ve subgingival bölgede bulunan mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ve bunun uzun dönemde idamesi için uygun bir ortamın yaratılması esasına dayanır (214, 337, 349). Ağız bakım eğitimi ile birlikte diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren ve geleneksel yaklaşımın ilk ayağını oluşturan cerrahisiz periodontal tedavi, bir yarım çeneden başlanarak toplam 4-6 haftada tamamlanır. Bu yaklaşıma göre tüm ağız segmentler veya kadranslar şeklinde belli bir sırayla tedavi edilir; tüm ağzın mikrobiyal ve sert birikimlerden arındırılması, gingival enflamasyonun en aza indirilmesi, hastanın ağız bakım alışkanlıklarının en üst düzeye çıkarılması amaçlanır. Cerrahisiz periodontal tedavi, hem kendi başına bir tedavi yöntemidir, hem de cerrahi yöntemlerin kullanıldığı ileri tedaviye bir basamak oluşturur ve hastanın tedaviye vereceği yanıtı da değerlendirme olanağı sağlar. Bununla birlikte, tedavi süresinin uzun olması ve hastanın çok sayıdaki seansta kliniğe gelmesi önemli dezavantajlar olarak öne sürülmüş; mikroorganizmaların tedavinin tamamlanmasına kadar geçen sürede tedavi sırası gelmemiş ceplerden, dil sırtı, bukkal mukoza, damak, tonsiller gibi ağız içi bölgelerden tedavi edilmiş yüzeylere yeniden kolonize oldukları bildirilmiştir (88, 235, 238, 239). Bu kapsamda bir hafta içinde periodontal ceplerin patojenik bakteriler ile kolonize olduğu gösterilmiştir (325, 328).

Geleneksel cerrahisiz periodontal tedavinin öne sürülen sınırlamalarından dolayı periodontal tedavinin etkinliğini arttırmak için “tüm ağız dezenfeksiyon” yaklaşımı önerilmiştir (234). Bu tedavi yaklaşımının amacı, periodontal patojenleri

barındıran ağız içi bölgelerinden ve tedavisi tamamlanmamış ceplerden oluşabilecek rekolonizasyonu engellemek ve yararlı mikroorganizmaların yaşayabileceği yeni ve patojen olmayan bir subgingival çevre yaratmaktır (69, 237,260). Protokole göre 24 saat içerisinde tamamlanan cerrahisiz periodontal tedavi, klorheksidin gargara kullanılarak (tüm ağız dezenfeksiyonu) ya da kullanılmadan (tüm ağız temizliği) uygulanabilir. Kronik periodontitiste tüm ağız dezenfeksiyonu (29, 30, 162, 200, 234, 241) ve tüm ağız temizliğinin (7, 8, 9, 58, 124, 125, 237, 339, 349) etkinliği çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. Quirynen ve arkadaşları tüm ağız tedavilerin başarısını araştırdıkları çalışmalarında, tüm ağız temizliklerini geleneksel tedaviye göre daha üstün bulmuş ve bu başarıyı tedavinin kısa sürede bitirilmesine ve ilave klorheksidinin kullanılmasına bağlamışlardır (237, 241). Klasik cerrahisiz periodontal tedaviyi tüm ağız dezenfeksiyonu ve tüm ağız diş yüzeyi temizliği ile karşılaştıran bazı çalışmalar ise tedavi protokolleri arasında anlamlı fark bulamamış ve her üç tedavi yönteminin de kronik periodontitisin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (69, 89, 150, 237, 300).

Yaygın agresif periodontitiste tüm ağız dezenfeksiyonunun etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır (4, 5, 200, 203, 236, 237). Buna karşılık tüm ağız temizliği ile geleneksel cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle ilave kemoterapotik madde kullanılmasının faydası tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı; yaygın agresif periodontitisli hastalarda tek seans cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini, geleneksel olarak uygulanan çok seanslı cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği ile klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler aracılığı ile kıyaslamak ve altı aylık sonucunu değerlendirmektir.

Bölüm II

Genel Bilgiler

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak ile konak cevabı arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkan enflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklar genel olarak, gingival dokuları ilgilendiren dental plağa bağlı gingivitis ve dişin destek dokularında kayıp ile karakterize periodontitisler olarak sınıflandırılabilir (36, 170, 243). Periodontitisler, klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerine göre, kronik periodontitis, agresif periodontitis ve sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis olarak sınıflandırılır (11).

Kronik ve agresif periodontitis klinik olarak birçok ortak özelliğe sahiptir. Ancak, bu özellikler iki hastalık için ayırt edici değildir. Her iki hastalık da periodontitise yatkın bireylerde ortaya çıkan mikrobiyal dental plağa bağlı enfeksiyonlardır (101, 289, 330). Mikrobiyal dental plak periodontitisin her iki formunda da sağlıklı ağızlarda mevcut olan mikroorganizmaları içerir (13). Mikrobiyal dental plağa karşı verilen konak cevabı klinik ataşman ve alveol kemik kaybının asıl nedenidir (79, 80, 265). Periodontitisin oluşumu ve gelişimine neden olabilecek sistemik bir hastalığın bulunmaması agresif ve kronik periodontitisin ortak özellikleridir.

Agresif ve kronik periodontitisin genel özellikleri benzer olsa da agresif periodontitis kronik periodontitisten hastalığın başlama yaşı, ilerleme hızı, hastalıkla birlikte görülen yıkım şekli, var olan subgingival mikrofloranın yapısı ve

kompozisyonu, konak immün yanıtındaki değişimler ve ailesel yatkınlık gibi farklarla ayrılır (13). Periodontitisin en yaygın formu olan kronik periodontitis sıklıkla erişkinlerde görülür. Yaşlanmayla birlikte hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti artar. Hastalık şiddeti plak ve diştaşı miktarıyla ilişkilidir. Genellikle yavaş ilerler, fakat hızlı yıkım periyodları da izlenebilir. Ayrıca, hastalığın ilerleme hızı, konak-bakteri ilişkisini etkileyen lokal, sistemik, çevresel ve genetik faktörler tarafından etkilenir (36, 170). Agresif periodontitis hızlı ilerleyen ve şiddetli kemik kayıpları ile karakterize formudur.

2.2. Agresif Periodontitis

Periodontitisin seyrek görülen, şiddetli ve hızlı ilerleyen klinik formudur. Kronik periodontitisin aksine agresif periodontisteki yıkımın derecesi plak ve diştaşı miktarı ile ilişkili değildir (36, 170, 252). Agresif periodontitis (AgP) çoğunlukla genç yaşlarda görülür. Ancak, herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir ve ileri yaşlarda görülebilir. Bu bireylerde mikroorganizmaların virülansı yüksektir ve bireylerin periodontal hastalığa duyarlılığı fazladır. AgP hastalarında şu ana kadar tanımlanmış konak savunmasını baskılayan ve dişlerin erken kaybına neden olan herhangi bir sistemik hastalık bilinmemektedir (36, 170).

Agresif periodontitisin lokalize ve yaygın formu birbirinden farklı iki hastalık olarak kabul edilebilir. Agresif periodontitisin her iki tipinde de enflamasyon derecesi ve plak miktarı benzer olabilir ancak etkilenen diş sayısı ve yıkım şekli birbirinden farklıdır. Ayrıca agresif periodontitisin her iki tipini etkileyen subgingival mikrobiyolojik çevre ve genetik risk faktörleri de birbirinden farklıdır (269). Lokalize AgP (L-AgP) özellikle erken dönemden etkilenmiş dişlerde ince bir plak tabakası ve düşük düzeyde klinik enflamasyon varlığı ile karakterizedir (20).

Periodontitisin en şiddetli klinik formu olan Y-AgP genellikle 30 yaşın altındaki bireyleri etkiler. Birinci molar ve keser dişler dışında en az üç daimi dişte yaygın interproksimal ataşman kaybının varlığı ile karakterize olan Y-AgP'de etkilenen dişlerde bakteri plağı miktarı çok azdır. Y-AgP hastalarında iki tip dişeti cevabı görülür. Birincisinde akut ve şiddetli enflamasyon özellikleri vardır, dişeti kızarıklık ve ödemlidir. Hiperplazi, proliferasyon ve ülserasyon gözlemlenebilir. Hafif bir stimülasyonla ve ya spontan olarak dişeti kanaması, süpürasyon oluşabilir. Ataşmada ve kemikte aktif yıkımlar mevcuttur (254, 345). İkinci tip cevapta ise dişeti dokuları pembedir, enflamasyon belirtileri kaybolmuştur. Ancak sondlamada derin cepler görülür (65, 211). Her iki yanıt da aynı hastalık immunopatogenezinin farklı evreleri olarak düşünülebilir.

Epidemiyolojik çalışmalara katılan denek sayısı, yaş grubundaki farklılıklar ve farklı etnik özellikler değerlendirmesine bağlı olarak AgP görülme sıklığı her toplumda farklılık gösterir. (23, 262, 336). Kuzey Amerika'da beyaz ırkta LAgP görülme oranı % 0.06 iken siyah ırkta bu oran % 2,6 olarak bulunmuştur (180). Gelişmiş toplumlarda beyaz ırkta bu oran % 0,1 - % 0,05'e kadar düşerken (19), gelişmemiş ülkelerde bu oran % 5'e kadar çıkabilir (191). Sigara kullanımı ve düşük sosyo-ekonomik durumun agresif periodontitis riskini arttırdığı gösterilmiştir (298). Agresif periodontitis görülme sıklığının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (36, 254).

2.3. Etiyoloji

Mikrobiyal dental plak, dişeti oluğu, periodontal cepte bulunan ve 700'den fazla çeşidi olan mikroorganizma ve ürünlerinin periodontal hastalıkların oluşmasında birincil etken olduğu gösterilmiştir (81, 202). Her ne kadar hastalığın başlaması ve ilerlemesinde patojenik bakteriler asıl neden olarak kabul edilse de konak yanıtı, genetik, çevresel ve kazanılmış risk faktörleri patogeneizde önemli role sahiptir (192, 194, 223, 254).

Bakterilerin periodontal hastalığın etiyojisindeki doğrudan rolü ilk kez 1965 yılında Le ve arkadaşlarının deneysel gingivitis çalışması ile gösterilmiştir (178). İnsandan izole edilen mikroorganizmaların sadece %5'inin periodontitis ile ilişkili olduğu saptanmıştır (284). Periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve aktif doku yıkımında en fazla gram (-) omaklar ve hareketli bakteriler rol almaktadır (208, 222, 334). Socransky ve arkadaşlarına (286) göre bir mikroorganizmanın periodontal patojen olabilmesi için; bu mikroorganizmanın hastalığa sebep olması, yok edildiğinde klinik iyileşme gözlenmesi, konak yanıtını başlatabilmesi, virülans faktörlerinin olması ve hayvan çalışmalarında doku yıkımına sebep olduğunun gösterilmesi gerekmektedir

Mikrobiyal dental plak lokalizasyonuna göre supra ve subgingival plak olarak adlandırılır. Subgingival plak mine ve sement yüzeyinde kolonize olan gram pozitif kok ve çomaklar ile cep epitelinde kolonize olan gram negatif ve hareketli bakterilerden oluşur (222, 208). Subgingival mikrobiyal dental plak üzerinde yapılan çalışmalar belli mikroorganizmaların subgingival plakta birlikte bulunduğunu göstermiştir. Socransky ve arkadaşları subgingival plak mikroorganizmalarını patojeniteleri, kolonize olma zamanları ve birbirleri ile olan ilişkilerine göre sırasıyla

geç kolonize olanlar kırmızı, turuncu ve erken kolonize olanlar yeşil, sarı, mor olmak üzere 5 farklı grupta tanımlanmıştır (288).

Sarı kompleks *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus oralis*'in bulunduğu *Streptococcus* türlerinden oluşurken, mor komplekste *Actinomyces odontolyticus* ve *Veillonella parvula* bulunmaktadır. *Actinomyces* ile birlikte bu mikroorganizma türleri erken kolonize olan türler olarak kabul edilir ve diş yüzeyine hızlı ve sıkı tutunmayı sağlayan reseptörler salgırlar. Yeşil kompleks *Capnocytophaga* suşu, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* ve *Agregatibacter actinomycetemcomitans*'tan oluşur. Bu komplekste yer alan mikroorganizmalar çoğunlukla biyofilm ortamında varlığını sürdürür ve diğer bakteri türleri ile daha az ilişki halindedir. Turuncu komplekste *Fusobacterium* suşları, *Prevotella* suşları, *Micromonas micros* (*Peptostreptococcus micros*), *Campylobacter* suşları, *Eubacterium* suşları ve *Streptococcus constellatus* yer alır. Fizyolojik kapasitelerini kullanabilmeleri, biyofilm için besin kaynağı oluşturabilmeleri, hücre yüzeyine tutunmayı sağlayan reseptörler salgılamaları ve erken kolonize olan gruba ve kırmızı kompleks bakterilere tutunabilmeleri nedeniyle bu mikroorganizmalar köprü kuran mikroorganizmalar olarak tanınır (142, 143). Kırmızı kompleks ise *P. gingivalis*, *T. forsythia* (*Bacteroides forsythus* veya *Tannerella forsythensis*) ve *T. denticola* türlerini içerir. Bu komplekste yer alan mikroorganizmalar biyofilmin oluşmasında en son safhada görülür. Bu gruptaki mikroorganizma sayılarının hastalığın şiddetli evrelerinde periodontal parametrelerdeki artış ile orantılı olarak artıyor olması periodontal hastalığın ilerlemesinde en önemli mikroorganizma grubu olarak tanınmasının nedenidir (115).

Gruplardaki mikroorganizmaların birbirleri ile ilişki halinde oldukları ve bu ilişkinin her grup için birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. Turuncu grup

bakteriler kırmızı gruptakilerle yakın ilişkideyken, yeşil ve sarı grup bakteriler birbirleri ile kırmızı ve turuncu gruptakilerle olduğundan daha yakın ilişkidedir. Mor grup bakterileri ise birbirleriyle yakın ilişkide olmalarına rağmen diğer grup bakteriler ile yakın ilişkide değildirler. Gruplar arası bu farklı ilişkiler, bakterilerin birbirleri ile antagonist ilişkide olmalarına ya da bir grup için uygun olan çevre şartlarının diğer grup için uygun olmamasına bağlanabilir (91).

Tek bir bakteri türü periodontal hastalığın etyolojik etkeni olarak kabul edilemez. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi için mikroorganizmaların biyofilm içinde kompleksler halinde bulunmaları gerekmektedir. Bu komplekslerde yer alan mikroorganizmaların virülans faktörlerinin hastalığı nasıl oluşturduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Kırmızı ve turuncu kompleks bakterilerin klinik parametreler ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bakterilerin sayıca fazla bulunduğu bölgelerde cep derinliğinde artış gösterilmiştir. Kırmızı kompleks bakterilerin birlikte bulunduğu bölgeler en derin cep derinliğine sahip ve sondalamada kanamanın en fazla görüldüğü bölgelerdir (288). Bununla birlikte biyofilm içinde yer alan mikroorganizmaların çevresel faktörler ve konak doku cevabını değiştirerek periodontal doku yıkıma yol açma mekanizmasının anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

A. actinomycetemcomitans'ın AgP gibi şiddetli periodontal hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (32, 209, 314). Kronik ve Y-AgP'li bireyler ile kıyaslandığında L-AgP'li bireylerde *A. actinomycetemcomitans*'ın daha fazla bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (205, 283, 305, 348). Yapılan çalışmalarda periodontitisin yaygın agresif ve kronik formları arasında mikrobiyolojik açıdan büyük bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (197, 344). Kırmızı kompleks bakterilerin Y-AgP'de sağlıklı bireylere

göre daha yüksek sayılarda bulunduğu ve klinik parametreler ile yakında ilişkili olduğu bilinmektedir (197, 249, 344). Kırmızı kompleks bakteriler özellikle 6 mm'den derin periodontal ceplerde daha fazla sayıda bulunmaktadır (4). Turuncu kompleks bakterilerden *P. intermedia* (66), *P. nigrescens* (344), *P. micra* (77) ve *C. rectus* (77). Y-AgP'li bireylerde daha yüksek sayılarda bulunmuştur.

2.4. Patogenez

Periodontal sağlıktan hastalığa geçişte periodontal dokuların histolojik özellikleri, hücresel aktiviteleri ve moleküler değişiklikleri farklılık gösterir (147). Diş yüzeyinde mikrobiyal dental plak birikimini takiben dişeti ve bağ dokusunda değişiklikler meydana gelir. Gingivitisin gelişimi ve gingivitisin kronik periodontitise dönüşümü histopatolojik özelliklerine göre farklılık gösteren ve birbirini izleyen 4 safhada gerçekleşir (220). Bu safhalardan başlangıç, erken ve yerleşik lezyon gingivitisin gelişimi sırasındaki safhaları gösterirken; ilerlemiş lezyon gingivitisin periodontitise dönüştüğünün işareti olarak kabul edilir.

Diş yüzeyini kaplayan pelikül tabakasına ilk olarak *Streptococcus* ve *Actinomyces* türleri kolonize olur. 24 saat içinde bağlantı epiteline komşu alanda akut enflamatuvar yanıt ile karakterize değişiklikler gözlenmeye başlar (16, 166, 216). Birkaç gün içerisinde gram negatif bakteri türleri gram pozitif bakterilere tutunarak dental plağı oluşturur. Lökositler dişeti oluşuna ve bağlantı epiteline doğru göç ederler (220, 230). Bu safhada nötrofiller asıl hücrelerdir. Bağ dokusu ve bağlantı epitelinde az sayıda makrofaj ve lenfositler de gözlenebilir (220). Enflamasyonun henüz klinik belirtilerinin olmadığı bu safhada bakteri ve ürünleri kollagen yıkımına neden olur. Vasküler yapıda artış görülür. Başlangıç lezyonu olarak anılan bu safhada dişeti klinik olarak sağlıklıdır ve bu durum fizyolojik bir durum olarak kabul

edilir. Başlangıç lezyonu geçici olabilir ve plağın uzaklaştırılmasından sonra hızla geri döner.

Dişeti kenarına komşu diş üzerinde mikrobiyal dental plak birikmeye devam eder ve dişeti ile temasını sürdürürse yaklaşık 1 hafta sonra erken lezyon gelişir (230). Mikrobiyal dental plağın yapısı ve kişinin sistemik özelliklerine bağlı olarak oluşum süresi kişiler arasında farklılık gösterir. Bu lezyon akut ve kronik enflamatuvar olayların varlığı ile karakterizedir. Bağlantı epitelinin altındaki damarlar dilatedir ve bu bölgedeki damarların sayısı artmıştır. Bağlantı epitelinde nötrofillerin varlığı, akut enflamatuvar cevabın sürdüğünü gösterir. Bu fazda lenfositler ve nötrofiller enflamatuvar hücrelerin çoğunluğunu oluşturur, çok az sayıda plazma hücresi de bulunmaktadır (219, 220, 267). Lenfositler, erken lezyonun da karakteristik hücrelerdir. Bağ dokusunda kollagen yıkım alanı artar. Enflame bölgenin yakınındaki fibroblastlarda ve bağlantı epiteline komşu bölgelerde değişiklikler gözlenir. Erken lezyon safhasındaki enflamatuvar değişiklikler klinik olarak saptanabilir. Bu fazda bağlantı epiteli ve sulkuler epitelin bazal hücreleri proliferasyon olarak dental plağa karşı doğal bir bariyer oluştururlar (178). İnsanda erken lezyonun süresi belirlenememiştir. Çok uzun süre kalabilir. Yerleşik lezyona geçişteki süresel farklılıklar kişilerin periodontal hastalığa yatkınlıklarının farklı olmasından kaynaklanır.

Dişeti kenarına komşu diş üzerinde plak birikimine izin verildikten birkaç hafta sonra yerleşik gingivitis olarak da anılan “yerleşik lezyon” oluşur (347). Geri dönebilme özelliği olan bu fazda bağ dokusunda enflamatuvar hücre birikimi çoğalır. Dişeti oluşu ve bağ dokusuna lökosit göçü artar. (221). Dişeti bağ dokusundaki enflamatuvar yanıtın hücresel özellikleri değişir. Erken lezyonda lenfositler çoğunlukta iken yerleşik lezyonda plazma hücreleri hakimdir (219, 279). Damarlar

çevresinde ve bağ dokunun kuronal bölümünde olgun plazma hücreleri görülür. Plazma hücrelerinin çoğunlukta olduğu bir lezyonun oluşabilmesi için, plak birikimini takiben 3-4 haftanın geçmesine gerek olduğunu bilinmektedir. Bağ dokusundaki enflamatuvar hücre infiltrasyonunu takip eden kollagen yıkım lateral ve apikal yönde ilerler. Ülsere bağlantı epitelinin diş ile bağlantısı kaybolur ve cep oluşur. Bağlantı epitelinin büyük kısmı cep epiteline dönüşür. Derinleşen cebin içi cep epiteli tarafından örtülür. Bağlantı epiteli ve cep epitelinde çok sayıda nötrofil vardır. Cebin içindeki nötrofil birikimi, mikrobiyal girişe bariyer oluşturur. Cep duvarında makrofajlar da bulunmaktadır. Cebin içine ve ya dişeti kenarına temasta kanama olur. Bakteriyel plak antijenleri enflame cep epitelinden kolayca penetre olabilir ve hücrel yanıtı başlatır. Böylece gingivisteki doku hasarı, bakteri antijenlerine karşı hücrel cevap nedeniyle de oluşur. Plak birikiminin miktarı, mikroorganizmaların tipi (virülansı) ve konağın immün durumu gibi faktörler dişetindeki enflamatuvar reaksiyonun şiddetini etkiler. Periodontitise geçiş olmaksızın, bu safhadaki dişeti enflamasyonu klinik ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımı olmaksızın uzun yıllar kalabilir (220). Bazı bireylerde ve bazı bölgelerde ise ilerleyerek periodontitise dönüşebilir (221).

İlerlemiş lezyonda kök yüzeyine olan bağ dokusu ataşmanının yıkımı ve bağlantı epitelinin apikale hareketi söz konusudur (173). Periodontal cep oluşumu ve epitelin serbest yüzeyinin genişlemesi bakteri retansiyonunu daha da artırır ve anaerob bakterilerin kolonizasyonu için uygun ortam yaratır (83). Cep epitelinin yapısı bakteri ve bakteri ürünlerinin bağ dokusuna girişini kolaylaştırır. İlerlemiş lezyonda dişeti kollageninde değişiklikler ortaya çıkar. Cep epitelinin altındaki bağ dokusunda nötrofil, makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri yer alır. Enflamatuvar

hücreler, cep epitelinde osteoklastik rezorpsiyonun var olduğu alveol kemiğine kadar uzanır.

Agresif periodontitisin histopatolojik özellikleri kronik periodontitisinkine benzer özelliklere sahip olmasına karşın agresif periodontitisin histopatolojisi ve hastalığın ilerleyişi kronik periodontitis kadar anlaşılabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda incelenilen biyopsilerin farklı zamanlarda alınmış olması, hastalığın özellikle başlangıç aşamasının anlaşılabilmesini kısıtlamaktadır (159, 254). Ayrıca agresif periodontitisin başlangıç zamanı tam olarak anlaşılmadığı için teşhis ve tedaviden hemen önce alınmış olan biyopsi örneği de hastalığın başlangıç dönemini yansıtmıyor olabilir. Agresif periodontitisin başlangıç dönemini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır (138, 159).

Agresif periodontitisli hastaların biyopsi örneklerinde fagositik makrofaj sayıları aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (295). L-AgP'li hastalarda başlangıç tedavisi öncesi ve sonrası alınan biyopsilerde plazma hücrelerinin hakim olduğu enflamatuvar infiltratın varlığı gösterilmiştir (126, 165, 332). Bu durum yaygın agresif periodontitisli hastalarda da benzer bulunmuştur (140, 165).

Agresif periodontitiste ilerlemiş lezyon bağ dokusunda plazma hücrelerinin hakim olduğu enflamatuvar infiltrat ile cep epiteline doğru göç ederek dişeti ile dental plak arasında bir tabaka oluşturan nötrofillerin varlığı ile karakterizedir. Bu tablo kronik periodontitisin histopatolojisi ile benzer olmasına karşın kronik ve agresif periodontitis birbirinden farklı hastalıklardır (285).

Konak savunma elemanları ve etkin olduğu düşünülen periodontopatojen mikroorganizmalar arasındaki mücadele dişeti oluşu içerisinde başlar. Periodontal dokuların korunması için bağlantı ve dişeti oluşu epiteli, bakteri ve bakteri

ürünlerinin dokuya invazyonunu engelleyebilecek bir bariyer oluşturur (72). Konak-mikroorganizma etkileşimi sırasında dişeti oluğu sıvısı bölgeyi sürekli olarak yıkayarak gerekli savunma elemanlarını sağlar (13). Konak ve mikrobiyal faktörler arasındaki mücadele konak aleyhine sonuçlandığında mikroorganizmalar ve ürünleri önce epiteli ardından da epitelin altında yer alan bağ dokusunu etkilemeye ve böylece yumuşak doku içerisinde ilerlemeye başlar. Bu aşamada epitel bağ dokusuna, savunma elemanlarının damar dışına çıkması ve bağ dokusu ve epiteli geçerek dişeti oluğu ve ya periodontal cebe göç etmesi için gereken sinyalleri gönderir. Enflamasyonun devam etmesiyle periodontal ligament, alveol kemik ve sement de etkilenmeye başlar (13, 72).

Periodontal dokularda bakteri enzimleri doğrudan periodontal dokuların yıkımına yol açarak periodontal hastalığın oluşmasına sebep olur. Aynı zamanda bakteriler konak savunma hücrelerinin de harekete geçmesini sağlayarak dolaylı yolla doku yıkımını hızlandırır. Doğumla beraber var olan doğal bağışıklık sistemi enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluşturur (36, 170). Bu bağışıklık sistem hücrelerinin görevi periodonsiyumu patojenlerin invazyonuna karşı korumak, hemostazı sağlamak ve doku bütünlüğünü korumaktır. Doğal bağışıklık sisteminin en önemli avantajı hızlı oluşudur, ancak patojene özgü değildir ve periodontal dokularda zarara neden olabilir. Kazanılmış immün cevap ise, patojenlere karşı özelleşmiştir. Konak savunması, organizmayı tehdit ya da işgal eden faktörlere karşı canlılık verdiği yanıtıdır. Periodonsiyumun konak savunması, bakteri kaynaklı enflamasyona karşı periodontal dokuların savunma mekanizmasıdır (131). Konağa saldıran periodontal patojenler, sürekli bir immün yanıt ile karşılık bulur. Akut ve kronik enflamatuvar reaksiyonlarda ortaya çıkan olayları aktive olan yerleşik gingival hücreler, lökositler, kan plazmasında bulunan kompleman ve kinin sistemleri

tarafından üretilen mediyatörler başlatır, sürükler ve düzenler (285). Konağın başlattığı akut ve kronik enflamatuvar cevap enfeksiyonu kontrol altına alırsa, enflamatuvar olay sonlanır ve zararı tamir edilir. Eğer enfeksiyon kontrol altına alınamaz ve sınırlanamaz ise, daha fazla periodontal yıkım ortaya çıkar ve konak daha etkili olan adaptif immün cevabı başlatır. Diğer bir deyişle doğal immün cevabın faaliyetine rağmen enfeksiyonun kalması adaptif immün cevabın uyarılmasına yol açar.

Konak cevabı esnasında, konak savunma hücrelerinden kaynaklanan sitokinler, prostanooidler, matriks metalloproteinazlar ve diğer moleküller ortama salınır (232). Ortamda bulunan fibroblastlar ve osteoblastlar başta olmak üzere tüm konak savunma hücreleri, periodontal dokuların savunulmasından ve bütünlüğünün korunmasından sorumludurlar. Bakteriler savunma sistemini aktive ederek bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlar. Bu da dolaylı olarak bağ dokusu ve kemikte yıkıma sebep olur, konak doku verdiği enflamatuvar yanıt ile birlikte yavaşça kendisine de zarar verir. Pek çok vakada tek başına bakterinin varlığı periodontal yıkım ile sonuçlanmaz. Bakteriler hastalığı başlatmak için gerekli olsa da; plak miktarı ve var olan bakteri türü her zaman hastalığın şiddetiyle orantılı değildir. Kişilerin periodontitis geliştirmelerine sebep olan konak cevabı bireyseldir. Pek çok birey bu hastalığa karşı direnç göstererek periodontitis geliştirmeyebilir (159, 212).

Patojen bakterilere karşı oluşan konak cevap sonucu, periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan enflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin salımı gerçekleşir (213). Periodontitisteki ekstraselüler matriks ve alveol kemik yıkımının büyük bir kısmı konak kökenli enzimler, sitokinler ve diğer mediyatörlerin etkisi sonucu meydana gelir (151).

Agresif periodontitiste doku yıkımı sadece mikroorganizmaların varlığı ile ilişkili değildir. Yıkım şiddeti kişiden kişiye ve kişinin patojene verdiği yanıtı göre değişir (192). Nötrofiller bakterilere karşı ilk konak yanıtını verdikleri için bağışıklık sisteminin en önemli parçalarından biridir. Agresif periodontitisin patogenezinine ilişkin yapılan ilk çalışmalar nötrofil fonksiyonunda kalıtsal ya da çevresel faktörlere bağlı bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur (42, 45). Önceleri hakim olan görüş bozuk nötrofil fonksiyonları ve konak cevabında görev alan diğer hücrelerin fonksiyonlarındaki bozuklukların hastalığın agresif karakterinden sorumlu oluşu ile ilişkilendirilmişti. Ancak, yakın zamanda, hiperaktif nötrofillerin varlığının gösterilmesi agresif periodontitiste ve diğer enflamatuvar hastalıklarda (örneğin Diabetes mellitus) nötrofillerin rolüne ve hücrel immün cevapta görev alan sitokinlerin yıkıcı rolüne yeni bir bakış açısı getirmiştir (96, 132). Bu yeni bakış açısı agresif periodontitisin patogenezinde genel olarak enflamasyonun yıkıcı yönünü ve özellikle nötrofil aracılı doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonun rolünü ön plana çıkarmaktadır.

Agresif periodontitisli bireylerde görülen nötrofillerin kemotaksi defekti kemotaktik uyarılara karşı yüzey reseptörlerindeki bozukluklarla ilişkilidir. Yüzey reseptörlerindeki bozukluklarının; nötrofil hücre membranlarında reseptör sayılarının azalmasına, kemotaktik cevabı arttıran *f-Met-Leu-Phe* membran reseptörünün kendisinde ya da GP (glikoprotein) 110 veya CD38 gibi ko-reseptörlerinde kalıtsal ya da kazanılmış bozukluklara bağlı olabildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar agresif periodontitisli bireylerde hastalığın şiddeti ile nötrofil kemotaksisi arasında bir bağlantı kuramazken (39, 135, 136), diğer çalışmalar agresif periodontitisli bireylerde nötrofil kemotaksisin arttığı göstermiştir (45, 130). Bu nedenle, agresif periodontitiste gözlenen hızlı yıkımın nedeni tamamen kemotaksiste gözlenen

bozukluklara bağlanamaz. Kemotaksi bozuklukları yanı sıra önceki çalışmalar lokalize ve agresif periodontitiste fagositozda ve bakterilerin öldürülmesinde de bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur. Nötrofil fonksiyonunu inceleyen çalışmalarda nötrofillerin damar endoteline adezyonu ile ilgili de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (132).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, agresif periodontitisli bireylerde var olan hiperaktif nötrofillerin periodontitisin agresif formundaki aşırı doku yıkımından sorumlu olabileceğini göstermiştir (130). Hiperaktif nötrofilde adezyon, enzim salgılanması ve en önemlisi oksidatif patlama artmıştır. Nötrofil aktivitesindeki bu artışa ilişkin ilk bulgular kemotaktik reseptörlerdeki defektleri inceleyen çalışmalardan elde edilmiştir. Araştırmacılar *f-Met-Leu-Phe* reseptörleri bozulmuş olsa da integrine bağlı hücre adezyonunun agresif periodontitisli hastalarda arttığını göstermişlerdir (120). Nötrofilin azurofil granüllerindeki beta-glukuronidazın ve nötrofil proteazlarının aktivasyonunda proteazların doku ve serum inhibitörlerinin inaktivasyonunda sorumlu myeloperoksidazın agresif periodontitiste arttığı gösterilmiştir.

Kronik periodontitisli bireylere kıyasla agresif periodontitisli bireylerde görülen nötrofil fonksiyonundaki değişikliklerin, nötrofil fonksiyonundaki bir defektten mi kaynaklandığı, hiperaktiviteyemi bağlı olduğu yoksa mikrobiyal etkene karşı oluşan enflamatuvar yanıtı bağlı olarak sonradan mı kazanıldığı hala tartışma konusudur. Ayrıca, nötrofilin periodontal dokulardaki doğal bağışık sistemin yalnızca bir komponenti olduğu unutulmamalıdır. Doğal immünitinin diğer komponentlerinin, kazanılmış immünitede rol oynayan diğer tüm sitokin ve kemokin gibi komponentlerin agresif periodontitisin patogenezinde rol oynamaktadır (285).

İnterlökin (IL) 1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonistinden (IL-1Ra) oluşan IL-1 ailesi enflamasyon, immün cevap ve doku yıkımının anahtar mediyatörleridir (87). IL-1, mononükleer fagositler, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilir (64, 341). IL-1 β periodontal dokularda en fazla bulunan üyesidir (24, 318). IL-1 β , keratinositlerden tip V kollagen salgılanmasını ve lökositlerin damar endotel hücrelerine tutunmasını sağlar. Osteoklastları etkileyerek kemik rezorpsiyonuna sebep olur. Ayrıca IL-1 β fibroblastlardan matris metalloproteinaz (MMP) kollagenaz, jelatinaz ve matris metalloproteinazların doku inhibitörünü salgılanmasını sağlayarak yumuşak dokunun yıkımına sebep olur (190). Bu aktiviteler IL-1 β 'nın periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Pek çok çalışmada DOS'ta IL-1 β seviyelerinin hastalıklı bölgelerde arttığı (117, 185, 341) ve periodontal tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir (87, 117, 185). Sağlıklı bölgelerde ise IL-1 β 'ya rastlanmamıştır (116, 299) Bazı çalışmalar DOS'da bulunan IL-1 β seviyeler ile klinik parametreler arasında bir ilişki olabileceğini gösterirken (87, 297, 312), bazı çalışmalar IL-1 β ile klinik parametreler arasında böyle bir ilişki belirlememiştir (87, 175, 185, 341). Klinik parametreler ile IL-1 β arasında ilişki bulunmamış olması sondalanan cep derinliği varlığının hastalığın o anki aktif olma durumunu değil o zamana kadar oluşan periodontal kaybı gösteriyor olmasına bağlanmıştır (185). Yapılan çalışmalarda IL-1 β oranları çok değişik değerlerde bulunmuştur. IL-1 β 'nın pek çok farklı hücreden salgılanıyor olmasının bunun bir nedeni olabileceği savunulmuştur (341).

IL-1 β 'nın periodontal hastalığın tanısında kullanılabilecek bir markır olup olmadığı üzerine pek çok araştırma yapılmış ancak kesin bir yargıya varılamamıştır. Bazı çalışmalar DOS'ta IL-1 β seviyelerinin hastalığın aktif ya da pasif dönemlerin

tespitinde kullanılabilir bir markır olabileceğini göstermişlerdir (299, 312). Buna karşın bazı araştırmacılar her ırkta IL-1 genotipinin periodontitis için belirleyici bir sitokin olup olmadığının farklılık gösterdiği ve beyaz ırkta kronik periodontitis için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtın yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır (87). Ayrıca araştırmacılar, IL-1 genotipin AgP için erken dönem teşhis için kullanılabilir bir markır olmadığını ve IL-1 genotipinin periodontal tedaviye yanıtı etkilemediğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda (26, 249, 306) Y-AgP'li hastalarda IL-1 β oranları sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Toker ve arkadaşları (312) AgP'li hastalarda periodontal tedavi sonrasında sığ ceplere göre derin ceplerde IL-1 β seviyelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığını göstermişlerdir. Farklı ırklarda periodontitis görülme sıklığının farklı seviyelerde olduğu bilgisinden yola çıkarak IL-1 genotipinin periodontitisin belirlenmesine kullanılabilir bir markır olmadığı sonucuna varmışlardır (87, 297).

İnterlökin 6 (IL-6) B lenfositleri, monosit ve makrofajlar, keratinositler, endotel hücreler, fibroblastlar ve yağ hücreleri tarafından salgılanır (323). Sağlıklı durumda normal fonksiyondaki hücreler tarafından kendiliğinden salgılanmaz (154). IL-6'nın salgılanabilmesi için bakteri lipopolisakkariti ya da IL-1 β ; TNF- α gibi sitokinler tarafından uyarılması gerekmektedir. IL-6, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesinde, T hücre proliferasyonunda, akut faz proteinlerin sentezinde rol oynar, glikoz metabolizmasını etkiler (155). IL-6'nın IL-1 β ile sinerji yaparak osteoblastlardan DNA sentezini arttırıp, protein sentezini engelleyerek kemik rezorpsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (155). Romatoid artrit, sedef hastalığı ve organ naklinin başarılı olmadığı olgularda serumda IL-6'nın seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (122). Periodontitisli hastalarda IL-6 seviyelerinin

hastalığın şiddeti ile birlikte arttığı (26, 78, 160, 217) ve periodontal tedavi sonrasında IL-6 seviyelerinin DOS'ta düştüğü gösterilmiştir (70, 95). Tip II diabet hastalarında IL-6'nın klinik parametrelerle orantılı olmadığı ancak enflamasyonun olduğu ve periodontal yıkımın gözlemlendiği bölgelerde seviyesinin arttığı bulunmuştur (155). Tüm bu bilgiler ışığında IL-6'nın periodontal doku yıkımı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak IL-6'nın anti-enflamatuvar bir sitokin gibi davrandığına dair çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalar periodontal hastalığın aktif ya da pasif olduğu bölgelerde IL-6 seviyeleri arasında bir farka rastlamamıştır (244). Becerik ve arkadaşları (26) AgP'li bireylerde yaptıkları çalışmada IL-6 seviyelerini tedavi öncesinde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulmuşlar ve IL-6'nın periodontal hastalıklarda güvenilir bir biyomarkır olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır. Buna karşın Liu ve arkadaşlarının (175) AgP'li hastalarda yaptıkları çalışmada DOS IL-6 konsantrasyonlarının cep derinliği ve sondalamada kanama ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Olivera ve arkadaşlarının (217) AgP'li hastalarda yaptıkları çalışmada ise IL-6 seviyelerinin periodontal tedavi sonrası arttığı gösterilmiştir.

Klasterin; apolipoprotein J olarak da bilinen bir glikoproteindir. Testis, beyin, adrenal medulla, karaciğer, epitel hücreler, hipofiz bezi ve over olmak üzere hemen tüm dokulardan salgılanabilir (48, 104, 253). Plazma, süt, üre, serebrospinal sıvı ve sperm gibi fizyolojik sıvılarda fazla miktarda bulunur. Klasterin insanda ilk kez 1989'da "kompleman lizis inhibitörü" olarak bulunmuştur (10, 56). İnsan homolog klasterini 449 aminoasitten oluşur ve yaklaşık 80 kDa molekül ağırlığındadır (127, 253). Bu molekül, hücreleri bir araya topladığı gösterildiği için "klasterin" olarak adlandırılmıştır (28, 74). Kompleman sistem ve apoptozis inhibisyonunda, yağ moleküllerinin taşınmasında, doku remodelasyonunda, sperm olgunlaşmasında,

hücre-hücre ve hücre-yüzey ilişkilerinde görev aldığı gösterilmiştir (73, 253). Klasterin leptin için bağlayıcı bir faktördür, bu da klasterinin hormon aktivasyonu için fizyolojik bir düzenleyici olduğunu gösterir (21). Böbrek hastalıkları, Alzheimer ve epilepsi gibi nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, diyabet ve kanser gibi pek çok hastalık ile ilişkisi incelenmiştir (73, 253).

Klasterin molekülünün kendisinin ortamda bulunmasının ya da TNF- α salgısını arttırmasının makrofaj kemotaksisi ve makrofajlardan MMP-9 salınımına neden olduğu ve bunun da enflamasyonu arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (274). Klasterin salgılanmasının glikoz stimülasyonunu arttırdığı da bildirilmiştir (134). Klasterinin membran tipi matriks metalloproteinaz molekülünü etkisiz hale getirerek nötrofil fonksiyonunu düzenlediği böylece konak dokunun daha ileri yıkıma uğramasını engelleyebildiği gösterilmiştir (186). Klasterin geni bulunmayan hücrelerin apoptoza uğradığı ve apoptozun indüksiyonundan sonra geride kalan ve morfolojik olarak normal kabul edilen hücrelerde klasterin geninin bulunduğu gösterilmiştir. Bu da klasterin molekülünün apoptoz esnasında hücrelerin hayatta kalmasıyla ilişkili olduğunu düşündürür. (73). Klasterin, hücre ve dokuları membran atak kompleksinin (MAC) etkilerinden koruyup kompleman sistemini inhibe ederek küçük çaplı enflamasyon ile başa çıkabilir (73, 253). Klasterin bulunmayan farelerde enflamasyonun daha şiddetli seyrettiği gösterilerek klasterin varlığının enflamasyonu baskılayabileceği ileri sürülmüştür (189). DOS'da klasterin varlığı ilk olarak Baliban ve arkadaşlarının (22) sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada sadece sağlıklı bireylerin DOS'unda klasterine rastlamışlardır. Yaygın agresif periodontitisli bireylerde DOS klasterin seviyelerine ilişkin bilgi yoktur. Klasterindeki azalma dokudaki enflamatuvar yanıtın şiddetinin artmasına neden olabilir.

Sistatin c, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında glikolize olmayan polipeptid yapıda bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Salınımı dokuya özgün değildir. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sürekli üretilir (210). İnsanda incelenebilen tüm biyolojik sıvılarda bulunduğu gözlenmiştir (1). Sistatin c hem sağlıklı hem de hastalıklı bireylerde böbrek fonksiyon markırı olarak kabul edilir. Ateroskleroz, hipertansiyon, tümör, tiroid disfonksiyonu ve Alzheimer gibi kronik enflamasyonla ilişkili pek çok hastalıkta varlığı gösterilmiştir (152, 163, 303). Sistein proteinazlar; sağlıklı dokulara penetre olabilen, enflamasyon süreci boyunca yapısal proteinlerin ve kemik yapısının çözünmesine sebep olarak doku yıkımına neden olan (59, 60, 71, 281) ve nötrofil kemotaksisini arttıran moleküllerdir (280). Bu proteinazların DOS'ta bulunmasının periodontal hastalığın şiddetini arttırdığı ve periodontal yıkım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144, 145, 156). Periodontitisin yıkım süreci lizozomal sistein proteinaz ve katepsin gibi yıkıcı enzimler ile bunların inhibitörleri olan sisteinler arasındaki dengenin değişimine bağlıdır (271). Sistatin c bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Enflamasyon varlığında hücre ve dokular için koruyucu rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (271, 318). Sistatin c'nin daha ileri periodontal yıkımı engellemek için periodontal hastalığın şiddeti ile birlikte arttığı ve kemiğin metabolik homeostazına bağlı olarak tedaviden sonra azaldığı gösterilmiştir (271). Sistatin c kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynayan katepsin k'yi baskılar (266) ve pre-osteoklast farklılaşmasını geç fazda engelleyerek osteoklast oluşumunu azaltır (33). DOS 'ta artmış sistatin c seviyeleri osteoklastik aktivitenin arttığını gösterir. Bu durumda sistatin c salınımı artarak enflamasyon dengelenmeye çalışılır (271). Araştırmacılar, derin ceplerde ve iltihaplı bölgelerde sistatin c seviyelerinin azaldığını (86, 280, 318), sistatin c'nin dişetinde azalmasıyla birlikte katepsin k ve l aktivitesinin arttığını, buna bağlı olarak matrix proteinlerinin çözünerek cep

oluşumuna sebep olduğunu bildirilmişlerdir (280). Düşük sistatin c seviyelerinin daha yüksek sistein proteinaz aktivitesine uygun ortam oluşturarak periodontal hastalığı şiddetlendirdiğini savunmuşlardır (318). Tedavi edilmemiş ileri periodontal hastalığa sahip bireylerde *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'nın sistatin c'nin etkinliğini engelleyebilecek enzimler salgıladığı ancak *A.actinomycescomitans*'ın varlığında bu enzimlerin salgılanmadığı gösterilmiştir (327). Bu bakteriler tarafından üretilen sistein proteinazların sistatin c tarafından yok edilemediği hatta bu enzimlerin sistatin c'nin N-terminal bölümdeki bağlantılarını bozarak etkinliğini azalttığını bildirilmiştir (1). Periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre daha yüksek oranda sistatin c bulan ve periodontal tedavi ile birlikte bu oranın düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (109, 110, 271). Araştırmacılar, lokal periodontal dokularda sistatin c'nin koruyucu rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. AgP'li bireylerde sistatin c seviyelerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Osteokalsin 49 aminoasitten oluşan ve 5,4 kDa molekül ağırlığına sahip kemiğin kalsiyum bağlayan bir proteindir. Mineralize dokuların en bol bulunan kollagen olmayan proteindir ve total kemik matriks proteinlerinin %1-2 sini oluşturur (161). Osteokalsin başlıca osteoblastlar (256, 311) ve periodontal ligament hücreleri tarafından üretilir. Osteokalsin, osteoklast öncü hücrelerinin dışında periferik kan monositleri için de kemoatraktan aktivite gösterir ve lökosit elastazlarının baskılanmasına yol açar (105, 206). Serumda bulunan osteokalsin miktarı kemik yapım ve yıkımı dengede iken kemik oluşum döngüsünün, dengede değilken kemik yapım ya da yıkımının önemli bir işaretleyicisi olarak kabul edilir (293). Paget hastalığı, hiperparatiroidizm ve osteoporöz gibi metabolik kemik hastalıkları ile tedavi görmemiş menopoz sonrası kadınlarda spontan kemik kayıplarının tespitinde önemli bir klinik belirleyici olarak kullanılmaktadır (61).

Alveol kemik kaybı ile karakterize periodontitis DOS osteokalsin seviyeleri hem kemik yapımına hem de kemik yıkımına bağlı olabilir (161). Sistemik ve lokal osteokalsin değerlerinin periodontal tedaviden sonra değişmediği de gösterilmiştir (161, 175). Yapılan çalışmalarda, periodontitisli bireylerin periodontal sağlıklı bireylerden daha düşük serum osteokalsin seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir. Araştırmacılar, düşük serum osteokalsin seviyesinin daha az osteoblastik aktivite ve daha az kemik yapımı anlamına geldiğini ileri sürmüşlerdir (153, 272). Ancak, osteokalsinin serumdaki seviyesi, iskelet sistemindeki tüm kemiklerin yapım ve yıkımını yansıttığı için periodontal hastalık esnasında lokal olarak açığa çıkan osteokalsin hakkında doğru bilgi vermeyebilir. Alveol kemikte yeni sentezlenmiş olan osteokalsinin DOS'ta büyük oranda bozulmamış bir molekül olarak bulunduğu ve lokal duruma ilişkin bilgi verdiği ileri sürülmüştür (161). Nitekim yapılan çalışmalar periodontal hastalıklı bireylerin DOS'unda artmış osteokalsin seviyelerinin dişeti iltihabı, periodontitis hikayesi, bazı periodontal patojenler ve kollagenaz aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirmiştir (145, 161).

2.5. Tanı Yöntemleri

Periodontal hastalıkların teşhisinde klinik muayene esastır. Klinik muayenede dişetinde enflamasyon bulguları, çekilme miktarı, sondalanan cep derinliği ölçümü, sondlamada kanama varlığı, diş mobilitesi, mikrobiyal dental plak ve dıştaşı miktarı değerlendirilir (13). Bu ölçümler ucuz, hızlı ve klinik durum hakkında kısa sürede bir ön sonuca ulaşılmasını sağlar. Ek bir cihaz veya teknolojiye ihtiyaç duyulmaz. Hastalığın etkeni, ilerlemesi ve tedaviye vereceği yanıt konusunda ayrıntılı bilgi sağlayamazlar. Bakteri türlerinin ayırt edilmesi, konak yanıtının işleyişi hakkında bilgilere ulaşılabilmesi için ileri tanı tekniklerine ihtiyaç vardır.

Hastalık ve sağlık ile ilgili olan periodontal patojenlerin saptanabilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Subgingival biyofilm kompozisyonunu inceleyen ilk çalışmalarda ışık mikroskobu kullanılmıştır. Oldukça hızlı bir yöntem olmasına karşın sınırlı sayıda mikroorganizma türü tanımlayabilmiştir (15). Elektron mikroskobunun bulunmasıyla biyofilm örnekleri daha iyi bir çözünürlükle incelenmeye başlanmıştır. Mikroskobik tekniklerin en önemli avantajı mikroorganizmaların konumsal durumlarını gösterebilmesidir. En önemli dezavantajları ise yavaş olmaları, spesifik olmamaları, laboratuvara bağımlı olmaları ve az sayıda örneğin incelenmesine olanak sağlamalarıdır.

Periodontal mikrobiyoloji hakkındaki spesifik bilgilerinin elde edilmesinde kültür yöntemi temel tekniktir. Ancak kültür yöntemi zaman alıcı, laboratuvar ortamı gerektiren, pahalı ve az sayıda örneğin incelenebildiği bir yöntemdir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) subgingival plak örneklerindeki bakteri türlerinin tanımlanması için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (15, 164, 177, 188). Uygun malzemeler kullanıldığında bu yöntem hızlı ve basittir. Ayrıca analiz edilmesi istenilen bakteri türünün az sayıda olan hücrelerini bile tanımlayabilmektedir. Son dönemlere değin mikroorganizmaların sayısı hakkında kantitatif bilgi verememesi bu yöntemin bir dezavantajı olarak kabul edilmiştir (133, 181). PCR yöntemi incelenen örnekte mikroorganizma türünün varlığını ya da yokluğunu gösterebilmekte ve bazı durumlarda bu bilgi yeterli olmaktadır. Bu yöntem ile çok sayıda örnekte çok sayıda türün incelenmesi zor ve pahalıdır. PCR yöntemini bir modifikasyonu olan gerçek zamanlı ve kantitatif PCR yöntemi biyofilm örneklerinin kompozisyonunu inceleyebilir (131, 181). Bu yöntem hassas ve spesifiktir. Ayrıca incelenen türün sayısını verebilmektedir. Ancak klasik PCR yönteminde olduğu gibi çok sayıda

örnekte çok sayıda bakteri türünün incelenememesi bu yöntemin en önemli dezavantajıdır.

DNA problemlerinin kullanılması dental plakta bakteri türlerinin tanımlanması ve sayılabilmesi için geliştirilen bir diğer yöntemdir. Bu yöntemde oligonükleotid problemler bakteri türlerinin DNA'larının incelenebilmesi için kullanılır. Bu problemler yüksek derecede özelleşmişlerdir ve diğer türlerin problemleri ile çapraz kontaminasyona girme olasılıkları düşüktür. Bu problemler bir organizmanın sınırlı bir bölgesini hedef aldıkları için periodontal bakterilerin tanımlanmasında kullanılmışlardır (198, 199, 204). Oligonükleotid problemlerin hassaslığı az sayıda bulunan bakterilerin tanımlanmasında tüm gen problemlerine göre daha azdır. Ancak oligonükleotid problemler hücrelerinde 16S rRNA gibi çok sayıda kopyaları olan hedeflere yönelmekte daha hassastırlar. Subgingival plak kompozisyonlarını değerlendirmek için tüm gen DNA problemlerinin kullanımı çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir (226, 227, 228, 343, 344). Tüm gen problemleri bakteri türlerinin tüm gen haritasını hedef olarak aldığı için oldukça hassas bir tekniktir. Bu problemlerin kullanımı ile ilgili önemli bir dezavantaj birbirleriyle yakın ilişkide olan bakteri türlerinin çapraz reaksiyon oluşturma olasılığıdır. Diğer bir dezavantajı ise tüm gen DNA problemlerinin bakteri türünün tüm suşlarını tanımlamakta yeterli olmaması ve belirleyebileceği hücre sayısının hassasiyetinin düşük olmasıdır. DNA problemleri bakteri türlerini tanımlamakta oldukça etkindir. Ancak birden fazla hedefe karşı var olan tek prob varlığı sınırlı sayıda problemin çok sayıda örnekte kullanılabilmesine neden olur. Doğrudan ya da ters hibridizasyon yöntemi ile uygulanan *checkerboard* (dama tahtası) yöntemi çok sayıda bakteri türü için çok sayıda örneğin incelenmesini sağlayabilir. Paster ve arkadaşları (229) oligonükleotid prob yöntemini tersine *checkerboard* yöntemi ile birleştirmişlerdir. Araştırmacılar oligonükleotid problemlerin

hassaslığını biyofilm örneklerinin DNA'sının 16S rRNA'sını son primer (büyük bakteri taksonlarını ayırtırmayı sağlayan primer) ile ayırtırarak sağlamışlardır. Farklı bakteri türleri için hassas olan oligonükleotid proplar naylon membrana paralel şekilde, PCR ayırtırılması sırasında digoksjen ile işaretlenen incelenecek örnekler ise oligonükleotid prob çizgilerine dik olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu yöntem tek bir membranda 44 örnekte 28 bakteri taksonunun incelenmesine olanak sağlar (27). Bu yöntem hızlı, göreceli olarak daha ucuz ve bakteri türlerine özgüdür. Kültüre edilemeyen bakteri türlerinin de tanımlanabilmesine olanak sağlar. Doğrudan *checkerboard* DNA-DNA hibridizasyon tekniği oral mikrobiyal ekolojide çok sayıda örnek için çok sayıda bakterinin tanımlanmasına olanak sağlar. Yer değiştirme sırasında organizmaların canlılığını kaybetmesi, kültüre edilebilen ya da edilemeyen türlerin sayılarının belirlenememesi gibi kültür yönteminde görülen kısıtlamaları bu yöntemde görülmez. Bu yöntemin başka bir avantajı da dilüsyona ya da ayırtırmaya ihtiyaç duyulmadan tüm örneğin çalışılabilmesidir. Bu yöntem ile tek bir membranda 40 bakteri taksonu için 28 örneğin değerlendirilebilir ve bu membran eğer istenirse yeni 40 farklı DNA probu için tekrar kullanılabilir. Bu yöntem ile bir örnekte bir bakteri türünün 10^4 hücresi tanımlanabilir ve gerekli görülürse hibridizasyon yöntemi 10^3 sayıda hücre tanımlanmasına kadar düşürülebilir (63). En önemlisi, tüm gen DNA probları %93,5 oranında hassastır, heterojen türlerde görülme riski olan çapraz kontaminasyon ise %5 oranından daha azdır (291).

DNA-DNA *checkerboard* tekniği; 1994'te Socransky tarafından ağız içinde bulunan mikroorganizmaların seviyesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (287). Bu analiz yönteminin en büyük avantajı tek bir testte 40 kadar bakteri türünü ve çok sayıdaki plak örneklerini hızla işleyebilmesidir. Her tür için 10^3 ila 10^4 hücre tanımlayabilir. Ancak hangi mikroorganizma için uygun "prob" varsa o tür tespit

edilebilir ve çapraz reaksiyon oluşma riski vardır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için gelişmiş laboratuvar gereçlerine ve kişilere ihtiyaç duyulur (57).

2.5.1. Dişeti oluğu sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), dişeti oluğu ve bağlantı epiteli altındaki damarların geçirgenliğindeki artış sonucu oluşan enflamatuvar bir eksudadır (12, 43). İlk olarak 1960'larda periodontal dokuların enflamatuvar durumu hakkında bilgi verebileceği anlaşıldığından beri, diagnostik potansiyeli araştırılmaya devam edilmiştir (12). DOS, iltihaplı dokulardan geçerek aktif doku yıkımına ilişkin pek çok markırı da beraberinde taşır (43). İçeriğinde; serum, doku yıkım ürünleri, enflamatuvar mediyatörler ve mikrobiyal dental plağa karşı oluşan antikorlar vardır (12, 43). DOS içeriğinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi hastalığın erken dönemde tespit edilebilmesi için oldukça önemlidir. DOS'tan yararlanarak bağ dokusu yıkım ürünlerinin ve kemik metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülen birçok enzimin periodontal hastalıktaki rolü araştırılmıştır (82). DOS'tan elde edilen biyokimyasal markırlar, periodontal hastalığın aktif olduğu bölgelerin saptanmasında, önceden tahmininde ve periodontal tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde önemli yarar sağlar. Periodontal hastalıklardaki konak aktivitesinin incelenmesinde en az invazif yaklaşım DOS'taki cevabın analizidir.

Multipleks ELISA olarak da tanımlanabilecek Lumineks sistemi akışkan hücre sayımına dayalı bir analiz yöntemidir. Bu yöntem az oranda örnek kullanılarak bir tabakada 100 kadar örneğin ölçülmesini sağlar. Sistem hızlı ve ucuz olacak şekilde nükleik asit, hücre-yüzey, enzimatik ve immün analizlere olanak sağlar. Bu sistem birden fazla teknolojinin kombinasyonudur. İlk teknoloji, analizin yapılabilmesi için hem tanımlayıcı hem de katı yüzey olarak davranan 5,6 mikron büyüklüğündeki floresanla boyanmış polistiren mikrokürleridir. İkincisi akışkan sitometri temellidir,

cihazın analiz yapan parçasıdır ve lazer, optik, sıvı ve yüksek hızda dijital işaret algılayıcıları gibi tanımlayıcı parçalarıyla birleşir. Üçüncü teknoloji ise elde edilecek olan bilgiyi analiz etmeyi sağlayan yazılımıdır. Bu teknoloji son yıllarda ELISA teknolojisine alternatif oluşturacak şekilde biyolojik sıvılarda çok sayıdaki molekülün protein düzeyinde eş zamanlı olarak tayinine olanak tanır. Özellikle DOS gibi sınırlı miktarda elde edilebilen sıvılardan birden fazla ELISA yapılması ileri derecede dilüsyona bağlı olduğu için Lumineks teknolojisi giderek artan bir şekilde periodontal hastalığın patogenezinine yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır (76, 218).

2.6. Periodontal Hastalıkların Cerrahisiz Tedavisi

Periodontitisin başarılı bir şekilde tedavisi var olan mikrobiyal plağın azaltılması ve böylece yararlı türlerden oluşan yeni bir mikrofloranın oluşturulması için daha uygun bir ortamın sağlanabilmesine bağlıdır (18, 238, 307). Periodontitisin tedavisinde yaklaşım diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi ile oral hijyen (OH) eğitiminden oluşur. Bu işlem periodontal dokularda iltihaba neden olan mikroorganizma ve iritanların uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece sondalanan cep derinliği ve kanama azalır, klinik ataşman kazancı sağlanır (317). Periodontal tedavinin başarısı ve periodontal sağlığın sürdürülmesi plak kontrolüne bağlıdır. Supragingival plak kontrolü hem subgingival floradaki total bakteri sayısını hem de mikrobiyal kompozisyonu etkiler. Supragingival plak subgingival mikroorganizmalar ve komşu periodontal dokular üzerinde doğrudan etkilidir (317).

2.6.1 Klasik Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Klasik cerrahisiz periodontal tedavi 1 ya da 2 hafta aralıklarla her bir yarım çenede yapılan diş yüzeyi temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve tekrarlanan oral hijyen eğitimini içerir (47, 53). Bu yöntem ile tüm ağız cerrahisiz periodontal tedavi

4-6 haftada tamamlanır (47, 53, 150). Yapılan pek çok çalışma cerrahisiz periodontal tedaviden sonra dişeti enflamasyonunda, sondalanan cep derinliğinde ve sondlamada kanamada azalma olduğunu göstermiştir (36, 252, 322). Klasik cerrahisiz periodontal tedaviden sonra meydana gelen iyileşme ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkar ancak doku maturasyonunun tamamlanması 12 aya kadar devam edebilir (50). Tedavi tamamlandıktan sonra sondalanan cep derinliğinde meydana gelen azalma serbest dişetindeki ödemin gerilemesinden kaynaklanan çekilme ve klinik ataşman kazancının sonucudur (3, 46). Uzun bağlantı epiteli ve kollajenden zengin bağ dokusu, dişetin periodontal sondun penetrasyonuna karşı direncini artırır (171).

2.6.2 Klasik Periodontal Tedavinin Sınırlamaları ve Rekolonizasyon

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri, biyofilm içindeki bakterilerin sayısında azalmaya yol açarak, enflamasyonun çözülmesine ve konağın bakterilerle başa çıkabilmesini sağlar (90, 100, 101, 103, 108, 123). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin uzun dönem başarısı, uzaklaştırılmayan mikrobiyal virülans faktörleri ve hastanın yetersiz plak kontrolünden olumsuz etkilenebilmektedir (68, 308). Periodontal patojenlerin cerrahisiz periodontal tedavi ile tam olarak uzaklaştırılmaması rekolonizasyon hızının artmasına ve dolayısıyla hastalığın kısa sürede nüksüne yol açabilir (107, 317). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinden sonra subgingival bakteri yoğunluğu tedavi öncesindeki seviyesinin % 0,1' ine düşer. Tedaviden sonraki bir hafta içinde periodontal cepte benzer sayıda ancak daha az patojenik özelliğe sahip bakteriler yeniden kolonize olur (85, 100, 240, 329). Bu bakterilerin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, subgingival rekolonizasyonun, tedavi sonrasında periodontal cep içerisinde kalan, cep epiteline invaze olan ya da

dentin tübüllerine yerleşen bakterilerin çoğalmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir (2).

Periodontal patojenlerin periodontal dokulara invaze olma yeteneği vardır. Özellikle spiroketler, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi periodontal patojenler oral epitel hücrelerine tutunup periodontal dokulara girebilir. Böylelikle, konağın savunma mekanizmalarından kaçarak dokuda yıkıma yol açabilmektedirler (193, 245). Bu sebeple özellikle agresif periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviden sonra bile belirli periodontal patojenlerin varlığını sürdürdüğü gösterilmiştir (41, 149, 282).

Periodontal patojenler, periodontal ceplerin yanı sıra dil, oral mukoza, tükürük ve tonsiller gibi ağzın diğer bölgelerinde de bulunabilmektedirler (52, 205, 321, 324). Yapılan alıŐmalar, supragingival plağın ve dolayısıyla tükürük, dil, tonsiller ve oral mukoza üzerinde bulunan bakterilerin periodontal tedavi sonrasında meydana gelen subgingival rekolonizasyon üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (38, 99, 106, 149). Tek başına diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi d zleŐtirmesi, periodontal ceplerin dıŐındaki alanlarda yerleŐmiŐ olan periodontal patojenleri tamamen elimine edemeyebilir. Hatta kök yüzeyi d zleŐtirmesi iŐleminden sonra ağz bakımının sağlanmasına rağmen sementte ve dentin tübüllerinde bakterilerin kaldığı gösterilmiştir (2). Periodontal cepler dışında ağz içinde diğer bölgelerde de barınan bu mikroorganizmalar periodontal tedavi sonrasında periodontal ceplerin yeniden enfekte olmasına neden olabilir (52, 205, 321, 324). Klasik periodontal tedavi, özellikle derin periodontal cepler (≥ 5 mm) ile furkasyon bölgeleri, kök fissür ve konkaviteleri gibi ulaŐımın güç olduğu bölgelerde yerleŐmiŐ olan periodontal patojenlerin tümünü uzaklaŐtırmada yetersiz kalabilir (49, 50, 100).

Klasik cerrahisiz periodontal tedavi ağızda bütün bölgelerde tamamlanmadan, tedavi edilmemiş cepler tedavi edilmiş bölgelerdeki iyileşme potansiyelini tehlikeye atabilir. Periodontal patojenler tedavi edilmemiş bölgelerden tedavi edilmiş bölgelere geçiş yaparak rekolonizasyonu kolaylaştırabilir. Bu durum periodontitise yatkın bireylerin iyileşme potansiyelini olumsuz etkileyebilir (234). Rekolonize olan bakterilerin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, tedavi sonrasında cep içerisinde kalan (231), bağlantı epiteline invaze olan (157) ya da dentin tübüllerine yerleşen (2, 84), bakterilerin çoğalmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir.

Supragingival ortamın, periodontal tedavi sonrası meydana gelen bu ilk subgingival rekolonizasyon süreci üzerine olan etkisi belirsizdir. Son dönemlerde implant üzerine yapılan çalışmalar, steril dayanakların yerleştirilmesinden 1 hafta sonra implantların sulkusunda, komşu dişlerin subgingival mikroflorasına benzer bir floranın gözlemlendiğini belirtmişlerdir (240). Tek aşama implantların sulkusunda ise, implantın yerleştirilmesinden 30 dakika sonra *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin varlığı gözlenmiştir (75, 235). Tam dişsiz bireylerde implant uygulanan hastalarda kolonize olabilen patojenik mikroorganizma türleri, dişli hastalarda özellikle dişlerin olduğu bölgede uygulanan implantlara göre daha az bulunmuştur (235). Dişlerin ve implantların çevresindeki periodontal ceplerde mikrobiyal habitatın benzer olması, mikroorganizmaların yer değiştirebildiğinin bir göstergesidir (235).

Periodontal patojenlerin ağız içi geçiş fırsatları azaltıldığında cerrahisiz periodontal tedavinin başarısının arttığını ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur (30, 31, 57, 234, 236). Ancak patojen türlerin ağız içi geçiş mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu geçişte, pek çok bakteri türünün içinde yaşamını sürdürebildiği tükürüğün önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Periodontal

patojenlerin periodontal cep içerisine, tükürük aracılığı ile direkt olarak geçişi, DOS'un periodontal cep içinden ağız ortamına devamlı akış halinde olması nedeniyle nerede ise imkansız gibi görünmektedir. O nedenle, tükürüğün supragingival plağın oluşumuna katkıda bulunarak, subgingival mikrofloranın kompozisyonunu dolaylı yoldan değiştirdiğine inanılmaktadır. Nitekim çeşitli araştırmalar subgingival mikrofloranın varlığının kısmen de olsa supragingival plağın varlığına bağlı olduğunu göstermiştir (51).

Periodontal patojenler, aynı bireyin farklı ağız içi bölgeleri arasında geçiş gösterebildiği gibi, aile içi bireyler arasında da geçiş gösterebilmektedir. *A. actinomycetemcomitans* pozitif bir çocuğun anne-babasinda da aynı serotipteki *A. actinomycetemcomitans*'a rastlanılmıştır (88).

Tedavinin kısa bir sürede bitirilmesi ile rekolonizasyonun önüne geçilebilmesi ve ilave bir antimikrobiyal maddenin mekanik tedaviye ek yarar sağlayabileceği düşüncesi ile tüm ağız tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir.

2.6.3. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu

Klasik periodontal tedavinin sınırlamaları tüm ağız dezenfeksiyonu ve tüm ağız temizliği gibi alternatif tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını gündeme getirmiştir (107, 234, 317). Bu tedavinin amacı, yalnız periodontal cep içinde değil ağız içinde bulunan bütün periodontal patojenleri kısa bir sürede tamamen ortadan kaldırarak ya da en alt seviyeye düşürerek tedavisi tamamlanmış ceplerin henüz tedavi edilmemiş alanlardan rekolonizasyonunu önlemektir (307).

Quiryne ve arkadaşlarının (234) geliştirdiği orijinal tüm ağız dezenfeksiyon tedavi protokolünde, tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi lokal anestezi altında 24 saat içerisinde bitirmek koşuluyla birbirini takip eden 2 gün içinde, 2 seans halinde gerçekleştirilir. Periodontal patojenlerin baskılanabilmesi için

tüm periodontal ceplere %1'lik klorheksidin jel 1 dakika içerisinde 3 kez subgingival irrigasyon şeklinde uygulanır. Dilde barınan siyah pigmentli mikroorganizmaların baskılanması için %1'lik klorheksidin jel ile dil 1 dakika boyunca fırçalatılır. Tükürükteki mikroorganizmaların azaltılması için 2 dakika boyunca %2'lik klorheksidin solüsyonu ile gargara yaptırılır; farenks ve tonsillerdeki bakterilerin eliminasyonu için klorheksidin sprej kullanılır. Tedavi edilen ceplerdeki subgingival rekolonizasyonun geciktirilmesi için ise ağız bakımı ilk 2 hafta süresince % 0,2'lik klorheksidin gargara ile desteklenir. Oral hijyen eğitimi verilir.

Kronik periodontitis hastalarında tüm ağız dezenfeksiyon etkinliğini klasik cerrahisiz periodontal tedavi etkinliği ile kıyaslayan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, tüm ağız dezenfeksiyon tedavi grubunun etkinliği klasik periodontal tedavinin etkinliği ile benzer bulunmuştur (29, 141, 241). Başlangıçta tüm ağız dezenfeksiyon grubunda periodontopatojen sayısında daha fazla azalma gözlenmesine karşın 6. aydan sonra iki tedavi grubu arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (29, 241). Tüm ağız dezenfeksiyon grubunun klinik parametrelerde klasik periodontal tedaviye göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (57, 200). Araştırmacılar bu başarıyı klorheksidinin güçlü bir antimikrobiyal madde olmasına, yeniden plak oluşumunu geciktirebilmesine (Quirynen 2000) ve tedavinin kısa sürede tamamlanmasına bağlamıştır (57, 200).

Tüm ağız dezenfeksiyon yönteminin başarısına ilişkin çeşitli olası açıklamalar vardır. Yapılan çalışmalar (29, 30, 234, 236) periodontal patojenlerin rekolonizasyon riski azaltıldığında cerrahisiz periodontal tedavinin başarısının arttığını açıkça ortaya koymuştur. Ancak rekolonizasyonun mekanizması hala tam olarak açıklanmış değildir.

Mekanik tedaviye ilave klorheksidin kullanım amacı, subgingival plağın oluşumunu geciktirebilmek ve ceplerin rekolonize olmasını önlemektir. Bazı çalışmalarda, tüm ağız dezenfeksiyon sonrası 2 ay boyunca klorheksidin gargara kullandırılan bireylerde 1. ve 2. ay plak değerlerinin klasik periodontal tedavi gruplarından daha az olduğu ancak 4. ayda bu skorların birbirine yaklaştığı ve 8. ayda gruplar arası fark olmadığı gösterilmiştir (200, 237). Klorheksidin mekanik tedaviye ilave yararı olup olmadığı konusunda bir fikir birliğine henüz varılamamıştır. Klorheksidin irrigasyonunun mekanik tedaviye önemli ilave bir etki yaratmadığını savunan çalışmalar olmasına karşın (158, 205, 239) tüm ağız tedavi yönteminin başarısını klorheksidin kullanımına bağlayan çalışmalar da mevcuttur (150, 30, 241). Kullanılan antimikrobiyal ürünün çeşidi, konsantrasyonu, kullanım süresi yapılan her çalışmada birbirinden farklıdır. Bu sebeple de tedavi sürecindeki etkinlikleri arasında da fark gözlenmiyor olabilir (237).

2.6.4. Tüm Ağız Diş Yüzeyi Temizliği

Bu tedavi şeklinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi 24 saat içerisinde lokal anestezi altında ve ilave bir antimikrobiyal madde kullanılmadan tamamlanır. Yapılan bazı çalışmalar, tüm ağız dezenfeksiyonun başarısının klorheksidin ilave yararından çok tedavinin 24 saat gibi kısa bir zaman içerisinde bitirilmesine bağlamıştır. Tek başına tüm ağız tedavi etkinliğinin araştırılabilmesi için, hastalara ilave antimikrobiyal ajan kullandırılmadan cerrahisiz periodontal tedavi 24 saat içinde tamamlanmıştır.

Tüm ağız temizliğini klasik cerrahisiz periodontal tedavi ile kıyaslayan çalışmalarda tüm ağız temizliğinin kronik periodontitisin tedavisinde daha etkin olduğu sonucuna varan çalışmalar mevcuttur (237). Bu çalışmalarda tüm ağız tedavilerinin asıl etkinliği rekolonizasyona izin verilmeden tedavinin kısa sürede

tamamlanmasına bağlanmıştır. Kronik periodontitisli hastalarda her iki tedavi yönteminin de aynı derecede başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (7, 8, 9, 58, 124, 125, 149, 150, 300, 339, 349). Bu çalışmalar tedavi edilmemiş bölgelerin rekolonizasyon açısından risk teşkil etmediğini ve her iki tedavi şeklinde de klinik parametrelerdeki iyileşmenin birbirine benzer olduğunu göstermişlerdir. Kronik periodontitisli hastalarda hangi tedavi yönteminin uygulanacağına karar verilirken hastanın ihtiyaçları, tercihi ve klinisyenin yeteneğinin göz önüne alınması gerektiğini bildirmişlerdir (349).

2.6.5. Agresif Periodontitisin Tedavisi

Agresif ya da kronik olsun periodontitisin tedavini ilk basamağı hastalığın tipine, şiddetine, tutulumuna dikkate alınarak uygun tanının konmasıdır. Agresif periodontitisin prognozu hakkında elimizde az bilgi olsa da derin sondalanan cep varlığı, klinik ataşman kaybı, mobilite, furkasyon bölgesinde görülen doku kaybı, süpürasyon, plak, diştaşı bulunması ve kök konkaviteleri, kök kırıkları gibi faktörlerin varlığı her iki periodontal hastalığın ilerleyişini öngörmede yardımcı olabilecek unsurlardır (13). Agresif periodontitis hastalarında görülen ataşman kaybının boyutu hastalık prognozunu negatif yönde etkilese de özellikle genç hastalarda diş çekiminden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Agresif periodontitis tedavisinde başarı erken teşhise bağlıdır. Hastalık ne kadar erken teşhis edilirse tedavinin başarısı o kadar mümkün olur ve daha çok sayıda diş ağızda tutulabilir. Hastalık nedeniyle kaybedilen periodontal dokuları yerine koyabilmek hem çok zordur hem de her zaman mümkün değildir (36, 62). Cerrahisiz periodontal tedaviye yanıt kronik periodontitis hastalarında başarılı olsa da bu durum her zaman agresif periodontitisli hastalar için geçerli değildir. Bu hastalık sadece nadir görüldüğü için değil tedaviye de her zaman istenilen yanıtı

vermediği için klinisyenler için zor bir durum oluşturur (36). Kronik periodontitisli hastalar agresif periodontitisli hastalara göre klasik cerrahisiz periodontal tedaviye daha iyi yanıt verirler (41, 282).

AgP'in prognozu, hastalığın lokalize ya da yaygın olmasına, tanı konduğu dönemdeki yıkım miktarına ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasının mümkün olup olmayacağına göre değişir. Y-AgP'in prognozu L-AgP'e göre daha kötüdür. Çünkü Y-AgP kendiliğinden duraklama dönemine nadiren girer ve etkilenen diş sayısı daha fazladır (36). Periodontitis tedavi edilmezse dişler alveol kemik ile olan bağlantılarını ve desteğini yitirerek mobil hale gelir ve daha sonra da kaybedilebilirler (176).

2.6.5.1. Yaygın Agresif Periodontitisin Klasik Cerrahisiz Periodontal Tedavisi

AgP'e sahip bireylerin ağız bakımını uygun şekilde yapıyor olmaları hastalığın kontrol altına alınmasında oldukça önemlidir. Bu nedenle kişi hastalığın doğası, sebepleri ve risk faktörleri hakkında bilgilendirilmelidir. Stresin bu hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu da anlatılmalıdır (67). Klinisyen öncelikle enflamasyonu kontrol altına almalı, anatomik defektleri düzeltmeli ve diş kaybedilmiş olan bölgeleri tedavi etmelidir. En önemlisi, klinisyenin periodontal bakımı en iyi durumda tutabilmek için uygun oral hijyen konusunda hastayı bilinçlendirmesidir (168, 169, 255).

Agresif periodontitisin klasik cerrahisiz periodontal tedaviye yeterli yanıt vermemesinin bir nedeni de konak yanıtındaki bozukluklar ve bu durumun tedaviye verilen yanıtı sınırlandırması olabilir (36). Ailesel geçiş gösterebilen bir hastalık olmasından dolayı, aile bireylerinin de AgP açısından muayene edilmesi ve özellikle daha genç üyelerde eğer hastalık mevcut ise önceden kontrol altına alınması yoluna gidilmesi önerilir (36, 254).

Agresif periodontitisli hastalarda tek başına cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır (40, 119, 252). Kronik periodontitisli hastaların tek başına cerrahisiz periodontal tedaviye AgP'li hastalara göre daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir. AgP tanısı konmuş bazı bireylerin ve bu bireylerin bazı ağız içi bölgelerinin cerrahisiz periodontal tedaviye yanıt vermemektedir (44, 119). Bu durum klinisyen için tedavide büyük güçlük yaratmaktadır (119). Hughes ve arkadaşlarının (119) Y-AgP'li bireylerde tek başına klasik cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında başlangıç değerleri 5 mm'den fazla olan ceplerde 10. haftada % 67 oranında azalma gözlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada sigara kullanımının ve başlangıç KAS değerlerinin tedavi sonucunu olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (119). Liu ve arkadaşlarının (175) yaptıkları çalışmada Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin korunabilmesi için 2 ayda bir hastaların kontrol seanslarına çağrılarak, iyileşme olmayan bölgelerde yeniden diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi dzleştirmesi yapılmasının gerekli olduğu savunulmuştur. Y-AgP hastalarında derin cep varlığı olan bölgelerde cerrahisiz periodontal tedaviden sonra takip dönemlerinde cep derinliğinde yaklaşık 2 mm azalama gözlenmiştir (113, 252). Ancak 6 mm ya da daha fazla başlangıç sondalanan cep derinliğine sahip periodontal ceplerde gözlenen azalma sağlıklı kabul edilen aralığa taşınamamıştır. Bu durum Y-AgP hastalarında cerrahi periodontal tedavi ya da cerrahisiz periodontal tedaviye ilave bir kemoterapotik madde kullanımını gündeme getirmiştir. Yapılan bir çalışmada özellikle AgP'li bireylerde derin ceplerin azaltılması için modifiye Widman flebin kullanılmasının daha etkin olabileceği gösterilmiş, uzun dönemde AgP'li bireylerde periodontal durumun stabil hale getirilebilmesi için cerrahisiz periodontal tedaviye ilave kombine antibiyotik kullanımıyla birlikte cerrahi yaklaşımın başarılı sonuçları

olduğu gösterilmiştir (34). Cerrahi periodontal tedavi yaklaşımlarının ataşman kaybına neden olarak estetik problemlere yol açabilmesi sebebiyle ilave kemoterapotik maddelerin kullanımı ne çıkmıştır.

Yaygın agresif periodontitiste periodontal patojenlerin dokuya invaze olmaları ve mekanik temizliğin bu bakterileri ortamdan uzaklaştırmada yetersiz kalabilmesi nedeniyle cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak sistemik antibiyotikler kullanılmıştır (36). Önceleri sıklıkla kullanılan tetrasiklin yan etkileri sebebiyle eskisi kadar kullanım alanı bulamamaktadır (333). Günümüzde agresif periodontitisin tedavisinde en çok kullanılan antibiyotik amoksisilin & metronidazol kombinasyonudur (128, 333). Tek başına doksisisiklin (182, 342), azitromisin (97), metronidazol (275, 342) ve klindamisin (342) de cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanıldığında başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hangi antibiyotiğin seçilmesi gerektiği konusunda kesin bir görüş yoktur. Antibiyotik seçimi hastalığa bağlı faktörler, alerjik reaksiyonlara ve antibiyotiğin olası yan etkileri göz önüne alınarak karar verilmelidir (254). Sistemik antibiyotikler periodontal hastalıklarla baş edilebilmek için kullanılıyor olsa da direnç oluşturabilme risklerinden dolayı periodontitisin agresif formlarında bile kısıtlı kullanılmasının gerekliliği gündeme gelmiştir (284).

Yaygın agresif periodontitisli hastalarda tüm ağız dezenfeksiyon tedavi yönteminin klasik periodontal tedaviye oranla sondalanan cep derinliğinde daha fazla azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığını gösteren çalışmalar vardır (200, 203, 236). Ancak kronik periodontitisli hastalarla kıyaslandığında tedavi etkinliğinin agresif periodontitisli hastalarda daha az olduğu sonucuna varılmıştır (57, 200). Yaygın agresif periodontitis hastalarında immün yanıtın önemli rol oynamasına bağlı olarak mekanik tedaviye verdiği yanıtın daha az olması bu durumun bir sebebi olarak

gösterilebilir (200, 203). Moreira ve arkadaşları (203) ilk kez sadece yaygın agresif periodontitis hastalarında tüm ağız temizliği ile klasik periodontal tedaviyi karşılaştırmışlardır. Her iki grup hasta da antibiyotik ve 2 ay boyunca klorheksidin gargara kullanmışlardır. Tedavinin sonucunda her iki grupta da benzer klinik iyileşme gözlenmiştir (203). Aimetti ve arkadaşları (4, 5) yaygın agresif periodontitis hastalarında yaptıkları çalışmada periodontal tedavide ilave antimikrobiyal madde kullanılmasının ve oral hijyen eğitiminin tekrarlanması subgingival rekolonizasyonu kontrol altına alarak ileri periodontal hastalığa sahip bireylerde yarar sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Agresif periodontitisli hastalarda tek başına tüm ağız tedavinin etkinliğinin klasik cerrahisiz periodontal tedavi ile karşılaştıran çalışma mevcut değildir.

2.7. Hipotez

Kronik periodontitisli hastalarda yapılan çalışmalarda tüm ağız tedavileri klasik periodontal tedavi ile klinik ve mikrobiyolojik olarak karşılaştırılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yaygın agresif periodontitisli hastalarda da tüm ağız tedavilerinin başarılı bir tedavi yaklaşımı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (4, 5, 203) Ancak yaygın agresif periodontitisli hastalarda ilave antimikrobiyal madde kullanmadan yapılan tüm ağız temizliği klasik periodontal tedavi ile kıyaslanmamıştır. Çalışmamızın hipotezi yaygın agresif periodontitisli hastaların cerrahisiz periodontal tedavisinde, tek seans cerrahisiz periodontal tedavi yaklaşımının klasik cerrahisiz periodontal tedavi yaklaşımına göre farklı olabileceğidir. Bu her iki tedavi yaklaşımının yaygın agresif periodontitisli hastaların immün cevabı ve mikroflorası üzerinde etkilerinin farklı olması beklenebilir.

2.8. Amaç

Araştırmamızın amacı iki bölümden oluşmaktadır;

- Yaygın agresif periodontitisli hastalarda tek seans cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin, klasik cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği ile klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler aracılığı ile kıyaslamak
- Yaygın agresif periodontitisin kontrol altına alınmasında, her iki cerrahisiz periodontal tedavinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğinin altı aylık sürede değerlendirmektir.

BÖLÜM III

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne Kasım 2010 - Mayıs 2011 yılları arasında başvuran hastalar arasından klinik ve radyografik incelemeler sonucunda yaygın agresif periodontitis tanısı konmuş toplam 33 hasta ve 15 periodontal sağlıklı birey dahil edildi. 2004 Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilen çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/574). Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile bireylerin onayları alındı. Çalışmaya katılan bireylerin medikal ve dental anamnezleri alındı. Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları ön koşulu arandı.

3.2. Dışlanma Kriterleri

Periodonsiyumu etkilediği bilinen diyabet gibi endokrin sistem rahatsızlığı olan hastalar ile kardiyovasküler sistem rahatsızlığı bulunan ve bu amaçla ilaç kullanan bireyler, immünsüpresif ilaç tedavisi altında olanlar, devamlı antienflamatuvar ilaç kullananlar, dental tedavileri için antibiyotik premedikasyonuna gereksinimi olanlar, hamile veya laktasyon döneminde olan kadınlar, son 6 ay içinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olanlar ve son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olan ve günde >10 adet içen bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Periodontal Durumun Saptanması

Medikal ve dental anamnezi uygun olan hastaların periodontal durumlarının belirlenmesi amacıyla klinik ve radyografik değerlendirilmeleri yapıldı. Yaygın agresif periodontitis tanısı 1999 Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin konsensus raporu göz önüne alınarak konuldu (308). Çalışmaya sistemik sağlıklı, ağzında en az 15 dişi bulunan, en az 3 tanesi birinci molar ve keser olmak üzere 8 ya da daha fazla daimi dişinde ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı ile birlikte ≥ 6 mm sondalanan cep derinliği olan yaygın agresif periodontitisli bireyler dahil edildi. SCD ≤ 3 mm, sondalamada kanaması %10'un altında olan 15 birey sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin 3. molar dişleri hariç tüm dişlerinde tedavi öncesi, 1., 3. ve 6. ayda sondalamada kanama (var/yok) (6), supragingival plak varlığı (var/yok) (215), sondalanan cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAK) içeren periodontal ölçümleri yapıldı. DOS örneklemelerinin yapıldığı bölgelerden papilla kanama indeksi (PKI) (261) ve plak indeksi (PI) (277) kaydedildi. Tüm ölçümler Williams periodontal ölçüm sondu (Hu-Friedy®) ile tek araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. SCD (mm) ile KAK (mm) dişlerin vestibül ve oral yüzeylerinden toplam 6 noktadan (mesiobukkal, vestibül, distobukkal, mesiopalatinal, palatinal, distopalatinal) ölçüldü. Sondalanan cep derinliği, dişeti kenarı ile periodontal cebin tabanı arasındaki mesafe olarak; klinik ataşman kaybı ise mine-sement sınırı ile periodontal cebin tabanı arasındaki mesafe olarak kaydedildi.

3.4. Çalışma Protokolü

Araştırmamız randomize, tek körlü, kontrollü ve paralel tasarımlı klinik bir çalışma olarak planlanmıştır. Kliniğimize başvuran, gönüllü ve çalışmaya dahil

edilme kriterlerine uygun olduğu saptanan gönüllü yaygın agresif periodontitis hastalar hem klinik periodontal ölçümlerin tayinini yapan hem de periodontal tedavileri gerçekleştiren araştırmacıdan farklı bir araştırmacı tarafından başvuru sıralarına göre çalışma gruplarına dağıtıldı.

Çalışma gruplarına dahil edilen hastaların ilk randevularında tüm ağız klinik periodontal parametreleri kaydedilerek mikrobiyolojik ve biyokimyasal örneklemelerin yapılacağı bölgeler tespit edildi. Üzerinde derin çürük kaviteleri bulunan veya konservatif ya da protetik olarak restore edilmiş dişlerin olduğu bölgeler DOS ve mikrobiyolojik örnekleme bölgesi olarak seçilmedi. Başlangıç seansında örnekleme için seçilen bölgelerden sırasıyla dişeti oluğu sıvısı ve subgingival plak örnekleri elde edildi. Aynı gün içinde hastalara ağız bakımı eğitimi verilerek periodontal tedavilerine başlanması için randevu tarihi belirlendi. Hastalardan modifiye Bass tekniğini kullanarak fırçalama yapmaları ve diş ipi ile birlikte diş arası fırçası kullanmaları istendi.

3.5. Cerrahisiz Periodontal Tedavinin Uygulanması

Üç seansta periodontal tedavi grubu (ÜSPT): Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi lokal anestezi altında uygulandı. Tedavide ultrasonik cihaz (Cavitron®) ve Gracey küretlerden oluşan periodontal el aletleri (Hu- Friedy®) kullanıldı. Tedavinin ilk seansında ağız içi tüm bölgelerde ultrasonik alet ile diş yüzeyi temizliği yapıldı. Periodontal el aletleriyle 2. seansta üst çenenin, 3. seansta ise alt çenenin kök yüzeyi düzleştirme işlemleri tamamlandı. Tedaviye tüm diş yüzeylerinde gözle görülebilen ve dokunmayla hissedilebilen herhangi bir birikinti kalmayana kadar devam edildi. Tedavi toplam 3 hafta içerisinde ve 3 seansta tamamlandı (349) ve ağız bakımı eğitimi yinelendi.

Tek Seansta Cerrahisiz Periodontal Tedavi Grubu (TSPT): Tek seans cerrahisiz periodontal tedavi grubunda yer alan yaygın agresif periodontitis hastalarının diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren periodontal tedavileri aynı gün içerisinde, lokal anestezi altında ve tek seansta ultrasonik cihaz (Cavitron®) ve Gracey küretlerden oluşan periodontal el aletleri (Hu- Friedy®) kullanılarak tamamlandı. Tedaviye tüm diş yüzeylerinde gözle görülebilen ve dokunmayla hissedilebilen herhangi bir birikinti kalmayana kadar devam edildi ve ağız bakımı eğitimi yinelendi.

3.6. Dişeti oluşu sıvısı örneklerinin toplanması ve analizi

Dişeti oluşu sıvısı örneği örnekleri her hastada her kadrandan periodontal cep derinliği ≥ 5 mm olan toplam 4 bölgeden alındı. Dişeti oluşu sıvısı örneği alınan dişler, pamuk rulolar yardımı ile tükürükten izole edildi, supragingival plak pamuk peletler yardımıyla nazik bir şekilde diş yüzeyinden uzaklaştırıldı ve hava spreyi ile kurutuldu. Bunu takiben kağıt stripler (Periopaper Oraflow®) (Şekil 1) dişeti oluşu veya periodontal cep içerisine atravmatik olarak yerleştirildi ve 30 saniye boyunca beklendi. Bu sürenin sonunda elde edilen dişeti oluşu sıvısı miktarı önceden kalibre edilmiş elektronik dişeti oluşu sıvısı ölçüm cihazında (Periotron 8000, Oraflow®) tartıldı (Şekil 1). Dişeti oluşu sıvısı emdirilmiş kağıt stripler, polipropilen tüpler içerisine konuldu -80 °C'de saklandı. Kanla kontamine olan örnekler değerlendirme dışı bırakıldı. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ay ve 6. aylarda dişeti oluşu sıvısı örneklemeleri tekrarlandı. DOS'da klasterin, sistatin c, IL-1 β , IL-6 ve osteokalsin değerleri multipleks analiz yöntemi (Luminex) ile *Forsyth* Enstitüsü'nde gerçekleştirildi.



Şekil 1: DOS'un toplanmasında kullanılan kağıt stripler ve DOS miktarının ölçülmesinde kullanılan elektronik ölçüm cihazı

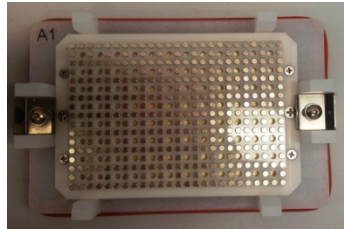
Kağıt striplere (Periopaper, Oroflow®) emdirilmiş dişeti oluğu sıvısı örneklerinin analize hazır hale getirilmesi ve dişeti oluğu sıvısının kağıt striplerden ayrıştırılabilmesi için her tüpe 120 µl yıkama solüsyonu ilave edildi ve 20 saniye bekletildi. Daha sonra her örnek 8 dakika 13000×g hızında santrifüj edildi. Bu işlem her örnek için tekrarlandı.

Klasterin ve sistatin c “*human bone magnetic bead panel*” Multiplex® map kit kullanılarak, osteokalsin, IL-1β ve IL-6 ise “*human kidney toxicity magnetic bead panel 2*” Multiplex® map kit (Şekil 3) kullanılarak analiz edildi. Standardizasyonun sağlanabilmesi için gerekli eğrinin oluşturulabilmesi için kitin protokolüne uygun standart solüsyon hazırlandı. Kitin içindeki yoğun standart solüsyon 150 µl saf su ile seyreltildi. 10 dakika dinlendirildikten sonra seri dilüsyonlarla kuyucuklara eklendi. Analize başlanmadan önce kullanılacak plakların ıslanabilmesi ve kullanılmaya hazır hale gelebilmesi için yıkama işlemi uygulandı. Bu işlem için her kuyucuğa 200 µl analiz solüsyonu konuldu ve 10 dakika karıştırıcıda bekletildi. Kit ile birlikte gelen yıkama solüsyonu saf su ile seyreltilerek yıkama solüsyonu hazırlandı. Her kuyucuğa 25 µl analiz solüsyonu, 25 µl analiz için kullanılmaya hazırlanmış dilüe edilmiş örneklerden ve 25 µl “*bead solüsyonu*” ilave edildi. Plak streç film ile kaplanarak kapağı kapatıldı ve 24 saat boyunca soğuk odada karıştırıcıda inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi tamamlanmış olan plak manyetik ayırıcı blok kullanılarak (Şekil

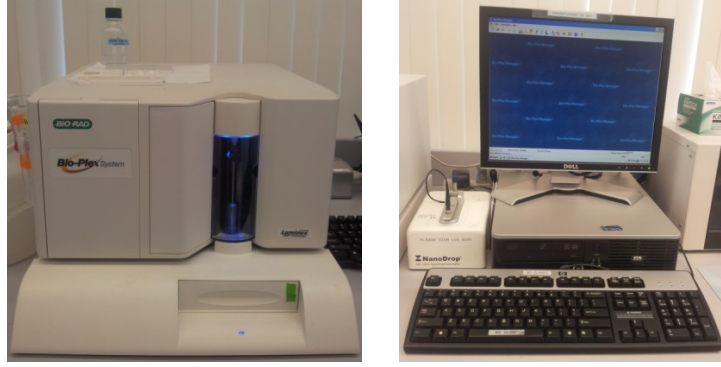
3) analizi edilecek örneklerin plakta kalması sağlandı ve geri kalan sıvı döküldü. 200 µl yıkama solüsyonu ile örneklerin yıkanması işlemi tamamlandıktan sonra plaktaki her kuyucuğa 50 ml antikor belirleyici ilave edilerek 1 saat karıştırıcıda inkübasyona bırakıldı. Sonra plaktaki her kuyucuğa 50 µl Streptavidin-Fikoeritretin solüsyonu ilave edildi ve 30 dakika daha karıştırıcıda inkübasyona bırakıldı. Bu süre tamamlandıktan sonra plak yeniden manyetik ayırıcı blokta bekletilerek geri kalan sıvı döküldü ve yıkama işlemi tamamlandı. Son olarak her kuyucuğa 100 µl yıkama solüsyonu ilave edildi. Luminex cihazında (Şekil 4) kitapçıkta gösterilen ayarlar yapılarak plak okundu. Kuyucuklardaki biyomarkır konsantrasyonu (ng/ml) standart eğri temel alınarak cihaz tarafından kantitatif olarak hesaplandı. Bu işlemler her kit ve her plak için tekrar edildi. Elde edilen sonuçlardan örneklerin dilüsyon ve elüsyon oranları dikkate alınarak total miktar değerleri hesaplandı. Konsantrasyon değerleri ise total miktarın örnek DOS hacmine bölünmesi ile saptandı.



Şekil 2: DOS IL-1 β , IL-6, Klasterin, Sistatin c ve Osteokalsin seviyelerinin saptanmasında kullanılan kit



Şekil 3: Analiz edilen DOS örneklerinin plakta kalmasını sağlayan magnetik ayırıcı blok

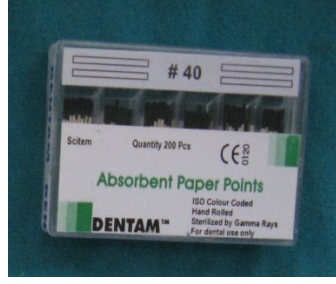


Şekil 4: DOS örneklerinin analiz ve hesaplamalarının yapıldığı multipleks Luminex cihazı

3.7. Subgingival Plak Örneklerinin Toplanması ve Analizi

Subgingival plak örnekleri ticari steril kağıt konlar (Dentamed®) (Şekil 5) kullanılarak her kadranda en derin SCD sahip bir tek köklü bir de çok köklü dişten başlangıç, 3. ve 6. ayda alındı. Subgingival plak örneğinin alınması için örnek alınan diş tükürükten izole edildikten sonra var ise supragingival plak pamuk pelet yardımıyla nazıkçe diş yüzeyinden uzaklaştırılarak, bir adet 40 numara steril kağıt kon periodontal cep içine yerleştirilerek 10 saniye boyunca beklendi. Alınan örnekler steril polipropilen tüplere konularak -80 C'de saklandı. Subgingival plak örneklerinde periodontal patojenlerin tayini DNA-DNA *checkerboard* hibridizasyon yöntemi ile Forsyth Enstitüsü'nde yapıldı.

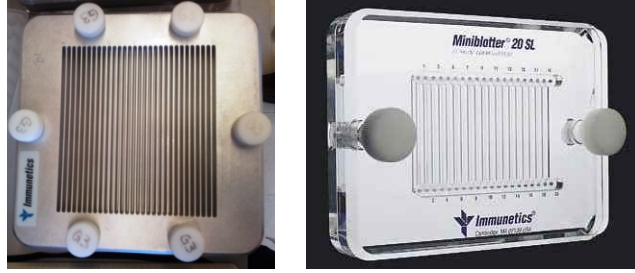
Steril kağıt konlara (Dentam®) emdirilmiş ve ependorf tüplere konulmuş olan mikrobiyolojik örneklerin analize hazır hale getirilmesi ve subgingival plağın kağıt konlardan ayrıştırılabilmesi için her ependorf tüpe ilk önce 150 µl yıkama solüsyonu ve 150 µl sodyum hidroksit ilave edildi ve 10 dakika kaynatıldı. Soğumaya bırakılan tüplere daha sonra 800 µl amonyum asetat eklendi. Subgingival plak bu yöntem ile geriye kazanılarak analize hazır hale getirildi.



Şekil 5: Subgingival plak örneklerinin toplanmasında kullanılan kağıt konlar

Denaturize edilerek analize hazır hale getirilen her 1 ng/µl DNA örneği “*Minislot*TM” cihazına (Immunitics, Cambridge, MA, USA) (Şekil 6) yerleştirilen membrandaki farklı sraya enjekte edildi. Bu membran 4 C° derecede bir gece inkübasyona bırakıldı. Böylece “Hybond®-N naylon membran” (Amersham, Arlington Heights, IL, USA) yüzeyinde her mm² için 1 ng DNA olması sağlandı. Membran *minislot* cihazından alınarak DNA’ların denaturalize olarak sabitlenmesi için 0,4 M NaOH ve 1,5 M NaCl solüsyonunda bekletildi. Membran yıkandı ve 42 °C’de 1 saat pre-hibridize edildi. Analiz edilecek örneklerin DNA’sının mikroorganizmaların DNA problemleriyle hibridize olabilmesi için membran orjinal konumundan 90 derece döndürülerek “*Miniblotter*®” 45 (Immunitics)’e (Şekil 6) yerleştirildi. Digoksijen ile işaretlenmiş tüm kromozomal DNA problemleri primer teknik kullanılarak (SOCRANSKY 1994-3) Test edilecek suşlar için hazırlandı. Hazırlanan problemler hibridizasyon solüsyonu ile karıştırılarak *Minislot*TM cihazındaki (Immunitics, Cambridge, MA, USA) her sraya enjekte edildi. Membranlar 42°de hibridizasyon solüsyonunda bir gece inkübasyona bırakıldı. Membranın sıkı tutunmamış problemlerden arınması için yıkama işlemi gerçekleştirildi. Hibridlerin tespiti için membran %1’lik kasein ile bloklandı, alkalik fosfataza bağlı anti-digoksijen antikor ile inkübe edildi. Membranlar yıkandıktan sonra 37 °C’de 1 saat 4-metoksispirodisodyum tuz ile inkübasyona bırakıldı. DNA problemleri digoksijene

karşı antikor kullanılarak tespit edildi, alkalen fosfataz ile eşleştirildi. Kimyasal floresan bir yüzey olan *AttoPhos* (Amersham Life Sciences, Arlington Heights, IL, USA) kullanılarak sinyaller tespit edildi. Sonuçlar probe - hedef hibridizasyonun floresan sinyallerini okuyabilen bilgisayar bağlantılı Storm Fluorimager (Şekil 7) (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA, USA) (Şekil 7) ile okutuldu. Her plak için 2 sıra 10^5 ve 10^6 bakteriye karşılık gelecek şekilde standart olarak alındı.



Şekil 6: DNA-DNA Checkerboard yönteminde membranların yerleştirilmesinde kullanılan *Minislot* ve *Miniblotter*



Şekil 7: DNA- DNA checkerboard hibridizasyon işleminin sonuçlarını almada kullanılan bilgisayar bağlantılı Storm Fluorimager mikroparka okuyucu

3.8. İstatistiksel Yöntem

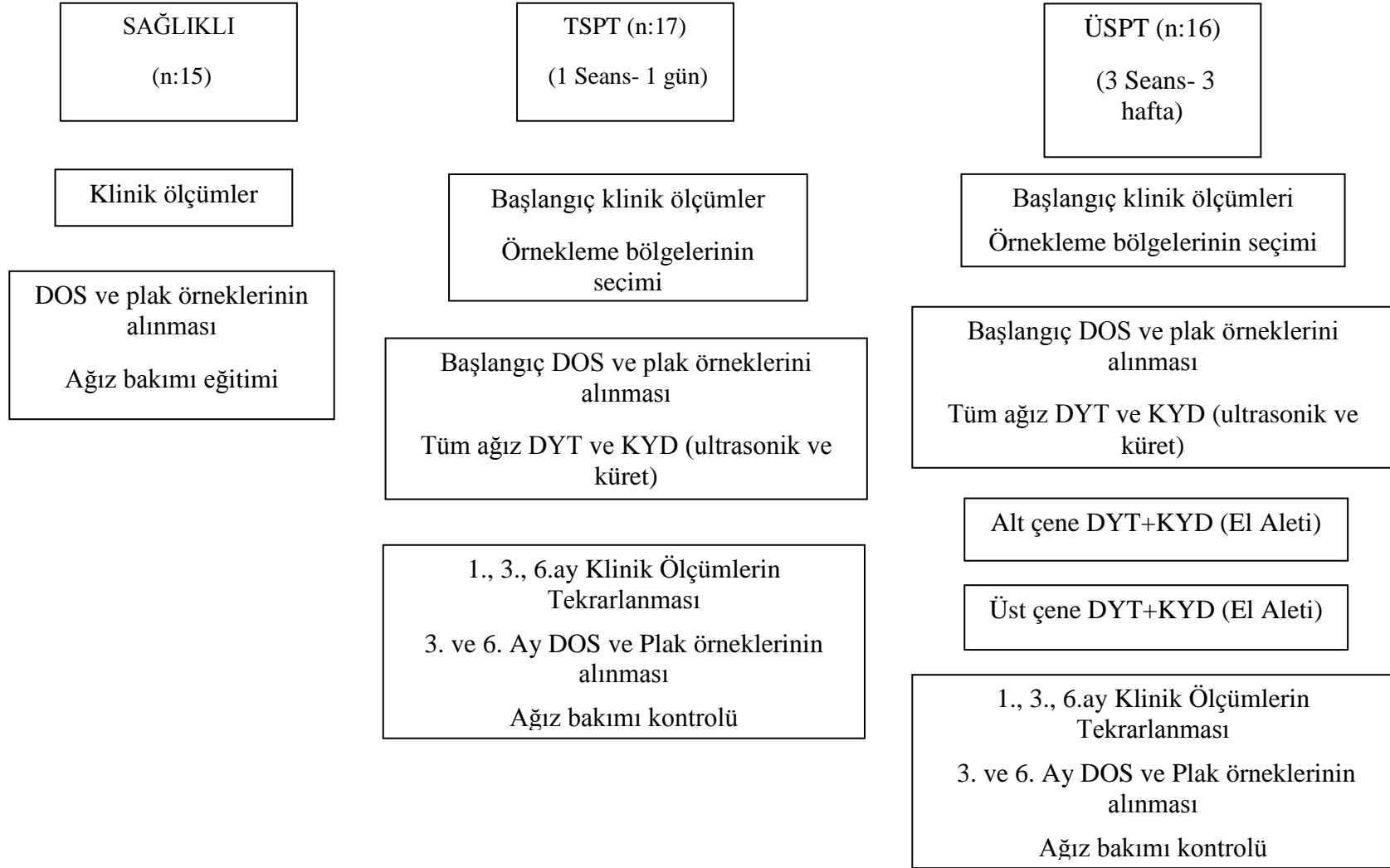
Çalışma öncesi yapılan örnek genişliği analizinde gruplar arası sondalanan cep derinliğindeki 0,5 mm'lik değişim klinik olarak anlamlı kabul edildi. Bu anlamlılıkta her grup için gerekli hasta sayısı, $\alpha = 0.05$ anlamlılık düzeyi %80 güç için 10, %85 güç için 12, %90 güç için 15 olarak hesaplandı. Analiz verileri göz önüne alınarak her gruba 16 hasta dahil edildi. İstatistiksel analizler *Forsyth* Enstitüsü'nde SPSS 19.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm hipotez testleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde uygulandı.

Çalışma gruplarının cinsiyet ve yaş özellikleri sırasıyla Ki-kare ve tek-yönlü varyans analizi testleri ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılışa uyumları Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi, uymayan verilere Log10 dönüşümü uygulanarak normal dağılışa uymaları sağlandı.

Başlangıçta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda tekrarlı olarak ölçülen tüm ağız ve bölgesel klinik periodontal parametrelerin, başlangıç, 3.ay ve 6.ayda DOS klasterin, sistatin c, osteokalsin, IL-1 β ve IL-6 seviyeleri ile total ve spesifik periodontal patojen sayılarının gruplar arası farklılıkları tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ile değerlendirildi. Aynı analiz yöntemi farklı zaman aralıklarındaki grup içi değişimleri belirlemek için de her bir grup için ayrı ayrı kullanıldı.

Farklı zaman aralıklarındaki değişimin gruplarda benzer olmadığı verilerde, başlangıç verileri gruplar arasında tek-yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Ayrıca, her bir zaman aralığı için gruplar arası karşılaştırmalar kovaryans analizi ile yapıldı. Tüm varyans analizlerinde ikili karşılaştırmalar için post-hoc yöntem olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Çalışma izlem şeması



BÖLÜM IV

BULGULAR

4.1. TSPT, ÜSPT ve Sağlıklı Grupların Demografik Özellikleri

TSPT, ÜSPT ve sağlıklı grupların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışma gruplarındaki bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 1: TSPT ve ÜSPT gruplarının demografik özellikleri

	TSPT	ÜSPT	Sağlıklı
N	16	17	15
Yaş (Ort.± S.s)	32,5±3,9	32,0±3,9	29,9±8,3
Yaş Aralığı	22-37	24-38	21-37
Erkek/ Kadın	10/7	8/8	7/8

4.2. TSPT ve ÜSPT Gruplarında Tüm Ağız Klinik Periodontal Bulgular

TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ortalama SCD, KAS, plak ve sondalamada kanama yüzdeleri birbirine benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç klinik periodontal parametreleri (Ort±S.s)

	TSPT	ÜSPT
SCD (mm)	3,8 ± 0,4	4,2± 1,0
KAK (mm)	4,4 ± 0,9	4,6± 1,3
Plak (%)	24,5± 5,2	22,0± 3,0
Sondalamada Kanama (%)	55,2± 9,5	56,2±11,2

SCD: Sondalanan cep derinliği

KAK: Klinik ataşman kaybı

4.2.1 Tüm Ağız Sondalanan Cep Derinliği

TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıca göre tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda SCD ortalamasında anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3). TSPT ve ÜSPT gruplarının tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay SCD ortalama değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız sondalanan cep derinliği değerleri (Ort±S.s)

SCD (mm)	TSPT	ÜSPT
Başlangıç	3,8± 0,4	4,2± 1,0
1.Ay	3,1± 0,2*	3,5± 0,7*
3.Ay	3,0± 0,2*	3,3± 0,6*
6.Ay	2,8± 0,2*	3,2± 0,5*

SCD: Sondalanan cep derinliği

* Başlangıca göre anlamlı farklı ($p<0,05$).

4.2.2. Başlangıç Sondalanan Cep Derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerdeki Değişim

TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerinin başlangıç ortalama değerleri birbirine benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4). Her iki grupta da başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin ortalama değerinde başlangıca göre tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). TSPT ve ÜSPT grupları arasında başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin ortalama değeri tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda benzer bulundu ($p>0,05$).

TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin başlangıç ortalama değerleri birbirine benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4). Her iki grupta da başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerinin ortalama değerlerinde başlangıca göre tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). TSPT ve ÜSPT gruplarının

başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin ortalama değerleri tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ayda benzerdi ($p>0,05$).

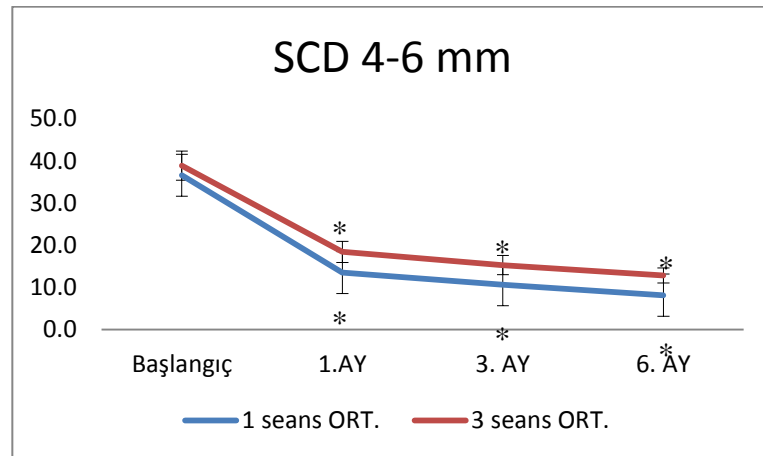
Tablo 4: TSPT ve ÜSPT gruplarının orta ve derin periodontal ceplerinin başlangıç ve takip dönemlerindeki sondalanan cep derinliği ortalama değerleri (Ort±S.s)

SCD (mm)	TSPT		ÜSPT	
	4-6 mm	≥ 7 mm	4-6 mm	≥ 7 mm
Başlangıç	4,7±0,3	7,3±0,4	4,8±0,3	7,4±0,4
1. Ay	3,4±0,3*	4,8±0,7*	3,7±0,4*	4,9±0,6*
3. Ay	3,3±0,3*	4,4±0,8*	3,5±0,3*	4,7±0,6*
6. Ay	3,1±0,3*	4,1±0,7*	3,3±0,2*	4,5±0,6*

SCD: Sondalanan cep derinliği

*Başlangıca göre anlamlı farklı ($p<0,05$)

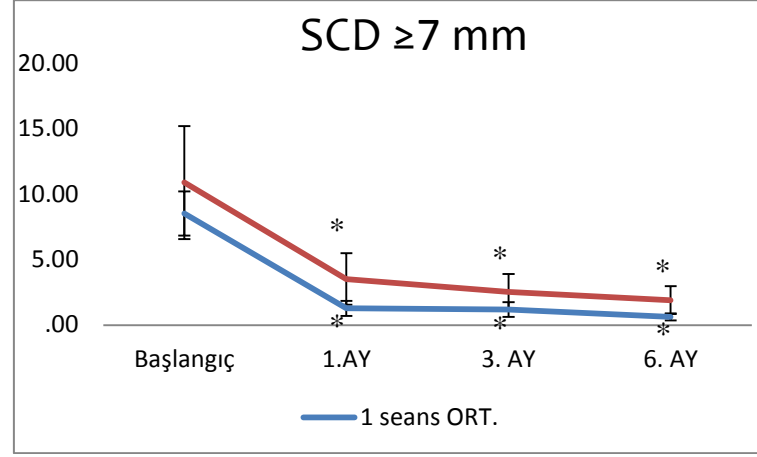
TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin yüzdesinde başlangıca göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$) (Şekil 1). TSPT ve ÜSPT grupları arasında tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin yüzdesindeki azalmanın benzer olduğu bulundu ($p>0,05$).



* Başlangıca göre anlamlı farklı ($p<0,05$)

Şekil 8: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişimler (Ort±S.s)

Her iki grupta da başlangıç SCD ≥ 7 mm olan derin ceplerin yüzdesinde başlangıca göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). (Şekil 2). TSPT ve ÜSPT grupları arasında tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin yüzdesindeki azalmanın benzer olduğu bulundu ($p>0,05$).



* Başlangıca göre anlamlı farklı ($p<0,05$)

Şekil 9: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerin yüzdesindeki değişimler (Ort \pm S.s)

4.2.3. Tüm Ağız Klinik Ataşman Seviyesi

TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ortalama KAS değerleri birbirine benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 5). Her iki grupta da başlangıca göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda ortalama KAS'ta anlamlı kazanç saptandı ($p<0,05$). TSPT ve ÜSPT gruplarının tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama KAS değerleri arasında fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 5: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız klinik ataşman seviyesi değerleri (Ort±S.s)

KAS	TSPT	ÜSPT
BAŞLANGIÇ	4,4± 0,9	4,6± 1,3
1.Ay	3,5± 0,4*	3,8± 0,9*
3.Ay	3,4± 0,4*	3,6± 0,9*
6.Ay	3,2± 0,4*	3,5± 0,9*

* Başlangıca göre anlamlı farklı (p<0,05)

KAS: Klinik ataşman seviyesi

4.2.4. Tüm Ağız Sondlamada Kanama Değerleri

TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç sondalamada kanama (%) değerleri birbirine benzerdi (p>0,05) (Tablo 6). TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıca göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda sondalamada kanamada anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Her iki grubun tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay sondalamada kanama (%) değerleri arasında fark bulunamadı (p>0,05).

Tablo 6: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız sondalamada kanama (%) değerleri (Ort±S.s)

SK (%)	TSPT	ÜSPT
Başlangıç	56,2± 11,2	55,2± 9,5
1.Ay	30,7± 7,8*	30,9± 6,2*
3.Ay	21,7± 7,6*	22,6± 8,3*
6.Ay	18,2± 5,6*	19,4± 5,5*

* Başlangıca göre anlamlı farklı (p<0,05).

SK: Sondalamada kanama

4.2.5. Tüm Ağız Plak (%) Değerleri

TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ortalama plak (%) değerleri birbirine benzerdi (p>0,05) (Tablo 7). Her iki grupta da başlangıca göre tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ayda ortalama plak değerinde anlamlı düşüş gözlemlendi (p<0,05). TSPT ve

ÜSPT grupları arasında tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay ortalama plak değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: TSPT ve ÜSPT gruplarında başlangıç ve takip dönemlerindeki tüm ağız plak (%) değerleri (Ort±S.s)

PLAK (%)	TSPT	ÜSPT
Başlangıç	42,5± 5,7	46,4± 8,0
1.Ay	22,0± 3,0*	24,5± 5,2*
3.Ay	15,9± 3,7*	17,6± 4,3*
6.Ay	13,2± 4,5*	16,3± 5,3*

* Başlangıca göre anlamlı farklılık ($p<0,05$)

4.2.6. TSPT, ÜSPT ve Sağlıklı Gruplarda Örnekleme Bölgelerinin Klinik Periodontal Bulguları

TSPT ve ÜSPT gruplarında örnekleme bölgelerinin başlangıç ortalama SCD, PKI ve PI değerleri birbirine benzer ($p>0,05$) ve sağlıklı gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 8) . Her iki grupta da ortalama SCD, KAS, PKI ve PI değerleri başlangıca göre tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda anlamlı düşüş gösterdi ($p<0,05$). TSPT ve ÜSPT grupları arasında başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8: TSPT, ÜSPT ve sağlıklı gruplarında örnekleme bölgelerinin başlangıç ve takip dönemlerindeki klinik parametrelerinin ortalama değerleri (Ort±ss)

		TSPT	ÜSPT	Sağlıklı
SCD	<i>Başlangıç</i>	6,2±0,8 [#]	6,3±0,8 [#]	1,4±0,5
	3.Ay	3,7±1,0*	4,2±1,4*	
	6.AY	3,4±0,9*	3,6±1,2*	
KAS	<i>Başlangıç</i>	5,4±2,0 [#]	5,4±1,9 [#]	0,0,±0,0
	3.Ay	3,8±1,3*	4,3±1,4*	
	6.Ay	3,5±1,2*	3,8±1,2*	
PKI	<i>Başlangıç</i>	1,4±0,8 [#]	1,8±0,7 [#]	0,1±0,4
	3.Ay	0,7±0,7*	1,0±0,7*	
	6.Ay	0,5±0,6*	0,5±0,6*	
PI	<i>Başlangıç</i>	1,4±0,9 [#]	1,8±0,7 [#]	0,0±0,0
	3.Ay	0,6±0,6*	0,9±0,7*	
	6.Ay	0,4±0,5*	0,4±0,5*	

* Başlangıca göre anlamlı farklı (p<0.05)

[#] Başlangıç değerleri sağlıklı gruptan anlamlı farklı (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT gruplarında örnekleme bölgelerinin başlangıç ortalama SCD, PKI ve PI değerleri birbirine benzerdi (p>0,05) ve sağlıklı gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Her iki grupta da ortalama SCD, KAS, PKI ve PI değerleri başlangıca göre tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda anlamlı düşüş gösterdi (p<0,05). TSPT ve ÜSPT grupları arasında başlangıç ve tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

4.3. Dişeti oluğu sıvısı (μ l) hacmi

Y-AgP'li hastaların DOS hacim değerleri sağlıklı bireylerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken (p<0,05) 3. ay ve 6. ayda benzer bulundu (p>0,05) (Tablo 9). Y-AgP'li hastalarda başlangıca göre takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak azalma gözlemlendi (p<0,05).

Tablo 9: Y-AgP ve sağlıklı bireylerin DOS hacim değerleri (Ort±S.s)

DOS (µl)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
	0,54±0,21*	0,44±0,18*	0,39±0,16*	0,36±0,22

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda DOS hacmi takip dönemlerinde başlangıç değerleri ile benzer iken (p>0,05), ÜSPT grubunda DOS hacmi anlamlı azalma gösterdi (p<0,05) (Tablo 10). ÜSPT, TSPT'e göre DOS hacminde daha fazla azalma sağladı (p<0,05).

Tablo 10: DOS hacim değerlerinin TSPT ve ÜSPT grupları başlangıç ve takip dönemleri değerleri (Ort±S.s)

DOS (µl)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,5±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2* [#]	0,4±0,2* [‡]

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4. Mikrobiyolojik bulgular

4.4.1. *A.actinomycetemcomitans* Miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *A.actinomycetemcomitans* saptandı (p<0,05) (Tablo 11). Y-AgP'li hastalarda *A.actinomycetemcomitans* miktarı başlangıç değerlerine göre takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak azalmadı (p>0,05).

Tablo 11: Y-AgP ve sağlıklı grupların *A.actinomycescomitans* miktarı (Ort±S.s)

<i>A.actinomycescomitans</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	0,7±0,6*	0,6±0,5*	0,5±0,4*	0,2±0,2

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda başlangıç değerlerine göre *A. actinomycescomitans* değerleri takip dönemleri ile benzerdi (p>0,05) (Tablo 12). ÜSPT grubunda başlangıç değerlerine göre *A. actinomycescomitans* miktarı takip dönemlerinde anlamlı olarak azaldı (p<0,05). ÜSPT *A. actinomycescomitans* miktarını başlangıca göre takip dönemlerinde TSPT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalttı (p<0,05).

Tablo 12: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *A.actinomycescomitans* miktarı (Ort±S.s)

<i>A.a</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,5±0,2	0,5±0,6	0,4±0,4	0,9±0,3	0,7±0,5*#	0,5±0,3*‡

A.a: *A. actinomycescomitans*

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

‡ TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.2. *P. gingivalis* miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve 3.ayda sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *P.gingivalis* saptandı (p<0,05) (Tablo 13). Y-AgP'li hastalarda *P.gingivalis* miktarındaki azalma başlangıç değerlerine göre 6. ayda istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

Tablo 13: Y-AgP ve sağlıklı grupların *P.gingivalis* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.gingivalis</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	45,3±50,2*	32,5±45,5*	19,0±26,3 [#]	1,1±0,6

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

[#] Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda *P.gingivalis* miktarında başlangıç değerlerine göre takip dönemlerinde azalma saptanmadı (p>0,05) (Tablo 14). ÜSPT grubunda ise takip dönemlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). ÜSPT grubunda *P.gingivalis* miktarında başlangıç değerlerine göre takip dönemlerinde gözlenen değişim TSPT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 14: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *P.gingivalis* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.gingivalis</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	16,4±2,1	16,4±23,8	26,9±32,9	76,0±54,4	47,6±55,8 [#]	10,5±13,1 ^{*‡}

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.3. *T. denticola* miktarı

Y-AgP'li bireylerde başlangıç ve tedavi sonrası 3. ayda *T.denticola* miktarı sağlıklı bireylerden yüksek iken (p<0,05), 6. ayda sağlıklı bireylerle benzer olduğu bulundu (p>0,05) (Tablo 15). Başlangıç değerlerine göre *T.denticola* miktarında cerrahisiz periodontal tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı (p>0,05).

Tablo 15: Y-AgP ve sağlıklı grupların *T.denticola* miktarı (Ort±S.s)

<i>T.denticola</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,7±0,7	0,7±0,5	0,8±0,8	3,1±2,2	2,5±2,8 [#]	1,5±1,7 ^{*‡}

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda *T.denticola* miktarında başlangıca göre takip dönemlerinde anlamlı azalma gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 16). ÜSPT grubunda *T.denticola* miktarında 3. ayda anlamlı fark bulunmaz iken (p>0,05), 6. ayda istatistiksel anlamlı olarak azalma saptandı (p<0,05). *T.denticola* miktarı başlangıca göre 3. ve 6. aylarda ÜSPT grubunda TSPT grubuna göre daha fazla azalma gösterdi (p<0,05).

Tablo 16: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *T.denticola* miktarı (Ort±S.s)

<i>T.denticola</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,7±0,7	0,7±0,5	0,8±0,8	3,1±2,2	2,5±2,8 [#]	1,5±1,7 ^{*‡}

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

‡ TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.4. *T. forsythia* miktarı

Başlangıç ve takip dönemlerinde *T. forsythia* miktarı Y-AgP'li bireylerde sağlıklı bireylerden yüksekti (p<0,05) (Tablo 17). Cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki takip dönemlerinde *T. forsythia* miktarında anlamlı bir azalma saptanmadı (p>0,05).

Tablo 17: Y-AgP ve sağlıklı grupların *T.forsythia* miktarı (Ort±S.s)

<i>T.forsythia</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	4,2±4,4*	3,3±4,1*	2,5±2,8*	0,4±0,7

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda *T.forsythia* miktarında takip dönemlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir azalma gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 18). ÜSPT grubunda ise *T.forsythia* miktarında başlangıca göre 3. ayda anlamlı bir azalma saptanamaz iken (p>0,05) 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (p<0,05). Gruplar arasında takip dönemleri arasında fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 18: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *T.forsythia* miktarı (Ort±S.s)

<i>T.forsythia</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	2,7±4,6	2,1±2,1	3,1±3,1	5,7±3,7	4,6±5,3	2,0±2,5*

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

4.4.5. *C.rectus*, *C.showae* ve *C. gracilis* miktarı

Y-AgP'li bireylerde başlangıç ve 3. ayda *C.rectus* ve *C.showae* miktarı sağlıklı bireylerden yüksekti (p<0,05), 6. ay değerleri sağlıklı ile benzerdi (p>0,05) (Tablo 19). Y-AgP'li bireylerde *C.gracilis* miktarı ise başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireyler ile benzerdi (p>0,05). Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra *C. Rectus*, *C.showae* ve *C. gracilis* miktarında azalma saptanmadı (p>0,05).

Tablo 19: Y-AgP ve sağlıklı grupların *C.rectus*, *C.showae* ve *C. gracilis* miktarı (Ort±S.s)

	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
<i>C.rectus</i> Log (DNA kopyası)	2,5±2,6*	2,6±3,1*	1,6±1,0	0,8±1,1
<i>C.showae</i> Log (DNA kopyası)	1,6±1,4*	1,7±1,9*	1,1±0,8	0,7±0,8
<i>C.gracilis</i> Log (DNA kopyası)	0,2±0,2	0,3±0,3	0,3±0,3	0,2±0,2

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT gruplarında *C.rectus* miktarı takip dönemlerinde başlangıç değerlerine benzerdi (p>0,05) (Tablo 20). ÜSPT grubunda TSPT grubuna göre *C.rectus* miktarında başlangıca göre 3. ve 6. aylarda daha fazla azalma saptandı (p<0,05).

TSPT grubunda *C.showae* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 20). ÜSPT grubunda ise *C.showae* miktarı başlangıç ve 3. ayda benzer iken (p>0,05), 6. ayda başlangıca göre anlamlı azalma saptandı (p<0,05). ÜSPT grubunda TSPT grubuna göre *C.showae* miktarında 3. ve 6. aylarda daha fazla azalma bulundu (p<0,05).

TSPT ve ÜSPT gruplarında *C.gracilis* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 20). Her iki tedavi grubunun başlangıç değerlerine göre 3. ay ve 6. ay değişimleri de birbirine benzerdi (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *C.rectus*, *C.showae* ve *C.gracilis* miktarı (Ort±S.s)

	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
<i>C.rectus</i> Log (DNA kopyası)	1,2±0,9	1,5±0,7	1,6±1,1	3,7±3,1	3,7±4,1 [#]	1,6±1,1 [‡]
<i>C.showae</i> Log (DNA kopyası)	0,8±0,7	1,0±0,7	1,0±0,8	2,4±1,4	2,4±2,4 [#]	1,1±0,8 [‡]
<i>C.gracilis</i> Log (DNA kopyası)	0,2±0,2	0,3±0,3	0,3±0,3	0,2±0,2	0,2±0,2	0,3±0,3

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

‡ TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.6 *E.nodatum* Miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *E.nodatum* saptandı (p<0,05) (Tablo 21). Y-AgP'li hastalarda *E.nodatum* başlangıç değerlerine göre takip dönemlerinde değişim göstermedi (p>0,05).

Tablo 21: Y-AgP ve sağlıklı grupların *E.nodatum* miktarı (Ort±S.s)

	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
<i>E.nodatum</i> Log (DNA kopyası)	0,8±0,7*	0,7±0,6*	0,6±0,4*	0,3±0,4

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda başlangıç değerlerine göre *E.nodatum* miktarı takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 22). ÜSPT grubunda *E.nodatum* miktarında tedavi sonrası 3. ve 6. ayda başlangıca göre anlamlı şekilde azalma gözlemlendi

($p<0,05$). TSPT grubuna kıyasla ÜSPT grubunda *E.nodatum* miktarında başlangıca göre 3. ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalma saptandı ($p<0,05$).

Tablo 22: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *E.nodatum* miktarı (Ort±S.s)

<i>E.nodatum</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	0,4±0,3	0,5±0,4	0,5±0,4	1,3±0,7	0,9±0,7*#	0,6±0,5*‡

* Başlangıca göre anlamlı farklılık ($p<0,05$)

TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay ($p<0,05$)

‡ TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay ($p<0,05$)

4.4.7. *F.nucleatum vinceti*, *F.nucleatum nucleatum*, *F.nucleatum polymorphum* Miktarı

Y-AgP'li hastalarda 3.ayda sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *F.nucleatum vinceti* saptandı ($p<0,05$), başlangıç ve 6. ay değerleri sağlıklı bireyler ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 23). Y-AgP'li hastalarda *F.nucleatum vinceti* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi ($p>0,05$).

Y-AgP'li hastaların *F.nucleatum nucleatum* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireyler ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 23). Y-AgP'li hastalarda *F.nucleatum nucleatum* başlangıç ve takip dönemlerinde de farksızdı ($p>0,05$).

Y-AgP'li hastalarda 3.ayda sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *F.nucleatum polymorphum* saptandı ($p<0,05$), başlangıç ve 6. ay değerleri sağlıklı bireyler ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 23). Y-AgP'li hastalarda *F.nucleatum polymorphum* başlangıç ve takip dönemlerinde farksızdı ($p>0,05$)

Tablo 23: Y-AgP ve sağlıklı grupların *F.nucleatum vinceti*, *F.nucleatum nucleatum*, *F.nucleatum polymorphum* miktarı (Ort±S.s)

	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
<i>F.nucleatum vincentii</i> Log (DNA kopyası)	1,8±1,7	2,1±2,6*	1,5±1,5	1,0±1,0
<i>F.nucleatum nucleatum</i> Log (DNA kopyası)	1,4±1,7	1,5±1,5	1,4±1,7	0,8±0,7
<i>F.nucleatum polymorphum</i> Log (DNA kopyası)	2,8±4,2	5,1±13,5*	1,4±1,7	0,5±0,5

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT grubunda *F. nucleatum vinceti* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 24). ÜSPT grubunda *F. nucleatum vinceti* miktarı başlangıca göre 3. ve 6. ayda TSPT grubununkine göre daha fazla azaldı (p<0,05).

TSPT ve ÜSPT grubunda *F.nucleatum nucleatum* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p<0,05) (Tablo 24). Her iki tedavi grubunun başlangıca göre 3. ay ve 6. ay değişim değerleri de birbirine benzerdi (p>0,05).

Her iki tedavi grubunda *F.nucleatum polymorphum* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p >0,05) (Tablo 24). ÜSPT grubunda *F.nucleatum polymorphum* miktarında başlangıca göre 3. ve 6. aylarda TSPT grubuna göre daha fazla azalma saptandı (p>0,05).

Tablo 24: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *F.nucleatum vincentii*, *F.nucleatum nucleatum*, *F.nucleatum polymorphum* miktarı (Ort±S.s)

	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
<i>F.nucleatum vincentii</i> Log (DNA kopyası)	0,9±0,6	1,6±1,8	1,4±1,4	2,8±1,9	2,6±3,3 [#]	1,7±1,7 [‡]
<i>F.nucleatum nucleatum</i> Log (DNA kopyası)	1,4±2,3	1,3±1,1	1,8±2,3	1,5±0,9	1,7±1,9	1,0±0,8
<i>F.nucleatum polymorphum</i> Log (DNA kopyası)	0,5±0,4	0,6±0,7	0,6±0,9	5,3±5,0	9,7±18,3 [#]	2,2±1,9 [‡]

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.8. *P.intermedia* miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıçta sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *P.intermedia* saptandı (p<0,05), 3. ve 6. ay değerleri sağlıklı bireyl er ile benzerdi (p>0,05) (Tablo 25). Y-AgP'li hastalarda *P.intermedia* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde farksızdı (p>0,05).

Tablo 25: Y-AgP ve sağlıklı grupların *P.intermedia* miktarı (Ort±S.s)

	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
<i>P.intermedia</i> Log (DNA kopyası)	0,6±0,7*	0,6±0,8	0,4±0,5	0,3±0,4

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT grubunda *P.intermedia* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 26). *P.intermedia* miktarı ÜSPT grubunda başlangıca göre 6. ayda TSPT grubuna göre daha fazla azaldı (p<0,05).

Tablo 26: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *P.intermedia* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.intermedia</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,3±0,4	0,3±0,2	0,3±0,3	1,0±0,8	0,8±1,1	0,6±0,6 [‡]

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.9. *P.micra* miktarı

Y-AgP'li hastalarda 3. ayda sağlıklı bireylere göre daha fazla miktarda *P.micra* saptandı (p<0,05), başlangıç ve 6. ay değerleri sağlıklı bireyler ile benzerdi (p>0,05) (Tablo 27). Y-AgP'li hastalarda *P.micra* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde farksız bulundu (p>0,05).

Tablo 27: Y-AgP ve sağlıklı grupların *P.micra* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.micra</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	0,6±0,5	0,9±1,4*	0,5±0,3	0,5±0,3

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT grubunda *P.micra* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05) (Tablo 28). *P.micra* miktarı ÜSPT grubunda TSPT grubuna kıyasla 3. ve 6. ayda daha fazla azaldı (p<0,05).

Tablo 28: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *P.micra* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.micra</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,3±0,2	0,5±0,3	0,4±0,2	0,9±0,5	1,4±1,8 [#]	0,6±0,4 [‡]

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.4.10 *P.nigrescens* Miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *P.nigrescens* saptandı (p<0,05) (Tablo 29). Y-AgP'li hastalarda *P.nigrescens* miktarı başlangıç ve takip dönemlerinde benzerdi (p>0,05).

Tablo 29: Y-AgP ve sağlıklı grupların *P.nigrescens* miktarı (Ort±S.s)

<i>P.nigrescens</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	1,0±0,7*	1,0±0,8*	0,8±0,5*	0,4±0,5

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT grubunda başlangıç ve takip dönemlerinde *P.nigrescens* miktarı benzerdi (p>0,05) (Tablo 30). ÜSPT grubunda *P.nigrescens* miktarı başlangıca göre 6. ayda istatistiksel anlamlı olarak azaldı. Her iki tedavi grubunun başlangıca göre 3. ay ve 6. ay değişim değerleri de birbirine benzerdi (p>0,05).

Tablo 30: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *P.nigrescens* miktarı (Ort±S.s)

<i>P. nigrescens</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,7±0,6	0,8±0,7	0,7±0,6	1,4±0,6	1,1±0,9	0,8±0,4*

* Başlangıca göre anlamlı farklılık (p<0.05)

4.4.11. *S.constellatus* Miktarı

Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve takip dönemlerinde sağlıklı bireylerle benzer miktarda *S.constellatus* saptandı (p>0,05) (Tablo 31). Y-AgP'li hastalarda başlangıç ve takip dönemlerine ait *S.constellatus* miktarı benzerdi (p>0,05).

Tablo 31: Y-AgP ve sağlıklı grupların *S.constellatus* miktarı (Ort±S.s)

<i>S.constellatus</i> Log (DNA kopyası)	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
	0,4±0,3	0,4±0,3	0,3±0,2	0,3±0,2

TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç ve takip dönemlerine ait *S.Constellatus* miktarı farksız bulundu (p>0,05) (Tablo 32). Her iki tedavi grubunun başlangıca göre 3. ay ve 6. ay değişim değerleri de birbirine benzerdi (p>0,05).

Tablo 32: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait *S.constellatus* miktarı (Ort±S.s)

<i>S. constellatus</i> Log (DNA kopyası)	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
	0,3±0,3	0,4±0,3	0,3±0,1	0,4±0,3	0,4±0,3	0,3±0,2

4.5. Biyokimyasal Bulgular

4.5.1. Dişeti oluğu sıvısı IL-1 β seviyesi

Y-AgP grubunun tedavi öncesi başlangıç DOS IL-1 β total miktarı sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 33). Tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay değerleri ise sağlıklı bireylerle benzerdi ($p>0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği değerlendirildiğinde Y-AgP grubunun DOS IL-1 β total miktarı başlangıca göre 3. ve 6. ayda anlamlı seviyede azalma gösterdi ($p>0,05$). Y-AgP grubunun başlangıç, 3. ve 6. Ay DOS IL-1 β konsantrasyonu sağlıklı grup ile benzerdi ($p>0,05$). Y-AgP grubunun DOS IL-1 β konsantrasyonu başlangıca göre 3. ayda istatistiksel anlamlı azalma gösterdi, başlangıç ve 6. ay arasında ise fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 33: Y-AgP ve sağlıklı grupların IL-1 β total miktar ve konsantrasyonu (Ort \pm S.s)

IL-1 β	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
Total Miktar (ng/örnek)	3,0 \pm 5,7*	1,4 \pm 3,1 [#]	1,5 \pm 3,3 [#]	1,5 \pm 3,7
Konsantrasyon (ng/ μ l)	5,4 \pm 10,9	2,6 \pm 5,2 [#]	4,0 \pm 9,0	3,8 \pm 9,9

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık ($p<0,05$)

[#] Başlangıca göre anlamlı farklılık ($p<0,05$)

TSPT grubunda başlangıç, 3. ve 6.ay DOS IL-1 β total miktarı benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 34). ÜSPT grubunda ise DOS IL- β total miktarı başlangıç, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak farklıydı ($p<0,05$). Her iki tedavi grubunun DOS IL-1 β total miktarının başlangıca göre 3. ve 6. aydaki değişimleri farklı idi ($p<0,05$).

TSPT grubunda başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6 ay DOS IL-1 konsantrasyonu benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 34). ÜSPT grubunda ise DOS IL-1 β

konsantrasyonu başlangıç, 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak farklıydı ($p<0,05$). Her iki tedavi grubunun DOS IL-1 β konsantrasyonunun başlangıca göre 3. ve 6. aydaki değişimleri benzerdi ($p<0,05$).

Tablo 34: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS IL-1 β total miktar ve konsantrasyonu (Ort \pm S.s)

IL-1 β	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
Total Miktar (pg/örnek)	1,6 \pm 4,1	1,1 \pm 3,0	1,6 \pm 2,9	4,4 \pm 6,7	1,7 \pm 3,2* [#]	1,5 \pm 3,7* [‡]
Konsantrasyon (pg/ μ l)	3,3 \pm 9,1	1,8 \pm 0,4	4,2 \pm 8,2	7,5 \pm 12,2	3,5 \pm 6,1* [#]	3,8 \pm 9,9* [‡]

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Başlangıca göre anlamlı farklılık ($p<0,05$)

TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay ($p<0,05$)

‡ TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay ($p<0,05$)

4.5.2. Dişeti oluğu sıvısı IL-6 seviyesi

Y-AgP grubunun başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS IL-6 total miktarı sağlıklı grup ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 35). Y-AgP'li hastalarda DOS IL-6 total miktarının başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). Y-AgP grubunun başlangıç ve takip dönemlerinde DOS IL-6 konsantrasyonu sağlıklı grubun seviyesinden yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Y-AgP grubunda başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda DOS IL-6 konsantrasyonunun benzer olduğu saptandı (Tablo $>0,05$).

Tablo 35: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

IL-6	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
Total miktar (ng/örnek)	1,3±1,3	1,1±0,5	1,2±0,8	1,0±0,0
Konsantrasyon (ng/μl)	2,7±2,8*	4,6±8,7*	4,7±8,8*	2,0±57

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç, 3. ve 6. ay DOS IL-6 total miktarı benzerdi (p>0,05) (Tablo 36). Her iki tedavi grubunun DOS IL-6 total miktarının başlangıca göre 3. ve 6. aydaki değişimi farklı idi. (p<0,05). TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç, 3. ve 6. ay DOS IL-6 konsantrasyonu farksızdı (p>0,05). Her iki tedavi grubunun DOS IL-6 konsantrasyonunun başlangıca göre 3. aydaki değişimleri benzer iken 6. ayda farklı idi (p<0,05).

Tablo 36: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

IL-6	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
Total miktar (pg/örnek)	1,5±1,9	1,2±0,5	1,3±1,2	1,1±0,6	1,0±0,4 [#]	1,1±0,5 [‡]
Konsantrasyon (pg/μl)	3,4±3,7	6,2±13,9	6,2±13,9	2,2±1,8	3,6±3,0	3,8±2,9 [‡]

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay (p<0.05)

[‡] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 6.ay (p<0.05)

4.5.3. Dişeti oluşu sıvısı klasterin seviyesi

Y-AgP grubunun başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS klasterin total miktarı sağlıklı grup ile benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 37). Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği incelendiğinde, DOS klasterin total miktarının başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). DOS klasterin konsantrasyonunun Y-AgP ve sağlıklı grubun başlangıç ve takip dönemlerinde birbirine benzer olduğu bulundu ($p>0,05$). Y-AgP'li DOS klasterin konsantrasyonu başlangıç ve periodontal tedavi sonrası 3. ve 6. ayda farksızdı ($p>0,05$).

Tablo 37: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS klasterin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Klasterin	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
Total miktar (ng/örnek)	3,7±8,9	2,6±6,4	3,1±6,4	2,2±4,1
Konsantrasyon (ng/µl)	7,6±8,4	6,6±11,4	9,5±16,8	10,8±15,0

DOS: Dişeti oluşu sıvısı

TSPT ve ÜSPT grubunda DOS klasterin total miktarında başlangıç ve takip dönemlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 38). Her iki tedavi grubunun başlangıca göre 3. ay ve 6. ay değişim değerleri de birbirine benzerdi ($p>0,05$). DOS klasterin konsantrasyonu da TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç ve takip dönemlerinde farksızdı ($p>0,05$). Her iki tedavi grubunun başlangıca göre 3. ay ve 6. aydaki değişimi de birbirine benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 38: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS klasterin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Klasterin	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
Total miktar (ng/örnek)	3,6±9,0	3,0±8,8	3,1±5,3	3,8±8,8	2,2±2,5	2,9±7,3
Konsantrasyon (ng/μl)	7,6±16,8	7,4±14,6	10,7±18,8	7,6±19,9	5,9±7,0	8,1±14,5

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

4.5.4. Dişeti oluğu sıvısı sistatin c seviyesi

Y-AgP'li hastaların başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS sistatin c total miktarı sağlıklı grubun DOS sistatin c total miktarından istatistiksel anlamli seviyede yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 39). Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin DOS sistatin c total miktar üzerindeki etkinliği incelendiğinde, DOS sistatin c total miktarında başlangıca göre tedavi sonrası takip dönemlerinde istatistiksel anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$). Y-AgP'li başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS sistatin c konsantrasyonu sağlıklı bireyler ile benzerdi ($p>0,05$). Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası sistatin c konsantrasyonunda başlangıç ile takip dönemleri arasında istatistiksel anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 39: Y-AgP ve sağlıklı grupların sistatin c total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Sistatin c	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç
Total miktar (ng/örnek)	0,5±0,4*	0,5±0,4*	0,5±0,4*	0,1±0,1
Konsantrasyon (ng/μl)	1,0±0,8	1,3±1,2	1,3±1,0	1,1±2,0

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Sağlıklı gruptan anlamli farklılık ($p<0,05$)

TSPT grubunda başlangıç, 3. ve 6. ay DOS sistatin c total miktarı benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 40). ÜSPT grubunda ise DOS sistatin c total miktarında 3. ayda istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$), 6. ayda ise başlangıç ile benzerdi ($p>0,05$). Her iki tedavi grubunun DOS sistatin c total miktarının başlangıca göre 3. aydaki değişimi farklı iken ($p<0,05$), 6. ayda birbirine benzerdi ($p>0,05$)

TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç, 3. ve 6. ay DOS sistatin c konsantrasyonları benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 40). Her iki tedavi grubunun DOS sistatin konsantrasyonları başlangıca göre 3. ve 6. aydaki değişimi farksızdı ($p>0,05$).

Tablo 40: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS sistatin c total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Sistatin c	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
Total miktar (ng/örnek)	0,4±0,4	0,5±0,4	0,4±0,3	0,6±0,4	0,5±0,3* [#]	0,5±0,5
Konsantrasyon (ng/μl)	0,9±0,7	1,3±1,5	1,2±1,0	1,2±0,9	1,3±0,8	1,4±1,0

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Başlangıca göre anlamlı farklılık ($p<0,05$)

[#] TSPT grubundan anlamlı farklılık Δ 3.ay ($p<0,05$)

4.5.5. Dişeti oluğu sıvısı osteokalsin seviyesi

Y-AgP grubunun başlangıç ve takip dönemlerinde DOS osteokalsin total miktarı sağlıklı bireylerle benzerdi ($p>0,05$). Y-AgP grubunda başlangıç, tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS osteokalsin total miktarı benzerdi ($p>0,05$).

Y-AgP grubunun başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6. ayda osteokalsin konsantrasyonu sağlıklı bireylerden anlamlı seviyede düşüktü ($p<0,05$) (Tablo). Y-AgP grubunda başlangıç, tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS osteokalsin konsantrasyonu benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 41: Y-AgP ve sağlıklı grupların DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Osteokalsin	Y-AgP (n=33)			Sağlıklı (n=15)
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>
Total miktar (ng/örnek)	17,6±3,2*	17,4±3,4*	17,5±3,37	18,0±3,0
Konsantrasyon (ng/μl)	39,9±28,6*	49,0±33,1*	70,3±110,4*	363,0±1106,0

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

* Sağlıklı gruptan anlamlı farklılık (p<0.05)

TSPT ve ÜSPT grubunda başlangıç ve tedavi sonrası 3. ve 6 ay DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu benzerdi (p>0,05) (Tablo 42). Her iki tedavi grubunun DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonunun başlangıca göre 3. ve 6. aydaki değişimleri benzerdi (p>0,05).

Tablo 42: TSPT ve ÜSPT gruplarının başlangıç ve takip dönemlerine ait DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu (Ort±S.s)

Osteokalsin	TSPT (n=16)			ÜSPT (n=17)		
	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>	<i>Başlangıç</i>	<i>3. ay</i>	<i>6. ay</i>
Total miktar (pg/örnek)	20,0±1,9	20,1±2,2	19,9±2,3	16,3±3,0	16,0±3,0	16,2±3,1
Konsantrasyon (pg/μl)	51,9± 37,0	60,3± 42,5	93,1± 27,4	33,6±20,6	42,9±25,0	57,6±47,4

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Yaygın agresif periodontitis mikrobiyolojik, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır (254). Bu hastalığın tedavisinde başarının anahtarı erken tanıdır (254). Hastalığa ne kadar erken tanı konulursa diş kaybı da o kadar az olacak, kayıp olan bölgelerin rehabilitasyonu o kadar başarılı olacaktır. Belirtileri çoğunlukla genç yaşta başlayan bu hastalık tedavi edilmediğinde çok kısa süre içerisinde diş kayıplarına yol açabilir. Tedavinin başarısı klinik parametrelerin biyolojik iyileşme ile desteklenmesine bağlıdır. Randomize, tek kör, kontrollü ve paralel tasarımı bir klinik çalışma olarak planlanan araştırmamızda yaygın agresif periodontitisli hastalarda tek ya da üç seansta yapılan mekanik cerrahisiz periodontal tedavinin klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Bulgularımız herhangi bir kimyasal madde ile desteklenmeyen mekanik, cerrahisiz periodontal tedavinin yaygın agresif periodontitis hastalarının klinik parametreleri üzerinde 6 aylık gözlem döneminde istatistiksel olarak başlangıç değerlerine göre anlamlı ve klinik olarak olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu klinik başarıya karşın uygulanan tedavinin konak yanıtı ve mikrobiyal faktörler üzerindeki etkisinin ise sınırlı olduğu, tedavi sonrası 6. ayda dahi bu değerlerin sağlıklı kişilerdeki seviyelere getirilemediği gözlenmiştir. Bu da Y-AgP'li hastalarda yapılacak tedavi uygulamalarının biyolojik yanıtı modifiye edici, mikrobiyal baskılama sağlayıcı yöntemler içermesi gerektiğini düşündürmektedir. Uygulanan iki farklı tedavi yöntemi karşılaştırıldığında her iki tedavinin de klinik parametreler üzerindeki etkinliğinin benzer ve başarılı olduğu

izlenmiştir. Buna karşılık, mikrobiyolojik parametreler değerlendirildiğinde üç seans periodontal tedavinin kırmızı komplekste yer olan tüm periodontopatojenlerin ve turuncu komplekste yer alan bazı periodontal patojenlerin sayısını düşürmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, Y-AgP hastalarında uygulanacak cerrahisiz periodontal tedavinin klinik düzeyde olumlu sonuçlar verirken biyolojik parametreler üzerinde aynı başarıyı elde etmekte yetersiz kaldığını, çok seansta elde edilen bakteri baskılanmasının daha kalıcı olabildiğini düşündürmektedir. Tedavi protokollerinin belirlenmesinde klinik değerlendirmenin her zaman yeterli olmayacağı, mikrobiyal ve biyokimyasal iyileşme ölçütlerinin geliştirilmesi ve klinik uygulamaları desteklemesi gerektiğini bu çalışmanın bulguları ortaya koymaktadır.

Demografik özellikler incelendiğinde tek seans veya üç seans mekanik cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan Y-AgP'li ve sağlıklı grubu oluşturan bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzer olduğu görülmektedir. Her iki grupta yer alan yaygın agresif periodontitisli hastaların tedavi öncesi sığ, orta ve derin periodontal ceplerinin dağılımları, klinik ataşman seviyeleri, tüm ağız sondlamada kanama ve plak değerlerinin benzer olması, grupların benzer şiddette yaygın agresif periodontitise sahip bireylerden oluştuğunu göstermektedir.

5.1. Klinik Bulgular

Tedavi yöntemi olarak bu çalışmada sadece mekanik yaklaşım incelenmiştir. Çalışma protokolünde herhangi bir kemoterapotik maddeye yer verilmemiştir. Periodontal tedavinin ilk ayağını oluşturan cerrahisiz tedavi yönteminin sonuçları 6 aylık bir sürede araştırılmıştır. Bu tercihler yapılırken periodontitisin kontrol altına alınmasında motivasyon ile birlikte diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemlerini içeren mekanik cerrahisiz periodontal tedavi günümüzde kabul edilen en etkin tedavi yöntemi olduğu bilgisinden hareket edilmiştir. Bu tedavi yöntemi,

sondalanan cep derinliği ve periodontal dokulardaki enflamasyonu azaltıp, klinik ataşman kaybını durdurarak periodontal patojenlerin kolonizasyonu kolaylaştıran şartların ortadan kaldırılmasını sağlar (46, 47, 307). Bu tedavi tekniği, kendi başına bir tedavi yöntemi olabildiği gibi ileri periodontal tedaviye geçişin de ilk aşamasını oluşturur. Tek veya üç seansta cerrahisiz periodontal tedavinin tamamlanması konusunda yapılan araştırmalar, giriş bölümünde de ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi, tek seansta yoğun şekilde yapılacak tedavinin üç seansa yayılacak tekniğe oranla ağız içindeki enfekte bölgelerden re-kolonizasyonu engellemesi nedeniyle tercih edilmesini öngörmektedir (238, 240). Bu yaklaşım, hastanın daha az sayıdaki seansta kliniğe gelmesini sağladığı için zaman tasarrufu da sağlayabilir (307). Aynı zamanda ileri periodontal tedaviye geçişi de hızlandırabilir (307). Su anda kadar yapılan çalışmalar, bu yaklaşımın özellikle kronik periodontitiste etkin olabildiğini göstermektedir (7, 8, 9, 58, 339). Bu çalışmalarda çeşitli kemoterapotik maddelerden de sıklıkla yararlanılmıştır (4, 234, 241, 258). Y-AgP'li hastalarda ise tek seanslı tedavinin etkinliğini gösteren çalışma sayısı son derece sınırlıdır (4, 5, 203). Araştırmamızda her iki tedavi yaklaşımından sonra, tedavi sonrası takip dönemlerinin tümünde başlangıca kıyasla klinik periodontal parametrelerde belirgin bir düzelme olduğu saptanmıştır. Aktif cerrahisiz periodontal tedavi tamamlandıktan sonra, elde edilen periodontal sağlığın sürdürülmesi ve hastalığın nüksünün önlenmesi için hastaların düzenli aralıklarla idame tedavisine alınması önemlidir (46, 47, 307). Y-AgP'li bireyler tedavi tamamlandıktan sonra 2. hafta, 1. 3. ve 6. aylarda yeniden değerlendirilmiş ve oral hijyen eğitimi yinelenmiştir. Sık idame döneminin hastaların oral hijyen alışkanlıklarının en iyi düzeyde kalmasına yardımcı olmuş olabileceği düşünülebilir. Bulgularımız klinik anlamda tek seansta yapılan cerrahisiz tedavinin üç seansta yapılan tekniğe göre benzer başarı göstermesine rağmen

mikroorganizma sayılarını etkin şekilde azaltmak konusunda benzer başarıyı gösteremediğini ortaya koymuştur. Bu durum re-kolonizasyonu engellemek için tek seansta tedavi bitirilmesi ön görüşünü Y-AgP'li hastalarda desteklememektedir. Hastaların birden fazla seansta tedavi görmeleri patojen türlerin sayısını daha efektif şekilde azaltmaktadır. Bu durum, hastaların motivasyonu ile de ilişkilendirilebilecek bir "Hawthorne etkisini" de düşündürülebilir. Buna karşılık 6 aylık gözlem süresince etkinin devamlı olması, biyolojik bir etkinliği düşündürmektedir. Daha geniş ve kimyasal maddelerin de kullanıldığı araştırmalarla ve çalışma tasarımlarında yapılacak değişikliklerde bu sorunun yanıtı incelenebilir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesinden sonra dişeti çekilmesi ve klinik ataşman kazancına bağlı olarak sondalanan cep derinliği azalır. Sondalanan cep derinliğindeki azalma ve klinik ataşman kazancının miktarı başlangıç sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesine bağlı olarak değişmektedir (46, 47). Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra, başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan sığ bölgelerde anlamlı değişimler olmazken bu bölgelerde düşük seviyede klinik ataşman kaybı görülür. Başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerde ise cerrahisiz periodontal tedaviden sonra sondalanan cep derinliğinde belirgin bir azalma ve klinik ataşman kazancı sağlandığı çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (46, 47). Araştırmamızda da incelenen bölgeler başlangıç sondalanan cep derinliklerine göre sınıflandırılmış ve tedavinin etkinliği farklı cep derinliklerinde de ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki tedavi yaklaşımından sonra da, derin ve orta derinlikteki periodontal ceplerde sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. Tek ve üç seans mekanik cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 6. ayda başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde yaklaşık 1,6 mm, başlangıç sondalanan cep

derinliği ≥ 7 mm olan derin periodontal ceplerde ise yaklaşık 3,2 mm azalma gözlenmiştir. Beklendiği gibi, sondalanan cep derinliğinde azalma en fazla başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerde, daha az olarak da başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde sağlanmış (17, 18) sığ bölgelerde ise anlamlı bir değişim saptanamamıştır. Her iki tedavi grubunda da mekanik periodontal tedavi sonrası sondalanan cep derinliğinde gözlenen bu azalmalar Badersten'in yaptığı çalışma sonuçlarıyla uyumludur (18, 124, 125). Daha önceki araştırma sonuçlarına benzer olarak, orta ve derin periodontal ceplerin derinliklerindeki değişimin, klinik ataşman kazancından daha çok enflamasyonun özölmesi ile birlikte görölen dişeti çekilmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (170, 289). Klinik bulgulara paralel olarak hastaların tedavi öncesi sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı yüksek olan dişeti oluğu sıvısı hacmi, tüm ağız sondalamada kanama ve plak seviyeleri mekanik cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 6. aya kadar anlamlı bir düşüş göstermiştir. Mekanik periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerde gözlenen bu iyileşme süreci yapılan diğer çalışmalarla benzerdir (7). Sonuç olarak bulgularımız cerrahisiz periodontal tedavinin klinik etkilerinin araştırıldığı daha önceki çalışmalarla uyum içerisindedir (17, 18, 102). Yapılan araştırmalarda çalışmamıza benzer olarak mekanik periodontal tedavi sonrası takip dönemlerinde sondlamada kanama ve plak indeks değerleri anlamlı oranda azalma gözlenmiş ve tedavi gruplarının sondalamada kanama ve plak indeksi değerleri üzerindeki etkinliği arasında anlamlı fark bulunamamıştır (7, 58, 124, 125, 349).

Y-AgP'nin tedavisinde mekanik periodontal tedaviye ek olarak çeşitli antimikrobiyal maddeler sıklıkla kullanılması önerilmektedir (4, 5, 203, 278, 326). Bu bilgi özellikle mikrobiyal türlerin baskılanması açısından desteklenir. Öte yandan

re-kolonizasyonu daha başarılı şekilde engellediği düşünölen tek seansta yapılan mekanik tedavinin etkinliği az sayıda çalışmada incelenmiştir. Aynı şekilde tek başına cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (93, 119, 252). Y-AgP'li hastalarda tek başına cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada (119) 4 seansta tamamlanan mekanik tedaviden sonra 10. haftada sondalanan cep derinliğinde 2,11 mm azalma ve klinik ataşman seviyesinde ise 1,77 mm kazanç elde edilmiştir. Araştırmacılar yaygın agresif periodontitisli hastaların %32'sinin tedaviye yanıt vermemesini sigaranın tedaviye olan yanıtı olumsuz etkilemesine bağlamışlardır. Y-AgP'li hastalarda irrigasyon solüsyonu olarak klorheksidin kullanarak ya da kullanılmadan ultrasonik cihaz ile yapılan cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini değerlendiren bir diğer çalışmada, tedaviden 6 hafta sonraki derin periodontal ceplerde ortalama 1 mm kazanç olduğu gösterilmiştir (93).

Purucker ve arkadaşları (233) Y-AgP'li hastalarda antibiyotik kullanılmadan tek başına cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında tedaviden 2 ay sonra sondalanan cep derinliğinde yaklaşık 1 mm azalma ve klinik ataşman seviyesinde 0,5 mm kazanç sağlamışlardır. Bu çalışma sonucunda bulunan değerler tedaviye ilave antibiyotik kullanarak yaptıkları çalışma sonuçlarına benzer bulunmuştur (342). Buna karşın Sigusch ve arkadaşları (275) cerrahisiz periodontal tedaviye ilave antibiyotik kullandıkları çalışmalarında tedaviden 3 hafta sonra klinik parametrelerde düzelme sağlayamamışlardır.

Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kombine antibiyotik kullanımının etkinliğini değerlendiren Guerrero ve arkadaşlarının (94) çalışmasında periodontal tedavi 24 saat içinde tamamlanmış ve her iki grupta da 2 hafta süresince klorheksidin gargara kullanılmıştır. Tedavi sonrası 2. ve 6. aylarda

her iki grupta da klinik parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. $SCD \geq 7$ mm olan bölgelerde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave antibiyotik kullanılan grupta kontrol grubuna göre SCD'de 1,4 mm azalma ve KAS'da 1 mm kazanç, SCD 4-6 mm olan bölgelerde ise SCD'de 0,4 mm azalma ve KAS'da 0,5 mm ilave kazanç sağlanmıştır. Tedavi sonrası 6. ayda hastalığın ilerleme oranının antibiyotik kullanılan grupta %1,5 kontrol grubunda ise %3,3 olduğu bildirilmiştir.

Y-AgP'nin tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak farklı antibiyotiklerin etkinliğini değerlendiren Sigusch ve arkadaşları (275) metronidazol ve klindamisin klinik iyileşmede kontrol grubuna daha iyi sonuç verdiğini gözlemişlerdir. Benzer bir çalışmada, $SCD > 6$ mm olan bölgelerde metranidazol kullanan gruptaki iyileşmenin daha iyi olduğu gözlenmiştir (276). Bahsedilen çalışmaların tümünde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave antibiyotik kullanımının düşük seviyede ek yarar sağladığı, ancak derin bölgelerde periodontal tedaviye gözle görünebilir katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Y-AgP'nin cerrahisiz periodontal tedavisinde farklı mekanik tedavi yöntemlerinin etkinliği de incelenmiştir. Moreira ve arkadaşları (203) 24 saatte tamamlanan tüm ağız dezenfeksiyonunu 4 seansta tamamlanan klasik cerrahisiz periodontal tedavi ile karşılaştırmışlar ve iki grupta da cerrahisiz periodontal tedaviye ilave sistemik antibiyotik ve klorheksidin kullandırmışlardır. Y-AgP'li hastalarda her iki tedavi yaklaşımından sonra 2. ve 6. aylarda klinik parametrelerdeki iyileşmenin benzer olduğu gözlenmiştir. Sigusch ve arkadaşları (275) klasik cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini, cep derinliğine göre kök yüzeyine uyguladıkları küret darbelerinin sıklığını arttırarak uyguladıkları mekanik tedavi ile karşılaştırdıkları ve her iki tedavi grubunda da ilave sistemik metronidazol uyguladıkları çalışmalarında tedavi sonrası 6. ve 24. ayda sondalanan cep

derinliğindeki azalmanın ve klinik ataşman seviyesindeki kazancın test grubunda daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Periodontal tedavide antibiyotiklerin sağladığı ek yarar konusundaki çelişkili sonuçlara ve ideal antibiyotik türü, dozu ve kullanım süresi hakkında bir fikir birliğine varılmamış olmasına karşın AgP'li bireylerde cerrahisiz periodontal tedaviye ilave sistemik antibiyotik kullanımının ilave yararı olduğu kabul edilmiştir (101, 111). Tedaviye ek olarak verilen antibiyotikten fayda sağlamak için mekanik tedavinin en kısa süre içinde tercihan 1 hafta içerisinde tamamlanarak ilacın mekanik tedavi tamamlanır tamamlanmaz verilmesi önerilmiştir (112). Bu durumda, antimikrobiyal tedavinin tek seans tüm ağız ultrasonik temizlik ile birlikte verilmesi yeni bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

Bugüne değin kronik periodontitisli hastalarda 4 ya da 6 haftada tamamlanan klasik periodontal tedavinin etkinliğini, 24 saat içinde tamamlanan tüm ağız mekanik cerrahisiz periodontal tedavi ile kıyaslayan birçok araştırma yapılmıştır (69, 150, 158, 300, 335). Klorheksidin kullanılarak ya da kullanılmadan uygulanan tüm ağız periodontal tedavilerin klinik parametreler üzerinde klasik mekanik tedaviye göre daha başarılı olduğunu gösteren araştırmalar yanı sıra (237) benzer olduğunu bulan çalışmalar da vardır (89, 69, 300). Araştırmacılar tüm ağız temizliği yaklaşımındaki başarının antiseptik kullanımına, kısmen de tedavinin 24 saat gibi çok kısa bir zaman dilimi içerisinde tedavinin tamamlanmasının mikroorganizmaların yeniden kolonizasyonuna engel olmasına bağlamışlardır (241).

Apatzidou ve arkadaşları (7) 12 saat içinde tamamladıkları tüm ağız temizliğinin klinik etkinliğini seanslar arası 2 hafta bırakarak 4 seansta tamamladıkları klasik cerrahisiz periodontal tedavi ile kıyasladıklarında tedavi sonrası 6. ayda her iki tedavi yönteminin de klinik başarısının benzer olduğunu

bulmuşlardır. Araştırmacılar uygulanacak periodontal tedavi yönteminin hastanın gereksinimi, klinisyenin beceri ve işi yüküne göre seçilmesinin uygun olacağı sonucuna varmışlardır (7). Wennström ve arkadaşları (339) ise ultrasonik cihaz ile 1 seansta tamamladıkları tüm ağız temizliği tedavisini 4 haftada tamamladıkları klasik periodontal tedavi ile karşılaştırmışlardır. Üçüncü ayda her iki tedavi grubunda da 5 mm'den derin olan periodontal cepler tekrar tedavi edilmiştir. Altıncı ayın sonunda her iki tedavi grubunda klinik parametrelerindeki iyileşme benzer bulunmuştur. Tedavi için harcadıkları süreyi göz önüne alarak tedavi etkinliğini değerlendirdiklerinde tüm ağız diş yüzeyi temizliği grubunun daha başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (339). Jerveo & Storm ve arkadaşları (124) mekanik tüm ağız temizliğini 24 saat içinde iki seansta tamamlarken, klasik cerrahisiz periodontal tedaviyi 4 seansta tamamlamışlardır. 6. ay sonunda her iki tedavinin de klinik parametreler üzerindeki etkinliğinin benzer olduğunu göstermişlerdir (124). Tomasi ve arkadaşları (313) 1 saat içinde ultrasonik cihaz kullanarak yaptıkları periodontal tedaviyi 4 seansta tamamlanan klasik periodontal tedavi ile kıyaslamışlardır. 3. ayda 5 mm'den fazla sondalanan cep derinliğine sahip olan bölgeler tedavi başlangıcında kullanılan yöntem ile yeniden tedavi edilmiştir. Kronik periodontitisli hastalarda 1 yılsonunda her iki tedavi de aynı oranda başarılı bulunmuştur (313). Del Peleso ve arkadaşlarının (58) ultrasonik cihaz ve el aletlerini birlikte kullandıkları çalışmalarında, tüm ağız temizliği tek seansta tamamlanırken, klasik periodontal tedavi 4 seansta tamamlanmış, tedavi sonrası 3. ayda 5 mm'den derin olan periodontal cepler yeniden tedavi edilmiştir. 6. ayda elde edilen iyileşme her iki grupta benzerdir (58). İki farklı tedavi hasta konforu açısından kıyaslandığında tedaviler birbirine göre üstün bulunmamıştır (58). Sonuç olarak, kronik

periodontitisin tedavisinde her iki tedavi yönteminin de başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (58, 124, 125, 313, 339).

Y-AgP'nin tedavisinde tüm ağız temizliği yaklaşımını etkinliği tedaviye ek olarak klorheksidin ve/veya antibiyotik kullanılarak değerlendirilmiştir (4, 5, 37, 203, 278, 326). Aimetti ve arkadaşları (4) Y-AgP'li hastalarda tüm ağız dezenfeksiyon tedavisinin 6 aylık sonuçlarını değerlendirdikleri araştırmalarında klinik parametrelerde iyileşme olduğu göstermiş, tüm ağız dezenfeksiyonunun Y-AgP'li bireylerin tedavisinde geçerli bir yöntem olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kontrol grubu bulunmayan bu çalışmada 5 mm'den derin olan periodontal ceplerde takip dönemlerinde yeniden tedavi uygulamamış, araştırmacılar bu bölgelerde takip dönemlerinde yeniden tedavi uygulanmasının gerekliliğine dikkat çekmişlerdir (4). Y-AgP'li hastalarda kombine antibiyotik (amoksisilin- metronidazol) ile birlikte tüm ağız dezenfeksiyonu uygulandığında kombine tedavinin klinik parametrelerdeki etkinliği kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (203). Silva - Senem ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada (278) 1 yıllık klinik sonuçlar değerlendirildiğinde değişimler benzer bulunmuştur. Varela ve arkadaşları (326) da tedavi sonrası 3. ayda antibiyotik kullanılan grupta klinik parametrelerdeki iyileşmenin daha iyi olduğunu, 6. ayda ise her iki tedavi grubunda klinik parametrelerdeki değişimin benzer olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar periodontal tedaviye ek antibiyotik kullanımının kısa bir zaman için etkin olduğunu ancak uzun zamanda bu etkinliğin anlamlı olmadığını savunmuşlardır (326). Aimetti ve arkadaşları (5) ise klinik parametrelerdeki iyileşmenin her iki grupta da en fazla 3. ayda gözlemlendiğini ve 6. aya korunduğunu göstermişlerdir. Antibiyotik kullanan grupta klinik iyileşme kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (5). Klorheksidin kullanılmadan, ultrasonik cihaz kullanılarak 45 dakikada tamamlanmış olan tüm ağız temizliği Cesarin ve

arkadaşlarının (37) yaptıkları çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada bir grup kombine antibiyotik kullanırken diğer grup placebo kullanmıştır. 3. ve 6. aylarda antibiyotik kullanan grupta derin periodontal cep sayısının daha az kaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak tüm ağız dezenfeksiyonuna ilave antibiyotik kombinasyonu kullanımının Y-AgP'li hastalarda daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (5, 37). Araştırmamızda Y-AgP'li hastalarda tüm ağız temizliğin etkinliği ilave kemoterapötik madde kullanılmadan araştırılmış tek seans ve üç seansta tamamlanan mekanik cerrahisiz periodontal tedavinin klinik periodontal parametreler üzerindeki etkinliği benzer bulunmuştur. Y-AgP'li hastalarda tek seansta tamamlanan mekanik cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini ilave bir kemoterapötik madde kullanmadan değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızın bulgularına benzer olarak, Zinge ve arkadaşları da (349) kronik periodontitisli hastalarda tek seans ve üç seans mekanik periodontal tedavinin klinik etkinliğini benzer bulmuşlardır.

5.2. Mikrobiyolojik Bulgular

Periodontal tedavi periodontal patojenlerin sayısını azaltarak yararlı mikroorganizmalar için uygun bir çevre sağlamayı hedefler. Yapılan pek çok çalışma periodontal patojen varlığının periodontal tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir (50, 100, 246, 247, 288). Mekanik periodontal tedaviden sonra subgingival mikroorganizma sayısı tedavi öncesine göre %0,1 oranında azalır (85, 183). Sadece 1 hafta sonra ise periodontal cep daha az patojenik karakterde ancak aynı sayıda bakteri tarafından rekolonize olur (103, 329).

Çalışmamızda Y-AgP'li hastalarda ve sağlıklı bireylerde *A. actinomycetemcomitans*, kırmızı ve turuncu kompleks bakterileri DNA-DNA hibridizasyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir (292). Y-AgP hastalarında *A. actinomycetemcomitans* ve kırmızı komplekste yer alan *P.gingivalis*, *T.denticola* ve

T.forsythia miktarı sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunmuştur. Mekanik tedavi sonrası *A. actinomycetemcomitans* miktarında azalma saptanmazken *P. gingivalis*'in tedavi sonrası takip dönemlerinde azaldığı ancak sağlıklı seviyeye inmediği gözlenmiştir. Mekanik cerrahisiz periodontal tedaviden 6 ay sonra *T. forsythia* ve *T. denticola* miktarının sağlıklı bireylerinkinden yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, mekanik periodontal tedavinin tek başına hastalıklı cep bölgelerini “sağlıklı” hale getirmekte yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bununla birlikte seçilen ve incelenen bakteri türlerinin patojenik özelliklerinin farklı olması nedeniyle teker teker değerlendirilmesi gerekir.

A.actinomycetemcomitans, periodontal dokulara penetre olma, oral epitel hücrelerine tutunma ve invaze olma özelliği sayesinde konağın savunma mekanizmalarından kaçarak periodontal dokularda yıkıma yol açabilmektedir (193, 245). Bu nedenle, *A. actinomycetemcomitans*'ın periodontal dokulardan tam olarak yok edilebilmesi için periodontal tedaviye ilave olarak antimikrobiyal madde kullanımının gerekliliği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (2, 66, 107). Bu çalışmada herhangi bir kimyasal destekleyici ajan kullanılmaması nedeniyle bu bakteri türünde bir azalma sağlanmadığı, bu durumun bakterinin epitel invazyonuna yeteneği ile ilişkilendirilebileceği düşünülebilir. Aynı şekilde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin *P.gingivalis* sayısında geçici bir azalma sağladığı ancak bu patojeni subgingival bölgelerden tam olarak elimine edemediği bildirilmiştir (283). *P. gingivalis*'in ağızda furkasyon ve periodontal cep tabanı gibi ulaşılamayan bölgelerde bulunması bu organizmanın mekanik tedavi ile uzaklaştırılmasını engeller. Bu nedenle, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* tek başına mekanik tedavi ile derin periodontal ceplerden elimine edilememektedir (283). Nitekim mekanik tedavinin periodontal hastalığın agresif formlarında söz konusu patojenleri

elimine edip edememesi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Birçok çalışma agresif periodontitisli hastalarda tek başına diş yüzeyi ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerinin *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*'i etkin bir şekilde elimine edemediğini göstermiştir (245, 263, 273). Bu nedenle, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*' in periodontal dokulardan tam olarak yok edilebilmesi için periodontal tedaviye ilave olarak antimikrobiyal madde kullanımının gerekliliği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (2, 66, 107). Bu iki bakteriye paralel şekilde *T. forsythia*'nın da mekanik tedavi ile elimine edilemediği bildirilmiştir (53, 302). Bu bilgiler, Y-AgP'li hastalarda mekanik tedaviye ek olarak antimikrobiyal madde kullanımını desteklemektedir.

Araştırmamızda Y-AgP'li hastalarda üç seans periodontal tedavi periodontal hastalıkla ilişkilendirilen (288) kırmızı kompleks bakterilerin sayısını azaltmada özellikle 6. ayda tek seans periodontal tedaviye göre daha başarılı olduğu bulunmuştur. Y-AgP'li hastalarda üç seans mekanik periodontal tedavi ile turuncu kompleks bakterilerden *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum* ve *P. nigrescens* 'in miktarı da tek seans periodontal tedaviye göre 6. ayda daha fazla azaltmıştır. Kırmızı ve turuncu kompleks bakterileri üzerinde üç seans periodontal tedavinin daha etkili olmasının bir nedeni üç seansta tamamlanan mekanik tedavide Y-AgP hastalarının daha sık görülmesine bağlı olarak ağız bakımının ideale yakın seviyede tutulması olabilir. Bilindiği gibi supragingival plak kontrolü subgingival bakterilerin rekolonizasyonunu önlemede etkin rol oynar (238, 349). Ayrıca periodontal tedavi zararlı patojenleri sayıca azaltırken yararlı patojenlerin de sayısı artmaktadır. Üç seansta tamamlanan mekanik tedavi yararlı patojenlerin sayısında daha fazla artış sağlayabilir. Bu hipotezin desteklenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik periodontitis hastalarında ilave bir kemoterapötik madde kullanmadan yapılan tek seans periodontal tedavinin etkinliğini, klasik periodontal tedavi ile karşılaştıran bir çalışmada tedavi sonrası 6. ayda her iki tedavi ile de *A. actinomycetemcomitans* ve kırmızı kompleks bakterilerinin sayılarında azalma gözlenmiş, azalma miktarı her iki grupta ise benzer bulunmuştur (8). Bir diğer çalışmada her iki tedavi yaklaşımının kırmızı kompleks bakterilerinin yanı sıra *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* ve toplam bakteri sayısındaki kısa ve uzun dönemdeki etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir (125). Del Peleso (58) ve arkadaşları da tedavi sonrası 6. ayda *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *T. forsythia* sayılarının her iki grupta benzer şekilde azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde tek ve üç seans cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğini kronik periodontitis hastalarında değerlendiren Zinge ve arkadaşları (349). *T. denticola* ve *T. forsythia* 'nın azaldığını, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* sayısında ise anlamlı azalma olmadığını saptamışlardır. Her iki tedavi grubu arasında ise fark bulamamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak tedavi yönteminin seçiminde hastanın gereksinimi, tercihi, klinisyenin yeteneği ve kar-zarar hesabının göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (349).

Y-AgP'li hastalarda tek başına tüm ağız dezenfeksiyon tedavisinin etkinliğini değerlendiren Aimetti ve arkadaşları (5) PCR yöntemi ile *A. actinomycetemcomitans* ve *P. intermedia* ve kırmızı kompleks bakterilerin sayılarındaki tedavi sonrası 6. aydaki değişimi incelemişlerdir. Tüm ağız dezenfeksiyonu tedavisinden 15 gün sonra periodontal patojen bulunmayan periodontal cep oranı % 87 iken 3. ay sonunda bu oran % 61'e, 6. ay sonunda ise % 40'a düşmüştür. Araştırmacılar araştırma bulgularına dayanarak her tür için rekolonizasyon sürecinin farklı olduğu bildirmişlerdir. Periodontal tedavide ilave bir antimikrobiyal madde kullanılmasının ve ağız

bakımının ideale yakın seviyede korunmasının Y-AgP'li hastalarda subgingival rekolonizasyonu engelleyerek yarar sağlayabileceğini ileri sürüşlerdir. Aynı araştırmacılar (5) Y-AgP'li hastalarda kombine antibiyotik ile birlikte uygulanan tüm ağız dezenfeksiyonunun derin periodontal ceplerde özellikle *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* ve *T. Forsythia*'nın azalmasında tek başına tüm ağız dezenfeksiyon tedavine kıyasla daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Cesarin ve arkadaşları (37) Y-AgP'li hastalarda ultrasonik cihaz ile yapılan tüm ağız temizliğine ek olarak kombine antibiyotik kullanıldığında *A. actinomycetemcomitans* sayısında tek başına tüm ağız temizliğine kıyasla daha fazla azalma olduğunu, *T. forsythia* ve *P. gingivalis* sayılarının ise benzer şekilde azaldığını göstermişlerdir. De Soete ve arkadaşları (57) kronik ve agresif periodontitis hastalarında tüm ağız dezenfeksiyonu ile klasik periodontal tedavinin etkinliğini kıyasladıkları çalışmalarında, DNA- DNA *Checkerboard* analizlerinde her iki tedavi yönteminden sonra 8. ayda kırmızı ve turuncu komplekslerde önemli sayıda azalma sağlamış, ancak tüm ağız dezenfeksiyon tedavisinden sonra azalmanın daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Tüm ağız dezenfeksiyon tedavisi sonrasında eliminasyonu zor olduğu bilenen *P. gingivalis* ve *T. forsythia* türlerinde dahi oldukça önemli miktarda azalma saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Y-AgP hastalarında tüm ağız dezenfeksiyonunu takiben yapılan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerine ilave olarak kombine antibiyotik kullanılmış, DNA- DNA *Checkerboard* ile periodontal mikrofloradaki değişimler izlenmiştir. Çalışmanın 1 yıllık sonuçları yaygın agresif periodontitis hastalarında tüm ağız dezenfeksiyonu tedavisine ilave antibiyotik kullanımının ek yarar sağlamadığını, hem antibiyotik kullanılan ve hem de kullanılmayan kontrol grubunda periodontal patojenlerin azaldığını yararlı bakterilerin ise arttığını göstermiştir (57).

5.3. *Biyokimyasal Bulgular*

Araştırmamızda Y-AgP'li hastalarda DOS klasterin, sistatin c, IL-6 IL-1 β ve osteokalsin multipleks analiz yöntemi ile değerlendirilmiştir. Cerrahisiz periodontal tedavinin biyomarkırların seviyelerine etkisi tedavi sonrası 3. ve 6. ayda incelenmiştir. Ayrıca her iki tedavi yaklaşımının söz konusu parametreler üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın biyokimyasal mikrobiyolojik incelemeye paralel olarak dokunun tedaviye yanıtını belirlemek ve iltihap mekanizmalarının incelenmesi amacıyla planlanmıştır. İncelemeye dâhil edilen bölgeler mikrobiyal inceleme yapılan bölgelerle teknik olarak aynı cepler olmamakla beraber hastalık seviyesi klinik olarak benzer sahalara olarak aynı bireylerden ve benzer dişlerin çevresinden seçilmiştir. Bu şekilde tüm ağız değerlendirilirse de hastaların tedaviye verdikleri biyolojik yanıt incelenmiştir. Multipleks yöntemiyle DOS'da seviyeleri ve konsantrasyonları tayin edilen moleküller iltihap yanıtının değişik evrelerini temsil edecek şekilde seçilmiştir. Buna göre iltihabın aktivasyon fazında yer aldığı düşünülen IL-1 β ve IL-6 tercih edilmiştir. Klasterin ve sistatin c ise değişik fazlarda hem iltihabın aktivasyonu, hem de yara iyileşmesi sırasında ve iltihabın çözülmesinde değişik görevler gören, işlevleri son yıllarda giderek artan şekilde araştırma konusu olan oldukça yeni moleküllerdir. Bunlara ilaveten osteokalsin incelenmiş; bu molekülün de özellikle sert doku iyileşmesi sırasındaki önemi vurgulanmıştır. Doğal olarak bu liste çok daha fazla sayıda molekülün incelenmesini içerecek şekilde genişletilebilir. Multipleks sistemi sınırlı miktardaki DOS içinde onlarca molekülün aynı anda incelenmesine olanak tanımaktadır ve ELISA yöntemlerine göre daha az sulandırma gerektirmesi nedeniyle gerçek anlamda molekül seviyelerini tayin etmekte yararlıdır. Bu çalışmanın bulguları ışığında başka

moleküllerin de incelenmesi çalışma materyalinin daha geniş incelemelerde kullanılmasını sağlayacaktır.

IL-1 β periodontal hastalıkların patogenezi belirlemede en çok incelenen molekülün başında gelmektedir. Yapılan birçok çalışmada IL-1 β seviyelerinin periodontal hastalıkla beraber arttığı (185, 161, 341) ve periodontal tedavi sonrası önemli oranda düştüğü gösterilmiştir (87, 185). ELISA yöntemi kullanılarak Toker ve arkadaşları (312) IL-1 β seviyesini tedavi öncesi orta ve derin periodontal ceplerde sıg periodontal ceplere göre daha yüksek, periodontal tedaviden sonra orta ve derin periodontal ceplerde IL-1 β seviyesindeki azalmayı daha fazla bulmuşlardır. Cesarin ve arkadaşları (37) tüm ağız ultrasonik tedavinin etkinliğini test grubunda ilave antibiyotik kullanarak değerlendirmişler ve DOS IL-1 β konsantrasyon değerlerini iki grupta benzer bulmuşlardır. Multipleks analiz yöntemi ile Rescela ve arkadaşları (249) gingivitisli hastalar ile kronik ve agresif periodontitisli hastaların DOS IL-1 β seviyelerini kıyaslamışlardır. Periodontitisli bireylerde IL-1 β oranı daha yüksek bulunmuştur. Kronik ve agresif periodontitisli hastaların IL-1 β değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Teles ve arkadaşları (306) IL-1 β seviyesinin Y-AgP'li bireylerde sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Araştırmamızda Y-AgP'li hastalarda tedavi öncesi DOS IL-1 β total miktarı sağlıklı kişilerinkinden yüksek bulundu, tedavi sonrası takip dönemlerinde ise anlamlı azalma gözlemlendi. Tek seans periodontal tedavi DOS IL-1 β seviyelerinde takip dönemlerinde azalmaya sebep olmazken üç seans periodontal tedavi başlangıca göre takip dönemlerinde IL-1 β seviyelerinde daha fazla azalmaya sebep olmuştur. Çalışmamızda başlangıca göre takip dönemlerinde DOS IL-1 β seviyelerindeki azalma mekanik periodontal tedavinin yaygın agresif periodontitisli hastalarda enflamasyon derecesini düşürdüğünü göstermektedir ve literatürle uyumludur.

Bununla birlikte seviyelerin “sağlıklı” düzeye indirilmesi mekanik tedavinin iltihabi ortadan kaldırmada etkin olduğunu göstermektedir.

IL-6 periodontal hastalıklarda en çok araştırılan iltihap belirleyicilerinden birisidir. Bu molekül periodontal hastalıklı bireylerin DOS ve doku örneklerinde farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Çalışmalarda IL-6'nın sağlıklı ve periodontal hastalığa sahip bireylerin DOS'unda bulunma miktarları ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (25, 95, 160, 244). Reinhardt ve arkadaşları (244) hastalığın aktif veya stabil olduğu bölgelerde IL-6 DOS seviyelerini incelemişler, istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır. Buna karşın Lee ve arkadaşları (160) hastalığın aktif olduğu bölgelerde IL-6 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Geivelis ve arkadaşları (2) klinik parametreler ile IL-6 ilişkisini değerlendirmişler, IL-6'nın kanama indeksi ve SCD ile ilişkili olduğunu, ancak plak indeksiyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. IL-6'nın periodontal hastalık indikatörü olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Guillot ve arkadaşları (95) yaptıkları çalışmada IL-6 seviyelerini dişeti dokusu ve DOS'da incelemişlerdir. Tedavinin başarılı olduğu bölgelerde DOS IL-6 seviyelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Becerik ve arkadaşları (24) agresif, kronik periodontitisli hastalarda ve sağlıklı bireylerde DOS ve serum IL-6 ve IL-1 β seviyelerinin incelemişlerdir. Periodontal hastalığa sahip bireylerin DOS'unda IL-6 ve IL-1 β değerlerinin toplam miktarı sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuş, agresif ve kronik periodontitisli hastalar arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, bu iki sitokinin periodontal hastalıklarda enflamasyon markırı olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır. Olivera ve arkadaşları (217) multipleks analiz yöntemi kullanarak Y-AgP'li hastalarda tedaviye ilave antibiyotik verilerek ya da verilmeden yapılan periodontal tedavinin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğini

araştırmışlardır. İki farklı tedavi etkinliği arasında istatistiksel farklılık bulamadıkları çalışmalarında tedavi sonrası IL-1 β seviyeleri düşerken, IL-6 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Araştırmamızda tedavi öncesi Y-AgP'li ve sağlıklı bireylerin DOS IL-6 total miktarları benzer bulunmuştur. DOS IL-6 miktarı tedaviye bağlı olarak takip dönemlerinde değişim göstermemiştir. Tek seans mekanik periodontal tedavi takip dönemleri arasında başlangıca göre anlamlı değişme gözlenmezken üç seans periodontal tedavi grubunda 3. ve 6. aylarda anlamlı azalma gözlenmiştir. IL-6 DOS konsantrasyon değerleri çalışmamıza dahil edilen bireylerde tedavi öncesi sağlıklı kişilere göre yüksek bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası takip dönemlerinde IL-6 değerleri istatistiksel anlamlı olarak değişmemiştir. Tek seans periodontal tedavi IL-6 seviyelerini istatistiksel anlamlı olarak arttırmıştır. Bulgularımız IL-6 ile IL-1 β 'nin her zaman paralel bir yanıt göstermeyebileceğini ve iltihabın çeşitli dönemlerindeki aktivite hakkında değişik bilgiler sunabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde IL-6'nın sadece iltihabın ortaya çıkışında değil çözülmesinde de ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri düşünüldüğünde farklı roller üstlendiği kabul edilebilir (146). Bu durum IL-6'nın agresif periodontal iltihabın aktivitesiyle ilgili olan korelasyon özelliğinin sanıldığı kadar lineer ve basit olmayabileceğini, daha karmaşık rollerinin açığa çıkarılması için farklı tasarımlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koyar. Özellikle IL-6'nın farklı hücre tiplerinden salınması bu tezi destekleyici niteliktedir (122).

Osteokalsinin farklı periodontal hastalıklarla olan ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiş ve DOS'ta bulunma oranları ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (24, 144, 145, 160, 207). Osteokalsin ile periodontal hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Nakashima ve arkadaşları (207) sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerin DOS'unda osteokalsin seviyelerini

karşılaştırmışlardır. Gingivitis ve periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda osteokalsin bulunduğunu göstermişlerdir. Gingivitis ve periodontitisli bireyler arasında ise osteokalsin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Kunimatsu ve arkadaşları (145) ise gingivitisli bireylerin DOS'unda osteokalsin seviyelerine rastlayamazken, periodontitisli hastaların DOS'unda osteokalsin bulunduğunu göstermişlerdir. Becerik ve arkadaşları (24) agresif ve kronik periodontitisli bireylerde gingivitisli ve sağlıklı bireylere göre daha düşük DOS osteokalsin total miktarı bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmalara karşın osteokalsinin periodontal hastalıklarla ilişkili olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. Lee ve arkadaşları (161) kronik periodontitisli hastaların sığ ve derin periodontal ceplerinde DOS örneklerinde osteokalsin seviyesini incelemişlerdir. Hastalıklı ve sağlıklı bölgelerde osteokalsin seviyelerinin birbirine benzer olduğunu göstermişlerdir. Wilson ve arkadaşları (340) ise tedavi edilmemiş periodontitis hastaların DOS'unda osteokalsin molekülüne rastlamamışlardır. Bizim çalışmamızda yaygın agresif periodontitisli hastaların mekanik cerrahisiz tedavi sonrası enflamasyon bulgularının ortadan kaldırılması hedeflenmiş, kemik oluşumunu sağlayabilecek herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya (161) benzer olarak tedavi öncesi DOS osteokalsin total miktarı sağlıklı bireyler ile benzer bulunmuştur. Takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi öncesi osteokalsin konsantrasyon değerleri ise Becerik ve arkadaşlarının (24) bulgularına benzer olarak sağlıklı bireylere göre düşük seviyede bulunmuştur. Çalışmaya katılan bireylerde takip dönemlerinde DOS osteokalsin konsantrasyon seviyeleri benzer bulunurken iki farklı tedavi etkinliği arasında fark bulunmamıştır. Oldukça yeni bir çalışmada bizim çalışmamızın bulgularına benzer bilgiler elde edilmiştir. Liu ve

arkadaşları (175) yaygın agresif periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve osteokalsin değerlerinin tedaviye bağlı değişimini incelemiştir. Tedavi sonrası 6. ayda IL-1 β değerleri başlangıca göre istatistiksel anlamlı olarak azalmış, IL-6 ve osteokalsin değerleri ise tedavi sonrası başlangıç değerlerine göre değişmemiştir. Bizim çalışmamızda da Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak tedavi sonrası IL-1 β seviyelerinde anlamlı azalma gözlenirken, osteokalsin ve IL-6 seviyelerinde takip dönemlerinde değişim gözlenmemiştir. Bu bilgiler bir kemik yapımı ve rejenerasyon belirleyicisi olarak kabul edilebilecek osteokalsinin yoğunluğunun hastalıklı bireylerde düşük olduğunu, mekanik cerrahisiz tedavinin iltihabi baskılarken yeni doku oluşumunu ve sert doku rejenerasyonunu olumlu şekilde yönlendirebilecek bir ortam yaratmakta yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu durum tedaviye rağmen ortamda varlığı yüksek oranda devam eden bakterilerin ve toksik virülans faktörlerinin etkisine bağlanabilir.

Klasterin, ilk defa Baliban ve arkadaşları (22) tarafından kronik periodontitisli hastaların derin periodontal ceplerinden alınan DOS örneklerinde incelenmiştir ve sadece sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde saptanmıştır. Buradan hareketle klasterinin azalmasının hastalıkla ilişkilendirilebileceği düşünülebilir. Araştırmamızda DOS klasterin varlığı ilk kez Y-AgP'li hastalarda incelenmiş, söz konusu biyomarkırın seviyesi sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırılmış ve ayrıca mekanik tedaviye bağlı olarak takip dönemlerindeki değişimi incelenmiştir. Y-AgP hastalarının tedavi öncesi DOS klasterin seviyesi sağlıklı bireyler ile benzer bulunmuş, takip dönemlerinde de başlangıca benzer olduğu her iki tedavi yaklaşımı karşılaştırıldığında DOS klasterin seviyelerinin farksız olduğu bulunmuştur. Bulgularımız ışığında klasterin seviyelerinin periodontal hastalıkla ilişkili olmayabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte özellikle klasterinin iltihabın erken

döneminde görev alan nötrofil gibi çeşitli immün sistem hücrelerinin apoptozisinde etkili olabileceği ve diğer bildirilen önemli işlevleri nedeniyle hastalığın aktif dönemlerine denk düşebilecek seviye farkları göstereceği kabul edilebilir. Hücrenel ve klinik düzeyde klasterin molekülünün daha fazla çalışmaya konu oluşturabileceği beklenmelidir.

Skaleric ve arkadaşları (280) sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti dokusunda sistatin c seviyelerini değerlendirmişlerdir ve tüm dişeti dokularında sistatin c molekülüne rastlamışlardır. Enflamasyonlu ve derin periodontal cep bulunan bölgelerdeki dişetinde sistatin c seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Ichimaru ve arkadaşları (121) kronik periodontitis ve sağlıklı bireyleri dahil ettikleri çalışmalarında periodontitisli bireylerin DOS'unda daha yüksek sistatin c seviyeleri bulunduğunu göstermişlerdir. Sistatin c seviyeleri Henskens ve arkadaşları (109, 110) tarafından gingivitis ve periodontitisli bireylerin tükürüğünde incelenmiştir. Sistatin c'nin periodontal hastalığa sahip bireylerin tükürüğünde sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda bulunduğunu ve bu miktarının periodontal yıkım şiddetiyle beraber arttığını göstermişlerdir. Tükürükte saptadıkları yüksek sistatin c oranlarının ağız boşluğuna sulkus ya da dişeti dokusundan geliyor olabileceğini savunmuşlardır. Çocuklarda DOS ve tükürük sistatin c seviyelerini değerlendiren Ülker ve arkadaşları (318) sağlıklılarda gingivitislilere kıyasla daha yüksek sistatin c bulunduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Kronik gingivitiste gözlenen düşük sistatin c seviyelerinin daha yüksek sistatin c proteinaz aktivitesi sebebiyle periodontal hastalığı şiddetlendirdiğini savunmuşlardır. Abrahamson ve arkadaşları (1) periodontitisli bireylerde derin periodontal ceplerden toplanan DOS sistatin c seviyelerini inceledikleri çalışmalarında *P. gingivalis* ve *P. intermedia*'nın sistatin c'nin etkinliğini

engelleyebilecek enzimler salgılamakta *A. actinomycetemcomitans*'ın bu enzimleri salgılamadığını göstermişlerdir. Bu bakteriler tarafından üretilen sistatin proteinazların sistatin c tarafından yok edilemediği hatta bu enzimlerin sistatin c'nin N-terminal bölümdeki bağlantılarını bozarak etkinliğini azalttığını bildirmişlerdir. Sistatin c molekülünün periodontitise sahip bireylerde koruyucu rolü olduğunu, enflamasyon varlığında ortamda bulunmamasının periodontitisin ilerlemesine neden olacağı sonucuna varmışlardır. Sharma ve arkadaşları (271) periodontitisli bireylerde DOS sistatin c seviyesinin, periodontal sağlıklı bireylerinkinden anlamlı seviyede yüksek olduğunu ve periodontal tedavi ile birlikte bu oranın düştüğünü göstermişlerdir. Lokal periodontal dokularda sistatin c'nin koruyucu bir işaret olarak yükseldiğini, serum ve DOS'da iltihap karşıtı rol oynadığını savunmuşlardır. Graziani ve arkadaşları (86) cerrahi ve cerrahisiz periodontal tedaviden sonra serum sistatin c seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. Bugüne değin kronik periodontitisli bireylerde DOS, tükürük ve dişeti dokularında sistatin c varlığı araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Y-AgP'li bireylerde sistatin c seviyelerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda tüm bireylerin DOS'unda sistatin c molekülüne rastlanmıştır. Araştırmamızda tüm bireylerin DOS'unda sistatin c molekülüne rastlanmıştır. DOS sistatin c total miktarı periodontal tedavi öncesinde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuş ve tedavi sonrası 6. ayda seviyeler sağlıklı bireylerin seviyesine getirilememiştir. Mekanik cerrahisiz periodontal tedavi sistatin c değerlerini istatistiksel anlamlı olarak değiştirmemiştir. Tek seans periodontal tedavi üç seans periodontal tedaviye göre sistatin c seviyelerini istatistiksel anlamlı olarak yükseltmiştir. Bu bilgiler sistatin c'nin özellikle sistemik sağlık ile de etkisi değerlendirildiğinde periodontal hastalığın alevlenme dönemlerinde farklı roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte

dişeti dokusunun ve diğer periodontal dokuların önemli bir sistatin c kaynağı olduğu tezini bulgularımız desteklememektedir. Yine de sistatin c önemli bir iltihap belirleyicisi olabilir ve sistatin c'de elde edilecek tedaviye bağlı değişimler tedavi başarısının tayini için önemli olabilir. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4. Genel Yaklaşım

Çalışmamızda yaygın agresif periodontitisli hastalarda tek başına mekanik periodontal tedavinin etkinliği ilave bir kemoterapötik madde kullanılmadan tek seansta ya da bir hafta aralıklarla üç seansta tamamlanarak klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası 6 aylık sonuçlarımıza göre bu hastalarda klinik olarak başarı sağlayabilsek de mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametreler açısından bu hastaları sağlıklı seviyeye getirememekteyiz. Çalışmamızda ilave bir kemoterapötik madde kullanmamış olmamız başarı oranımızı düşürmüş olabilir. Y-AgP'li bireylerde ilave kemoterapötik madde kullanılarak yapılan periodontal tedavileri tek başına mekanik cerrahisiz periodontal tedaviyle kıyaslayan çalışma bulunmamaktadır. Tüm ağız dezenfeksiyonu uygulanmış agresif periodontitisli hastalarda periodontal tedaviye ilave kombine antibiyotik kullanımı değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (5, 37, 249, 278). Yapılan bazı çalışmalar periodontal tedaviye ilave kombine antibiyotik kullanımının tüm ağız temizliği tedavisine göre ilave bir etkinliği olmadığını gösterirken (203, 278, 326), bazı çalışmalar da (5, 37) tüm ağız temizliğine ilave olarak kombine antibiyotik kullanımının tüm ağız dezenfeksiyonuna göre daha başarılı olduğunu göstermiştir. Sgolastra ve arkadaşları (268) Y-AgP'li hastalarda kombine antibiyotiklerin tüm ağız dezenfeksiyonuna ek olarak kullanılmasının daha başarılı olabileceğini ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir. Günümüzde

sistemik antibiyotiklerin olası yan etkilerinden korunabilmek için antibiyotik kullanımının gerekli olmadığı farklı periodontal tedavi seçenekleri arayışı artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda takip dönemlerinde 5 mm'den derin periodontal cep olan bölgelerin ileride ataşman kaybına neden olacağı öngörülerek bu bölgelerde yeniden diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri uygulanmıştır (58, 187, 248, 250). Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametrelerin 6 aylık sonuçlarının değerlendirilebilmesi için böyle bir uygulama yapılmamıştır. Y-AgP'li hastalarda 24 saatte klorheksidin kullanılarak ya da kullanılmadan tamamlanan mekanik cerrahisiz periodontal tedaviyi klasik periodontal tedaviyle kıyaslayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teughels ve arkadaşlarına (307) göre şiddetli periodontal hastalığa sahip bireyler, çok miktarda supragingival eklentisi bulunanlar, periodontal tedavi için profilaksi uygulanması gereken kişiler tek seans periodontal tedavi seçenekleri için adaydır. Tek seans periodontal tedavi seçenekleri, tedavi uygulanacak seans miktarını azalttığı için hem hasta hem de klinisyen için ekonomik yönden avantajlıdır (307). Tüm ağız tedavi yaklaşımlarının hasta açısından olası bir yan etkisi bildirilmemiştir. Bu tedavi seçeneğinde seans miktarı azaldığı için hem hasta hem hekim açısından ekonomik yararlar sağlayabilir. Randevu sayısının azalması hekim ve hastanın tedavi zamanını organize etmesini kolaylaştıracak, hastalar ilave yol masrafından kurtulmuş olacaklardır. Hekimin daha uzun süre aynı hastada çalışması koltukta geçen zamanın daha etkin kullanılmasını sağlayacaktır. Ayrıca aynı aletlerin birkaç sefer sterilizasyonunu gerek kalmamasının ekonomik açıdan yararı olacaktır. Elde edilen periodontal tedavi başarısının sürdürülebilmesi için en önemli unsur oral hijyen eğitimi ve hastanın bu konudaki motivasyonudur. Tüm ağız yaklaşımlarında hastanın hekim tarafından daha az miktarda görülmesi, hastanın ağız hijyen

motivasyonunu olumsuz etkileyebilir. Çalışmamızda tek seansta tamamlanan tedavinin üç seansta tamamlanan periodontal tedaviye göre klinik olarak benzer başarı sağladığı görülmektedir. Ancak mikrobiyolojik parametrelerde kırmızı ve turuncu kompleks üzerinde çok seans periodontal tedavi daha başarılı bulunmuştur.

Tüm ağız tedavi yaklaşımları etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, pek çok araştırmacı tedavinin başlangıcında tüm ağız dezenfeksiyon ve diş yüzeyi temizliği grupları için harcanan tedavi sürelerine belirli bir sınırlama getirmişler ve bu süreyi kullanarak elde ettikleri klinik başarıyı 4 seansta gerçekleştirdikleri klasik cerrahisiz periodontal ile karşılaştırmışlardır. Kronik periodontitisli hastalarda tüm ağız temizliği etkinliğini 4 seansta tamamlanan klasik periodontal tedavi ile kıyaslayan çalışmalarda uygulanan tedavinin süresi değerlendirilmiştir (7, 8, 9, 58, 124, 125, 339). Apatzidou ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada her iki tedavi grubunda da cerrahisiz periodontal tedavi toplam 4 saatte tamamlanmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki tedavinin klinik etkinliklerinin birbirine benzer olduğunu göstermişler ve tedavi seçeneğine hasta tercihi ve hekim iş yüküne göre karar verilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Wennström ve arkadaşları (339), tek başına ultrasonik cihaz kullanarak yaptıkları çalışmalarında tüm ağız temizliği grubundaki hastaların tedavisini 55 dakikalık tek bir seansta, klasik periodontal tedavi grubundaki hastaların tedavisini ise 4 seansta ve toplam 2 saat 45 dakikada tamamlamışlar, tedavi gruplarında klinik parametrelerdeki iyileşmeyi benzer bulmuşlardır. Tedavi sonrasında $SCD \leq 4$ mm olan ceplerin sayısındaki artışı başarı kriteri olarak aldıklarında klasik cerrahisiz periodontal tedavi grubu (% 66), tüm ağız temizliği grubundan (% 58) daha başarılı gibi görünse de bu sonuçları elde ederken harcadıkları tedavi süreleri göz önüne alındığında tüm ağız diş yüzeyi temizliği grubunun daha başarılı olduğu sonucuna varmışlardır. Jerveo-Storm ve arkadaşları (

2006) yaptıkları çalışmada her iki tedavi grubunda da uyguladıkları teknikten bağımsız olarak her yarım çene için 1 saat süre harcadıklarını ve tedavi grupları arasında tedavi süresi farkı olmadığını bildirmişler ve çalışma sonucunda her iki tedavi yaklaşımının klinik sonuçlarının birbirine benzer bulmuşlardır. Del Peloso ve arkadaşlarının (58) ultrasonik cihaz ve gracey küretleri bir arada kullandıkları çalışmalarında tüm ağız temizliği için 45 dakikalık bir süre sınırlaması getirmişler, klasik cerrahisiz periodontal tedavi grubunda ise yaklaşık olarak 126 dakika harcamışlardır. Her iki tedavinin klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik sonuçlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Y-AgP'li hastalarda tüm ağız diş yüzeyi temizliği etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda TSPT ve ÜSPT grupları için süre sınırlaması yapılmamıştır. Tedaviye sert ve düzgün kök yüzeyleri elde edilinceye kadar devam edilmiştir. Çalışmamızda TSPT için harcanan süre yaklaşık 2 saat 57 dakika, ÜSPT için ise 3 saat 16 dakika olarak saptanmıştır. TSPT ile ÜSPT için harcanan süre birbirine oldukça yakın bulunmuştur. Benzer tedavi sürelerinde benzer klinik sonuçlar elde edilse de mikrobiyolojik ve biyokimyasal sonuçlar açısından tedavi grupları arasında fark olduğu görülmüştür.

BÖLÜM VI

SONUÇ ve ÖNERİLER

Y-AgP'li hastalarda TSPT ve ÜSPT etkinliğini klinik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik değerlendirdiğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Cerrahisiz periodontal tedavi Y-AgP'li hastalarda klinik parametreleri başlangıç değerleri ile kıyaslandığında takip dönemlerinde anlamlı olarak azaltmıştır.
- Y-AgP'li hastalarda TSPT ile ÜSPT etkinlikleri klinik parametreler açısından birbirine benzer bulunmuştur.
- Y-AgP'li hastalarda DOS hacmi takip dönemlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır.
- ÜSPT, TSPT'e göre DOS hacim değerlerinde daha fazla istatistiksel anlamlı azalma sağlamıştır.
- Y-AgP'li bireylerde tedavi öncesi *A.actinomycescomitans* ve kırmızı kompleks (*P.gingivalis*, *T.denticola* ve *T.forsythia*) mikroorganizma miktarı sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksektir.
- Cerrahisiz periodontal tedavi Y-AgP'li hastalarında *P.gingivalis* *A.actinomycescomitans* miktarını 6. ayda sağlıklı seviyeye ulaştırırken, *T.forsythia* ve *T.denticola* miktarı 6. ayda değişmemiştir.
- ÜSPT *A.actinomycescomitans*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* miktarını TSPT'e göre takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaltırken, *T.forsythia* miktarında gruplar arasında takip dönemlerinde fark gözlenmemiştir.

- Y-AgP'li hastalarda tedavi öncesi *C. rectus* ve *C. showae* miktarı sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekken, *C. gracilis* miktarı sağlıklı bireyler ile benzerdi.
- Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi *C. rectus*, *C. showae*, *C. gracilis* miktarını takip dönemlerinde azaltmamıştır.
- ÜSPT, TSPT'e göre takip dönemlerinde *C. rectus*, *C. showae* ve miktarlarını istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalırken, *C. gracilis* miktarlarında gruplar arası fark gözlenmemiştir.
- Y-AgP'li hastalarda tedavi öncesi sağlıklı bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak fazla miktarda *E.nodatum* bulundu.
- Cerrahisiz periodontal tedavi Y-AgP'li hastalarda tedavi sonrasında *E.nodatum* miktarını sağlıklı seviyeye getirmedi.
- ÜSPT, TSPT'e göre *E.nodatum* miktarını takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaltmıştır.
- Tedavi öncesi Y-AgP'li hastaların *F.nucleatum vincetii*, *F.nucleatum nucleatum*, miktarı sağlıklı bireyler ile benzerken, *F. nucleatum polymorphum* miktarı başlangıçta sağlıklı bireylerden yüksekti.
- Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası *F.nucleatum vincetii*, *F. nucleatum nucleatum*, *F. nucleatum polymorphum* miktarında farklılık gözlenmedi.
- ÜSPT TSPT'e göre takip dönemlerinde *F. nucleatum vincetii* ve *F. nucleatum polymorphum* miktarını daha fazla azaltırken *F.nucleatum nucleatum* miktarında gruplar arasında fark yoktu.

- Y-AgP'li hastalarda tedavi öncesi *P. intermedia* ve *P. nigrescens* miktarı sağlıklı bireylerden yüksekken, *P.micra* ve *S.constellatus* miktarı sağlıklı bireyler ile benzerdi.
- Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası *P. intermedia*, *P. micra*, *P. nigrescens* ve *S.constellatus* miktarında takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.
- ÜSPT grubu *P. intermedia* ve *P. micra* ve miktarını TSPT grubuna göre 6. ayda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaltırken, *P.nigrescens* ve *S.constellatus* miktarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.
- Y-AgP'li hastalarda tedavi öncesi DOS IL-1 β total miktarı sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekken, IL-1 β konsantrasyonu sağlıklı grup ile benzerdi.
- Cerrahisiz periodontal tedavi Y-AgP'li hastalarda DOS IL-1 β total miktarını başlangıca göre 6. ayda istatistiksel anlamlı olarak azalırken, DOS IL-1 β konsantrasyonunda değişim gözlenmedi.
- ÜSPT DOS IL-1 β total miktarını başlangıca göre takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak azaltırken, IL-1 β konsantrasyonunda gruplar arası fark gözlenmedi.
- Y-AgP'li bireylerde tedavi öncesi DOS IL-6 total miktarı sağlıklı grup ile benzerken, IL-6 konsantrasyonu sağlıklı kişilerden yüksekti.
- TSPT DOS IL-6 total miktar ve konsantrasyonunu ÜSPT'e göre takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla değiştirmiştir.
- Y-AgP'li bireylerde tedavi öncesi DOS klasterin total miktarı ve konsantrasyonu sağlıklı kişilerle benzerdi.

- Y-AgP'li hastaların başlangıç DOS sistatin c total miktarı sağlıklı bireylerden istatistiksel anlamlı seviyede yüksekken, DOS sistatin c konsantrasyonu sağlıklı bireyler ile benzerdi.
- Cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında Y-AgP'li hastalarda DOS sistatin c, DOS klasterin, DOS IL-6 ve DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu takip dönemlerinde istatistiksel anlamlı olarak değişmedi.
- Y-AgP'li bireylerde tedavi öncesi DOS osteokalsin total miktarı sağlıklı bireyler ile benzerken, konsantrasyonu sağlıklı bireylerden istatistiksel anlamlı olarak düşüktü.
- İki tedavi grubunun etkinliği karşılaştırıldığında DOS klasterin, DOS sistatin c ve DOS osteokalsin total miktar ve konsantrasyonu arasında fark olmadığı görüldü.
- Y-AgP'li hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi başarılı bir tedavidir.
- Y-AgP'li hastalarda üç seans periodontal tedavi periodontopatojenleri baskılayabilmesi açısından daha başarılı bulunmuştur.
- Periodontal tedavinin antibiyotik profilaksisi altında yapılması gereken Y-AgP'li hastalarda TSPT yöntemi kullanılabilir.
- Y-AgP'li hastalarda tek başına cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğin ilave bir kemoterapotik madde kullanılarak yapılan cerrahisiz periodontal tedavi etkinliği ile kıyaslayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜRLER

Doktora tez çalışmam boyunca bana bilim dünyasının kapılarını açan, araştırma dünyasını tanımama fırsat veren, farklı bakış açısıyla hem mesleki anlamda hem de hayat görüşümde düşüncelerinden her zaman etkilendiğim, benim için hem sınırları sonsuz bir bilim insanı hem de her konuda yardımcı bir büyüğüm olan çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Gülnur EMİNGİL'e birlikte geçirdiğimiz yoğun ve eğlenceli çalışma döneminin her anı için teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora tezimin laboratuvar aşamalarını tamamlamak vasıtasıyla *Forsyth Enstitüsü*'nde tanışma ve çalışma fırsatı yakaladığım, bu kısa süre zarfında bana öğrenebileceğimden çok daha fazlasını öğreten, yalnızca bilimsel dünyanın güzelliklerini göstermekle kalmayıp birlikte çalıştığımız süre boyunca düşünce yapım üzerindeki emeklerini de saymakla bitiremeyeceğim saygıdeğer bilim insanı Doç. Dr. Alpdoğan KANTARCI'ya en içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

Doktora tez çalışmam vasıtasıyla tanışma ve çalışma fırsatı yakaladığım, bilim adamının sahip olduğu sorgulama ve analiz etme özelliklerinin tümünü çalışmamıza hoşgörülü bir şekilde aktaran Prof. Dr. Güven ÖZDEMİR'e tez çalışmamızda yaptığı tüm katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitim sürecim boyunca yardımlarını ve desteğini benden esirgemeyen, tez izleme komitemde bulunarak yaptığı katkılardan ve doktora tez çalışmamızdaki desteğinden ötürü Prof. Dr. Tunç İLGENLİ'ye teşekkür ederim.

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na çalışmamızın laboratuvar aşamalarını tamamlayabilmek için *Forsyth Enstitüsü*'ne gidişimdeki katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Beni her alanda destekleyen, hayatımın her anında varlıklarını yanımda hissettiğim ve bu sebeple güçlü durabildiğim, bana inanmaktan asla vazgeçmeyen canım ailem, sizler hayattaki en büyük şansınımsınız.

İzmir, 2013

Dt. Çiğdem PAŞALI

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Abrahamson M., Wikström M., Potempa J., Renvert S., Hall A. (1997). Modification of cystatin C activity by bacterial proteinases and neutrophil elastase in periodontitis. *Mol Pathol*, 50(6):291-7
2. Adriaens P. A., Edwards C. A., De Boever J. A., Loesche W. J. (1988). Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol*, 59(8):493-503
3. Adriaens P. A., Adriaens L. M. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. *Periodontol 2000*, 36:121-145
4. Aimetti M., Romano F., Guzzi N., Carnevale G. (2011). One stage full-mouth disinfection as a therapeutic approach for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 82:845-853
5. Aimetti M., Romano F., Guzzi N., Carnevale G. (2012). Full mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol*, 39(3):284-94
6. Ainamo J., Bay I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 25(4):229-35
7. Apatzidou D. A., Kinane D. F (2004). Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing I. Clinical findings. *J Clin Periodontol*, 31:132–140

8. Apatzidou D. A., Riggio M. P., Kinane D. F. (2004). Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol*, 31:141–148
9. Apatzidou D. A. (2006). One stage full-mouth disinfection-treatment or choice? *J Clin Periodontol*, 33:942-943
10. Aronis K. N., Kim Y. B., Mantzoros C. S. (2011). Clusterin (apolipoprotein J): wither link with diabetes and cardiometabolic risk? *Metabolism*, 60(6):747-8
11. Armitage G. C. (1999). Development of classification system for periodontal diseases and conditions, *Ann Periodontol*, 4: 1-6
12. Armitage G. C. (2004). Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000*, 34:109-19
13. Armitage G. C., Cullinan M. P., Seymour G. J. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontology 2000*, 53:7-27
14. Aronis K. N., Kim Y. B., Mantzoros C. S. (2011). Clusterin (apolipoprotein J) wither link with diabetes and cardiometabolic risk. *Metabolism*, 60(6):747-8
15. Ashimoto A., Chen C., Bakker I., Slots J. (1996). Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol*, 11:266-273
16. Attström R. (1971). Studies on neutrophil polymorphonuclear leukocytes at the dento-gingival junction in gingival health and disease. *J Periodontal Res*, 8:1-15
17. Badersten A., Nilveus R., Egelberg J. (1981). Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 8: 57-72

18. Badersten A., Nilveus R., Egelberg J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy.II: Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 11:63-76
19. Baelum V., Papapanou P. N. (1996). CPITN and the epidemiology of periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 24:367-368
20. Baer P. N. (1971). The case for periodontosis as a clinical entity. *J Periodontol*, 42:516–520
21. Bajari T. M., Strasser V.,Nimpf J.,Schneider W. J.(2003).A model for modulation of leptin activity by association with clusterin. *J Faseb*,17(11):1505-7
22. Baliban R. C., Sakellari D., Li Z., DiMaggio P. A., Garcia B. A., Floudas C. A. (2012). Novel protein identification methods for biomarker discovery via a proteomic analysis of periodontally healthy and diseased gingival crevicular fluid samples. *J Clin Periodontol*, 39(3):203-12
23. Barnett M. L., Baker R. L., (1982). Yancey J. M. The prevalence of juvenile periodontitis “periodontosis” in a dental school patient population. *J Dent Res*, 61:391-392
24. Bascones A., Gamonal J., Gomez M., Silva A., Gonzalez M. A. (2004). New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int*, 35:706-716
25. Becerik S, Gürkan A, Afacan B, Özgen Öztürk V, Atmaca H, Töz H, Atilla G, Emingil G. (2011). Gingival crevicular fluid osteocalcin, N-terminal telopeptides, and calprotectin levels in cyclosporin A- induced gingival overgrowth. *J Periodontol*, 82(10):1490-7

26. Becerik S., Öztürk V. Ö., Atmaca H., Atilla G., Emingil G. (2012). Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*, 83(10):1304-13.
27. Becker M. R., Paster B. J., Leys E. J., Moeschberger M. L., Kenyon S. G., Galvin J. L., Boches S. K., Dewhirst F. E., Griffen A. L. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with early childhood caries. *J Clin Microbiol*, 40:1001– 1009.
28. Blaschuk O., Burdzy K., Fritz I. B. (1983). Purification and characterization of a cell-aggregating factor (clusterin), the major glycoprotein in ram rete testis fluid. *J Biol Chem*, 258(12):7714-20
29. Bollen C. M., Vandekerckhove B. N., Papaioannou W., Van Eldere J., Quirynen M. (1996). Full-versus partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study:long-term clinical observations of a pilot study. *J Clin Periodontol*, 23:960-70
30. Bollen C. M., Mongardini C., Papaioannou W., Van Steenberghe D., Quirynen M. (1998). The effect of one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinic and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 25:56-66
31. Boutaga K., Van Winkelhoff A. J., Vandenbroucke-Grauls C. M., Savelkoul P. H. (2006). The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *J Clin Periodontol*, 33:427-33
32. Bragd, L., Dahlen, G., Wikstrom, M., Slots, J. (1985). The capability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* to indicate progressive periodontitis; retrospective study. *J Clin Periodontol*, 14:95–99

33. Brage M., Lie A., Ransjö M., Kasprzykowski F., Kasprzykowska R., Abrahamson M., Grubb A., Lerner U. H. (2004). Osteoclastogenesis is decreased by cysteine proteinase inhibitors. *Bone*, 34(3):412-24
34. Buchmann R., Nunn M. E., Van Dyke T. E., Lange D. E. (2002). Aggressive periodontitis: 5-year follow-up of treatment. *J Periodontol*, 73(6):675-83
35. Carranza F. A. Jr., Saglie F. R., Newman M. G, Valentin P. L. (1983). Scanning and transmission electron microscopic study of tissue-invading microorganisms in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*, 54(10):598–617
36. Caranza F. A., Takei H., Newman M. G. (2002). Caranza's Clinical Periodontology 9th Edition. W.B. Saunders Company pub, Philadelphia
37. Casarin R. C., Peloso Ribeiro E. D., Sallum E. A., Nociti F. H. Jr, Gonçalves R. B., Casati M. Z. (2012). The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol*, 83(8):988-98
38. Chen C. (2001). Periodontitis as a biofilm infection. *J Calif Dent Assoc*, 29: 362–369
39. Chinwalla J., Tosi M., Bissada N. F. (1998). Severity of localized juvenile periodontitis as related to polymorphonuclear chemotaxis and specific microbial isolates. *Periodontal Clin Investig*, 20:6–11
40. Christan C., Dietrich T., Hägewald S., Kage A., Bernimoulin J. P. (2002). White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol*, 29(3):201-6

41. Christersson L. A, Slots J., Rosling B. G., Genco R. J. (1985). Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol*, 12:465–476
42. Cianciola L. J., Genco R. J., Patters M. R., McKenna J., Van Oss C. J. (1977). Defective polymorphonuclear leukocyte function in a human periodontal disease. *Nature*, 265:445–447
43. Cimasoni G. (1983) Crevicular fluid updated. *Monogr Oral Sci*, 12:45-102
44. Claffey N., Egelberg J. (1994). Clinical characteristics of periodontal sites with probing attachment loss following initial periodontal treatment. *J Clinical Periodontol*, 21:670–679
45. Clark R. A., Page R. C., Wilde G. (1977). Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis. *Infect Immun*, 18:694–700
46. Cobb C. M. (1996). Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*, 1:443-90
47. Cobb C. M. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 29(2):6-16
48. Collard, M. W., Collard M. D., Griswold D. (1987). Biosynthesis and molecular cloning of sulfated glycoprotein 2 secreted by rat Sertoli cells. *Biochemistry*, 26:3297-3303
49. Colombo A. P., Teles, R. P., Torres, M.C., Rosalém, W., Mendes, M.C., Souto, R. M., Uzeda M. (2005). Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol*, 76:778-84

50. Cugini M. A., Haffajee A. D., Smith C., Kent R. L.Jr., Socransky S. S. (2000). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol*, 27:30-36
51. Dahlén G., Lindhe, J., Sato, K., Hanamura, H., Okamoto, H. (1992). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19:802-9
52. Danser, M, M., Van Winkelhoff A. J., De Graaff J. J., Loos B. G., Van der Velden U. (1994). Short-term effect of fullmouthli extraction on periodontal pathogens colonising the oral mucous membranes. *J Clin Periodontol*, 21:484-489
53. Darby I. B., Mooney J., Kinane D. F. (2001). Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 28(8):796-805
54. Darby I. (2009). Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J*, 54(1):186-95.
55. Deas D. E., Mealey B. L. (2010). Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontology 2000*, 53:154-166
56. De Silva H. V., Harmony J. A., Stuart W. D., Gil C. M., J. Robbins. (1990). Apolipoprotein J: structure and tissue distribution. *Biochemistry*, 29:5380-5389
57. De Soete M., Mongardini C., Peuwels M., Haffajee A., Socransky S., Van Steenberghe D., Quirynen M. (2001). One-stage full-mouth disinfection. Long-term microbiological results analyzed by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Periodontol*, 72:374-82
58. Del Peloso R. E., Bittencourt S., Sallum E. A., Nociti F. H. Jr., Gonçalves R. B., Casati M. Z. (2008). Periodontal debridement as a therapeutic approach for

- severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol*, 35: 789-98
59. Delaisse J. M., Eeckhout Y., Vaes G. (1980). Inhibition of bone resorption in culture by inhibitors of thiol proteases. *Biochem J*, 192:365-368
 60. Delaisse J. M., Eeckhout Y., Vaes G. (1984). In vivo and in vitro evidence for the involvement of cysteine proteinases in bone resorption. *Biochem Biophys Res Com*, 125:441-447
 61. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J. and Stepan J. (2000). The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 6: 2–17
 62. Demmer R. T., Papapanou P. N. (2010). Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53(1):28–44
 63. Dibart S., Skobe Z., Snapp K. R., Socransky S. S., Smith C., Kent R. (1998). Identification of bacterial species on or in crevicular epithelial cells from healthy and periodontally diseased patients using DNA–DNA hybridization. *Oral Microbiol Immunol*, 13:30–35
 64. Dinarello, C. A. (1988). Biology of Interleukin- 1. *Faseb Journal*, 1: 108-115
 65. Dorfer C. E. (2003). Antimicrobials for the Treatment of Aggressive Periodontitis. *Oral Diseases*, 9:51–53
 66. DOUNGUDOMDACHA S., RAWLINSON A., WALSH T., DOUGLAS C. (2001). Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and the numbers of *P. gingivalis*, *P. Intermedia* and *A. actinomycetemcomitans* at adult periodontitis sites, *J. Clin Periodontol*, 28:437-445
 67. Doyle C. J., Bartold P. M. (2012). How does stress influence periodontitis? *J Int Acad Periodontol*, 14(2): 42-9

68. Drisko C. H. Nonsurgical periodontal therapy. (2001). *Periodontol 2000*, 25:77-88
69. Eberhard J., Jervøe-Storm P. M., Needleman I., Worthington H., Jepsen S. (2008). Full-mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 35:591-604.
70. Emingil G., Gürkan A., Atilla G., Kantarci A. (2011). Subantimicrobial-dose doxycycline and cytokine-chemokine levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*, 82(3):452-61.
71. Etberington D. J., Maciewicz R. A., Taylor M. A. J., Wardale R. J. (1986). The role of collagen-degrading cysteine proteinases in connective tissue metabolism. In: Turk V, ed. Cysteine proteinases and their inhibitors. *Berlin: Walter de Gruyter*: 269-282
72. Flemming T. F. (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol*, 4:32-33
73. French L. E., Wohlwend A., Sappino A. P., Tschopp J., Schifferli J. (1994) A. Human clusterin gene expression is confined to surviving cells during in vitro programmed cell death. *J Clin Invest*, 93(2):877-84.
74. Fritz I. B., Burdzy K., Sttchell B., Blaschuk O. (1983). Ram rete testes fluid contains a protein (clusterin) which influences cellcell interactions in vitro. *Biol Reprod*, 28:1173-1188
75. Fürst M. M., Salvi G. E., Lang N. P., Persson G. R. (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res*, 18:501-8
76. Gadsby N. J., Hardie A., Claas E. C., Templeton K. E. (2010). Comparison of the Luminex Respiratory Virus Panel fast assay with in-house real-time PCR for respiratory viral infection diagnosis. *J Clin Microbiol*, 48(6):2213-6

77. Gajardo M, Silva N, Gómez L, León R, Parra B, Contreras A, Gamonal J. (2005) Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol*, 76(2):289-94
78. Geivelis M., Turner D. W., Pederson E. D., Lamberts B. L. (1993). Measurements of Interleukin-6 in Gingival Crevicular Fluid From Adults With Destructive Periodontal Disease. *J Periodontol*, 64(10):980-3
79. Gemmell E., Yamazaki K., Seymour G. J. (2002). Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocyte response. *Crit Rev Oral Biol Med*, 3:17–34
80. Gemmell E., Seymour G. J. (2004). Immunoregulatory control of Th1 / Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 35:21–41
81. Genco R. J. (1992). New horizons in periodontics. The challenge for diagnosis. *N Y State Dent J*, 58(6):32-6
82. Giannobile W. V., Lynch S. E., Denmark R. G., Paquette D. W., Fiorellini J. P., Williams R. C. (1995). Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis. A pilot study in beagle dogs. *J Clin Periodontol*, 22(12):903-10
83. Gillett I. R., Johnson N. W., Curtis M. A., Griffiths G. S., Sterne J. A., Carman R. J., Bampton J. L., Wilton J. M. (1990). The role of histopathology in the diagnosis and prognosis of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 17: 673-684
84. Giuliana G., Ammatuna P., Pizzo G., Capone F., Angelo M. (1997). Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings. *J Clin Periodontol*, 24: 478–485.

85. Goodson J. M., Cugini M. A., Kent R. L., Armitage G. C., Cobb C. M., Fine D., Fritz M. E., Green E., Imoberdorf M. J., Killoy W. J. (1991). Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *J Periodontal Res*, 26:371-9
86. Graziani F., Cei S., Tonetti M., Paolantonio M., Serio R., Sammartino G., Gabriele M., D'Aiuto F. (2010). Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 37(9):848-54
87. Grigoriadou M. E., Koutayas S. O., Madianos P. N., Strub J. R. (2010). Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int*, 41(6):517-25
88. Greenstein G., Lamster I. (1997). Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. *J Periodontol*, 68:421–431
89. Greenstein G. (2002). Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: acritical commentary. *J Periodontol*, 73:797-812
90. Greenstein G. (2004). Efficacy of full-mouth disinfection vs quadrant root planing. *Compend Contin Educ Dent*, 25:380–388
91. Grenier D. (1996). Antagonistic effect of oral bacteria towards *Treponema denticola*. *J Clin Microbiol*, 34 (5):1249-52
92. Grigoriadou M. E., Koutayas S. O., Madianos P. N., Strub J. R. (2010). Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int*, 41(6):517-25
93. Guarnelli M. E., Franceschetti G., Manfrini R., Trombelli L. (2008). Adjunctive effect of chlorhexidine in ultrasonic instrumentation of aggressive periodontitis patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*, 35:333–341
94. Guerrero A., Echeverria J. J., Tonetti M. S. (2007). Incomplete adherence to an

- adjunctive systemic antibiotic regimen decreases clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients: a pilot retrospective study. *J Clin Periodontol*, 34:897–902
95. Guillot, J. L., Pollock, S. M., Johnson, R. B., Ho, W., Eubank, T. (1995). Gingival interleukin-6 concentration following phase I therapy. *J Periodontol*, 66: 667–672.
 96. Gustafsson A. B., Asman B., Bergstrom K. (1997). Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. *Oral Dis*, 3:167–171
 97. Haas A. N., De Castro G. D., Moreno T. (2008). Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12 months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 35(8):696–704
 98. Haffajee A. D., Socransky S. S., Goodson J. M. (1983). Comparison of different data analysis for detecting changes in attachment level. *J Clin Periodontol*, 10:298-309.
 99. Haffajee A. D., Dzink J. L., Socransky S. S. (1988). Effect of modified Widman flap surgery and systemic tetracycline on the subgingival microbiota of periodontal lesions. *J Clin Periodontol*, 15: 255–262
 100. Haffajee A. D., Cugini M. A., Dibart S., Smith C., Kent R. L. Jr, Socransky S. S. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 24:324–334
 101. Haffajee A. D., Socransky S. S., Gunsolley J. C. (2003). Systemic antiinfective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8:115–181

102. Haffajee A. D., Teles R. P., Socransky S. S. (2006). The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000*, 42: 219–258
103. Harper D. S., Robinson P. J. (1987). Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planning *J Clin Periodontol*, 14:190–6
104. Hartmann, K., J. Rauch, J. Urban, K. Parczyk, P. Diel, C. Pilarsky, D. Appel, W. Haase, K. Mann, A. Weller, and C. Koch-Brandt. (1991). Molecular cloning of gp 0, a glycoprotein complex secreted by kidney cells in vitro and in vivo. *J Biol Chem*, 266:9924-9931
105. Hauschka P. V., Lian, J. B., Cole, D. E., Gundberg, C. M. (1989). Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev*, 69: 990-1047.
106. He T., Nishihara T., Demuth D. R., Ishikawa I. (1999). A novel insertion sequence increases the expression of leukotoxicity in *Actinobacillus actinomycetemcomitans* clinical isolates. *J Periodontol*, 70:1261–1268
107. Heitz-Mayfield, L. J., Trombelli, L., Heitz, F., Needleman, I., Moles, D. (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29:92-102
108. Hellstrom M. K., Ramberg P., Krok L., Lindhe J. (1996). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol*, 23:934–940

109. Henskens Y. M., Veerman E. C., Mantel M. S., Van der Velden U., Nieuw Amerongen A. V. (1994). Cystatins S and C in human whole saliva and in glandular salivas in periodontal health and disease. *J Dent Res*, 73(10):1606-14
110. Henskens Y. M., Van Den Keijbus P. A., Veerman E. C., Van der Weijden G. A., Timmerman M. F., Snoek C. M., Van der Velden U., Nieuw Amerongen A. V. (1996). Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystatins, albumin, amylase and IgA. *J Periodontal Res*, 31(1):57-65.
111. Herrera D., Sanz M., Jepsen S., Needleman I., Roldan S. (2002). A systematic review on the effect of antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 29(3):136–159
112. Herrera D., Alonso B., León R., Roldán S., Sanz M. (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*, 35(8)45-66
113. Hirschfeld L., Wasserman B. (1978). A longterm survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol*, 49:225–237
114. Hochgrebe T. T., Humphreys D., Wilson M. R., Easterbrook-Smith S. B. (1999). A Reexamination of the Role of Clusterin as a Complement Regulator. *Exp Cell Res*, 249(1):13-21.
115. Holt S. C., Ebersole J. L. (2005). Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000*, 38:72-122
116. Honig, J., Rordorf-Adam C., Siegmund C., Widemann W., Erard F. (1989). Increased Interleukin-1 Beta (IL-1 β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodont Res*, 24:362-367

117. Hou L. T., Liu C. M., Rossomando E. F. (1995). Crevicular interleukin-Ift in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase 1 periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, 22:1627
118. Howard, K. K., Xuesong, H., Renate, L., Maxwell, H. A., Wenyuan, S. (2007). Interspecies Interactions within Oral Microbial Communities. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71(4):653-670
119. Hughes F. J., Syed M., Koshy B., Marinho V., Bostanci N., McKay I. J., Curtis M. A., Croucher R. E., Marcenes W. (2006). Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol*, 33:663–670
120. Hurttia H., Saarinen K., Leino L. (1998). Increased adhesion of peripheral blood neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res*, 33:292–297
121. Ichimaru E., Imura K., Hara Y., Kato Y., Kato J. (1992). Cystatin activity in gingival crevicular fluid from periodontal disease patients measured by a new quantitative analysis method *J Periodontal Res*, 27(2):119-25
122. Irwin C. R., Myrillas T. T. (1998). The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis*, 4(1):43-7
123. Jervoe-Storm P. M., Koltzsch M., Falk W., Dorfler A., Jepsen S. (2005). Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol*, 32:778–783
124. Jervøe-Storm P. M., Semaan E., Alahdab H., Engel S., Fimmers R., Jepsen S. (2006). Clinical outcomes of quadrant root planing versus full-mouth root planing. *J Clin Peridontol*, 33:209–215

125. Jervøe-Storm P.M., Alahdab H., Semaan E., Fimmers R., Jepsen S. (2007). Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol*, 34:156-63
126. Johnson R. J., Matthews J. L., Stone M. J., Hurt W. C., Newman J. T. (1980). Immunopathology of periodontal disease. I. Immunologic profiles in periodontitis and juvenile periodontitis. *J Periodontol*, 51:705–712
127. Jones S. E., Jomary C. Clusterin. (2002). *Int J Biochem Cell Biol*, 34(5): 427-31.
128. Jorgensen M. G., J. Slots. (2000). Practical antimicrobial periodontal therapy. *C of Contin Edu Dent*, 21(2):111–124
129. Kaner D., Christian C., Dietrich T., Bernimoulin J. P., Kleber B. M., Friedmann A. (2007). Timing effects the clinical outcome of adjunctive systemic antibiotic therapy for generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 78:1201–1208
130. Kantarci A., Van Dyke T. E. (2005). Lipoxin signaling in neutrophils and their role in periodontal disease. Prostaglandins *Leukot Essent Fatty Acids*, 73: 289–299
131. Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E. (2006). Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 40:144-63
132. Karima M., Kantarci A., Ohira T., Hasturk H., Jones V. L., Nam B. H., Malabanan A., Trackman P. C., Badwey J. A., Van Dyke T. E. (2005). Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol*, 78:862–870
133. Kawada M, Yoshida A, Suzuki N, Nakano Y, Saito T, Oho T, Koga T. (2004).

- Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* in relation to periodontal status assessed by real-time PCR. *Oral Microbiol Immunol*, 19:289–292
134. Kim G., Kim G. H., Oh G. S., Yoon J., Kim H. W., Kim M. S., Kim S. W. (2011). SREBP-1c regulates glucose-stimulated hepatic clusterin expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 20(4):720-5.
 135. Kinane D. F., Cullen C. F., Johnston F. A., Evans C. W. (1989). Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (I) Leading front analysis in Boyden chambers. *J Clin Periodontol*, 16:242–246
 136. Kinane D. F., Cullen C. F., Johnston F. A., Evans C. W. (1989). Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (II) Assessment using the under agarose technique. *J Clin Periodontol*, 16:247–251
 137. Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25:8-20
 138. Kinane D. F, Shiba H., Hart T. C. (2005). The genetic basis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 39:91-117
 139. Kirby, A. C., Meghji, S., Nair, S. P., White, P., Reddi, K., Nishihara, T., Nakashima, K., Willis, A. C., Sim, R., Wilson, M. (1995). The potent bone-resorbing mediator of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is homologous to the molecular chaperone. *J Clin Invest*, 96:1185-1194
 140. Kleinfelder J. W., Sculean A., Lange D. E. (2001). Some effects of nonsurgical therapy on gingival inflammatory cell subsets in patients with early-onset periodontitis associated with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*, 72:1713–1719
 141. Knöfler G. U., Purschwitz R. E., Jentsch H. F. (2007). Clinical evaluation of partial- and full-mouth scaling in the treatment of chronic periodontitis. *J*

142. Kolenbrander P. E. (1988). Intergeneric coaggregation among human oral bacteria and the ecology of dental plaque. *Annu Rev Microbiol*, 42:627–656
143. Kolenbrander P. E., Andersen R. N., Blehert D. S., Eglund P.G., Foster J.S., Palmer R.J. Jr. (2002). Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 66:486–505
144. Kunimatsu K., Yamamoto K., Icbimaru E., Kato Y., Kato I. Cathepsins B, H (1990). L activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients and experimental gingivitis subjects. *J Periodont Res*, 25:69-73
145. Kunimatsu K., Mataka, S., Tanaka, H. (1993). A cross-sectional study on osteocalcin levels in gingival crevicular fluid from periodontal patients. *J Periodontol*, 64:865-869
146. Kurtiş B., Develioğlu H., Taner I. L., Baloş K., Tekin I. O. (1999). IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci*, 41(4):163-7
147. Kornman K. S., Newman M. G., Moore D. J. , Singer R. E. (1994). The influence of supragingival plaque control on clinical and microbial outcomes following the use of antibiotics for the treatment of periodontitis. *J Periodontol*, 65(9):848-54
148. Kornman K. S., Page R. C., Tonetti M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, 14:33-53
149. Koshy G., Corbet E.F., Ishikawa I. A. (2004). Full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy-prevention of reinfection from

- bacterial reservoirs. *Periodontology* 2000, 36:166-178
150. Koshy G., Kawashima Y., Kiji M. (2005). Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol*, 32:734–743
 151. Kornman K. S. (1999). Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis*, 28:520-526
 152. Kestenbaum B., Rudser K. D., De B. I. (2008). Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann InternMed*, 148: 501–508
 153. Kruger M. C., Coetzer H., De Winter R, Gericke G, Van Papendorp D. H. (1998). Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging*, 10:385-94
 154. Kupper T. S. (1990). Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues. Mechanisms and speculations. *J Clin Invest*, 86(6):1783-9
 155. Kurtiş B., Develioğlu H., Taner I. L., Baloş K., Tekin I. O. (1999). IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci*, 41(4):163-7
 156. Lah T., Skaleric U., Babnik J., Turk V. (1986). Detection of cathepsin L-like proteinase and cathepsin D in gingival fluid. *J Periodont Res*, 21:504-509
 157. Lamont R. J., Yilmaz O. (2002). In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontol* 2000, 30:61–69
 158. Lang N. P., Tan Wah C., Krahenmann M. A., Zwahlen M. (2008). A systematic review of the effects of full mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35:8–21

159. Laine M. M. L., Wim C. Loos B. G. (2012). Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol 2000*, 58:37–68
160. Lee H. J., Kang I. K., Chung C. P., Choi S. M. (1995). The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*, 22(11):885-90
161. Lee A. J., Walsh, T. F., Hodges, S. J., Rawlinson. (1999). A Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 26:252-256
162. Lee S. H., Kim Y. J., Chung, H. J., Kim O. K. (2009). The clinical effects of modified full-mouth disinfection in the treatment of moderate to severe chronic periodontitis patients. *Korean Periodontol*, 39:239-251
163. Leung-Tack J., Tavera C., Gensac M. C., Martinez J., Colle A. (1990). Modulation of phagocytosis-associated respiratory burst by human cystatin C: role of the N-terminal tetrapeptide Lys-Pro-Pro-Arg. *Exp Cell Res*, 188:16–22.
164. Li J., Helmerhorst E. J., Leone C. W., Troxler R. F., Yaskell T., Haffajee A.D., Socransky S. S., Oppenheim F.G. (2004). Identification of early microbial colonizers in human dental biofilm. *J Appl Microbiol*, 97:1311–1318
165. Liljenberg B., Lindhe J. (1980). Juvenile periodontitis. Some microbiological, histopathological and clinical characteristics. *J Clin Periodontol*, 7:48–61
166. Lindhe J., Hamp S. E. , Löe H. (1973). Experimental periodontitis in the beagle dog. *Int Dent J*, 23(3):432-7
167. Lindhe J, Haffajee A. D, Socransky S. S. (1983). Progression of periodontal disease in adult subject in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 10:433-442

168. Lindhe J., Nyman S. (1984). Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 19:254–264
169. Lindhe J., Westfelt E., Nyman S., Socransky S., Haffajee A. (1984). Long-term effect of surgical/nonsurgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11:448–458
170. Lindhe J., Lang N., Armitage P., Karring T. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th Edition, munksgaard, Copenhagen, 452-485
171. Listgarten M. A. (1980). Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol*, 7:165-76
172. Listgarten, M.A. (1985). Microbiological diagnosis of periodontitis. *J Periodontol*, 4:367-369
173. Listgarten, M. A. (1986). Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 13:418-430
174. Listgarten M. A. (1994). The structure of dental plaque. *Periodontol 2000*, 5: 52–65.
175. Liu K., Meng H., Lu R., Xu L., Zhang L., Chen Z., Shi D., Feng X., Tang X. (2010). Initial Periodontal Therapy Reduced Systemic and Local 25-Hydroxy Vitamin D3 and Interleukin-1 β in Patients With Aggressive Periodontitis. *J Periodontol*, 81(2):260-6
176. Loos B. G. (1996). Calculus: prevalence, physiopathology and prevention. Current situation *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 103(4):142-5
177. Lotufo R. F., Flynn J., Chen C., Slots J. (1994). Molecular detection of *Bacteroides forsythus* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 9:154–160.

178. Löe H., Theilade E., Jensen S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36:177-187
179. Löe H., Anerud A., Boysen H., Morrison E. (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, 13:431-445
180. Löe H., Brown L. J. (1991). Juvenile periodontitis in the United States of America. *J Periodontol*, 62:608-616
181. Lyons S. R., Griffen A. L., Leys E. J. (2000). Quantitative real-time PCR for *Porphyromonas gingivalis* and total bacteria. *J Clin Microbiol*, 38:2362-2365
182. Machtei E. E., Younis M. N. (2008). The use of 2 antibiotic regimens in aggressive periodontitis: comparison of changes in clinical parameters and gingival crevicular fluid biomarkers. *Quintessence International*, 39(10):811-819
183. Maiden M. F., Tanner A., McArdle S., Najpauer K., Goodson J. M. (1991). Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *J Periodontal Res*, 26:452-459
184. Manson J. D., Lehner T. (1974). Clinical features of juvenile periodontitis. *J Periodontol*; 45:636
185. Masada M. P., Persson R., Kenney J. S., Lee S. W., Page R. C., Allison A. C. (1990). Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 25(3):156-63.
186. Matsuda A., Itoh Y., Koshikawa N., Akizawa T., Yana I., Seiki M. (2003). Clusterin, an abundant serum factor, is a possible negative regulator of MT6-MMP/MMP-25 produced by neutrophils. *J Biol Chem*, 19(38):36350-7.

187. Matuliene G., Pjetursson B. E., Salvi G. E. (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol*, 35: 685-695
188. McClellan D. L., Griffen A. L., Leys E. J. (1996). Age and prevalence of Porphyromonas gingivalis in children. *J Clin Microbiol*, 34:2017–2019
189. McLaughlin L., Zhu G., Mistry M., Ley-Ebert C., Stuart W. D., Florio C. J., Groen P. A., Witt S. A., Kimball T. R., Witte D. P., Harmony J. A., Aronow B. J. (2000). Apolipoprotein J/clusterin limits the severity of murine autoimmune myocarditis. *J Clin Invest*, 106(9):1105-13
190. Meikle M., C, Atkinson S. J., Ward, R. Y, Murphy G., Reynolds, J. J. (1989). Gingival fibroblasts degrade type 1 collagen films when stimulated with Tumor Necrosis Factor and Interleukin 1; Evidence that the breakdown is mediated by metalloproteinases. *J Periodont Res*, 24:207-213
191. Melvin W. L., Sandifer B. J., Gray L. J. (1991). The prevalence and sex ratio of juvenile periodontitis in a young racially mixed population. *J Periodontol*, 62:330-334
192. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. (2007). Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*; 43:133–59
193. Meyer D. D., Fives-Tyler P. M. (1993). Evidence that extracellular componenets function in adherence in Actinobacillus actinomycetemcomitans to epithelial cells. *Infect Immun*, 61:4933-4936
194. Mısırlıoğlu M., Görgün S. (2011). Agresif Periodontitis’li Türk Hastalarda Vitamin D Reseptör Geni Apa I ve Taq I Polimorfizmlerinin Görülme Sıklığı. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2): 79-84

195. Mombelli, A., Gmur, R., Gobbi, C., Lang, N.P. (1994). Actinobacillus actinomycetemcomitans in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol*, 65:820–826
196. Mombelli A., Schmid B., Rutar A., Lang N. P. (2000). Persistence patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol*, 71(1):14-21
197. Mombelli A., Casagni F., Madianos P. N. (2002). Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol*, 29(3):37-8
198. Moncla B. J., Braham P., Dix K., Watanabe S., Schwartz D. (1990). Use of synthetic oligonucleotide DNA probes for the identification of Bacteroides gingivalis. *J Clin Microbiol*, 28:324–327
199. Moncla B. J., Braham P. H., Persson G. R., Page R. C., Weinberg A. (1994). Direct detection of Porphyromonas gingivalis in Macaca fascicularis dental plaque samples using an oligonucleotide probe. *J Periodontol*, 65:398–403
200. Mongardini C., Van Steenberghe D., Dekeyser C., Quirynen M. (1999). One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. I. Long-term clinical observations. *J Periodontol*, 70:632-45
201. Morrison E. C., Ramfjord S. P., Hill R. W. (1980). Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, 7: 199- 211
202. Moore, W.E.C., Moore, L.V.H. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5:66-77

203. Moreira R., Eduardo J. Feres-Filho J. (2007). Comparison Between Full-Mouth Scaling and Root Planing and Quadrant-Wise Basic Therapy of Aggressive Periodontitis: 6-Month Clinical Results. *J Periodontol*, 78:1683-1688
204. Moter A., Hoenig C., Choi B. K., Riep B., Gobel U. B. (1998). Molecular epidemiology of oral treponemes associated with periodontal disease. *J Clin Microbiol*, 36:1399–1403
205. Muller, H., Lange, D., Muller, R. (1993). Actinobacillus actinomycetemcomitans recovery from extra crevicular locations of the mouth. *Oral Microb and Immunol*, 8:344–348
206. Mundy G. R., Poser J. W. (1987). Chemotactic activity of the 7-carboxyglutamic acid-containing protein in bone. *Calcified Tissue Intern*, 40:57
207. Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. (1994). Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol*, 21(5):327-33
208. Nevins M., Mellonig J. T., Cappetta E. G. (1998). Periodontal Therapy. *Quintessence Publishing Co*,1:101-116
209. Newman, M. G., Socransky, S. S., Savitt, E. D., Propas, D. A. & Crawford, A. (1976). Studies of the microbiology of periodontosis. *J Periodontol* 47:373–379
210. Newman D. J. (2002). Cystatin C. *Ann Clin Biochem*, 39:89–104.
211. Newman M. G., Takei H. H., Carranza F. A., Klokkevold P. R. (2006). *Carranza's Clinical Periodontology*, 10th edition. Saunders Company, 506-512
212. Offenbacher S., Barros S. P., Beck J. D. (2008). Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol*, 8:1577–1584

213. Okada H., Murakami S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 9:248-266
214. O'leary T. J. (1986). The impact of research on scaling and root planing. *J Periodontol*, 57:69- 75
215. O'leary T. J., Drake R. B., Naylor J. E. (1972). The plaque control record. *J Periodontol*, 43(1):38
216. Oliver R. C., Holm-Pederen P, L oe H. (1969). The correlation between clinical scoring, exudate measurements and microscopic evaluation of inflammation in the gingiva. *J Periodontol*, 40(4):201-9
217. Oliveira A. P. L., Favari M., Gursky L. C., Mestnik M. J., Feres M., Haffajee A. D., Socransky S. S., Teles R. P. (2012). Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*, 39:295–302
218. Pabbaraju K., Tokaryk K. L., Wong S., Fox J. D. (2008). Comparison of the Luminex xTAG respiratory viral panel with in-house nucleic acid amplification tests for diagnosis of respiratory virus infections. *J Clin Microbiol*, 46(9):3056-62
219. Page R. C., Simpson D. M., Ammons W. F. (1975). Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *J Periodontol*, 46(3):144-55
220. Page R. C., Schroeder H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3):235-49
221. Page R. C. (1986). Gingivitis. *J Clin Periodontol*, 13:345-359
222. Page R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26:230-242

223. Page R. C., Offenbacher S., Schroeder H. E., Seymour G. J., Kornman K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, 14:216-48
224. Page R. C., Kornman K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 14:9-11
225. Page R. C. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol*, 3(1):108-120
226. Papapanou P. N., Baelum V., Luan W. M., Madianos P. N., Chen X., Fejerskov O., Dahlen G. (1997). Subgingival microbiota in adult Chinese: prevalence and relation to periodontal disease progression. *J Periodontol*, 68:651–666.
227. Papapanou P. N., Madianos P. N., Dahlen G., Sandros J. (1997). Checkerboard versus culture: a comparison between two methods for identification of subgingival microbiota. *Eur J Oral Sci*, 105:389–396.
228. Papapanou P. N., Neiderud A. M., Papadimitriou A., Sandros J., Dahlen G. (2000). Checkerboard assessments of periodontal microbiota and serum antibody responses: a case-control study. *J Periodontol*, 71:885–897
229. Paster B. J., Bartoszyk I. M., Dewhirst F. E. (1998). Identification of oral streptococci using PCR-based, reverse-capture, checkerboard hybridization. *Methods Cell Sci*, 20:223–231.
230. Payne W.A., Page R. C., Ogilvie A. L., Hall W. B. (1975). Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res*, 10(2):51-64
231. Petersilka G. J., Ehmke B., Flemmig T. F. (2002). Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol 2000*, 28:56–71

232. Preshaw P. M, Taylor J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*, 38(11):60-84
233. Purucker P., Mertes H., Goodson J. M., Bernimoulin J. P. (2001). Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 72:1241–1245
234. Quirynen M., Bollen C. M. L., Vandekerckhove B. N. A., Dekeyser C., Papaioannou W., Eyssen H. (1995). Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, 74:1459–1467
235. Quirynen M., Papaioannou W., Van Steenberghe D. (1996). Intraoral transmission and the colonization of oral hard surfaces. *J Periodontol*, 67:986–993
236. Quirynen M., Mongardini C., Pauwels M., Bollen C.M., Van Eldere J., Van Steenberghe D. (1999). One stage full- versus partial-mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. II. Long-term impact on microbial load. *J Periodontol*, 70: 646-56
237. Quirynen M., Mongardini C., De Soete M. (2000). The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J ClinPeriodontol*, 27:578-58
238. Quirynen M., De Soete M., Dierickx K., Van Steenberghe D. (2001). The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. A review of the literature. *J Clin Periodontol*, 28:499-507
239. Quirynen M., De Soete M., Pauwels M., GoossenS K., Teughels W., Van

- Eldere J., Van Steenberghe D. (2001). Bacterial survival rate on tooth- and interdental brushes in relation to the use of toothpaste. *J Clin Periodontol*, 28: 1106-14
240. Quirynen M., Vogels R., Pauwels M., Haffajee A. D., Socransky S. S., Uzel N. G., Van Steenberghe D. (2005). Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets. *J Dent Res*, 84:340-4
241. Quirynen M., De Soete, M., BOSchmans, G., Pauwels, M., Coucke, W., Teughels, W., Van Steenberghe, D. (2006). Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, 33:639-47
242. Quirynen M., Teughels W., van Steenberghe D. (2006). Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *J Clin Periodontol*, 33:49–52
243. Ranney R.R. (1993). Classification of periodontal diseases, *Periodontol 2000*, 2:13-25
244. Reinhardt R. A., Masada M. P., Kaldahl W. B., DuBois L. M., Kornman K. S., Choi J. I., Kalkwarf K. L., Allison A. C. (1993). Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol*, 20(3): 225-31
245. Renvert S., Wikstrom M., Dahlen G., Slots J., Egelberg J. (1990). Effect of root debridement on the elimination of actinobacillus actinomycetemcomitans and bacteroides gingivalis from periodontal pockets, *J. Clin Periodontol*,17:345-350
246. Renvert S., Dahlen G., Wikstrom M. (1996). Treatment of periodontal disease based on microbiological diagnosis. Relation between microbiological and clinical parameters during 5 years. *J Periodontol*, 67:562–571
247. Renvert S., Dahlen .G, Wikstrom M. (1998). The clinical and microbiological

- effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*, 25: 153–157
248. Renvert S., Persson G. R. (2002). A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *J Clin Periodontol*, 29(3):82-89
249. Rescala B., Rosalem W. Jr, Teles R. P., Fischer R. G., Haffajee A. D., Socransky S. S., Gustafsson A., Figueredo C. M. (2013). Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J Periodontol*, 81(9):1308-16
250. Ribeiro Edel P., Bittencourt S., Zanin I. C. (2009). Fullmouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80:1254-1264
251. Riggio M. P., Macfarlane T. W., Mackenzie D., Lennon A., Smith A.J., Kinane D. (1996). Comparison of polymerase chain reaction and culture methods for detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque samples. *J Periodontal Res*, 31: 496-501
252. Rosalem W., Rescala B., Teles R. P., Fischer R. G., Gustafsson A., Figueredo C. M. (2011). Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings. *J Periodontol*, 82(7): 979-89
253. Rosenberg M. E, Silkensen J. (1995). Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *Int J Biochem Cell Biol*, 27(7): 633-45
254. Roshna T., Nandakumar K. (2012). Generalized aggressive periodontitis and its treatment options: case reports and review of the literature. *Case Rep Med*,

255. Rosling B., Nyman S., Lindhe J. (1976). The effect of systematic plaque control on bone regeneration in inflabony pockets. *J Clin Periodontol*: 3, 58–53
256. Saito T., Shimazaki Y., Koga T., Tsuzuki M., Ohshima A. (2006). Relationship between periodontitis and hepatic conditionin Japanese women. *J Int Acad Periodontol*, 8:89-95
257. Sakamoto, M., Suzuki, M., Umeda, M., Ishikawa, I., Benno, Y. (2002). Reclassification of *Bacteroides forsythus* (Tanner et al. 1986) as *Tannerella forsythensis* *Int J Syst Evol Microbiol*, 52: 841-849
258. Santos V. R., Lima J. A., Miranda T. S., Gonçalves T. E., Figueiredo L. C., Faveri M., Duarte P. M. (2013). Full-mouth disinfection as a therapeutic protocol for type-2 diabetic subjects with chronic periodontitis: twelve-month clinical outcomes: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 40(2):155-62
259. Sanz, M., Lau, L., Herrera, D., Morillo, J. M., Silva, A. (2004). Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* in Periodontal Microbiology, With Special Emphasis on Advanced Molecular Techniques. *J Clin Periodontol*, 31:1034–1047
260. Sanz M., Teughels W. (2008). Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 35(8): 3–7
261. Saxer U. P., Mühlemann H. R. (1975) Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*, 85(9):905-19

262. Saxen L. (1980). Prevalence of juvenile periodontitis in Finland. *J Clin Periodontol*, 7:177-186
263. Sbordone L., Ramaglia L., Gulletta E., Iacono V. (1990). Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol*, 61(9):579-84
264. Schenkein, H. (1999). The pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, 72: 457-470
265. Schenkein H. A. (2006). Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000*, 40: 77–93
266. Schick C., Pemberton P.A., Shi G.P. (1998). Cross-class inhibition of the cysteine proteinases chatepsins K, L, and S by the serpin squamous cell carcinoma antigen. 1: A kinetic analysis. *Biochem*, 37:5258–5266
267. Schroeder H. E., Graf-de Beer M., Attström R. (1975). Initial gingivitis in dogs. *J Periodont Res*, 110: 128
268. Sgolastra F., Petrucci A., Gatto R., Monaco A. (2012). Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis *J Periodontol*, 83(6):731-43
269. Shapira L., Wilensky A., Kinane D. F. (2005). Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol*, 32(6): 72–86.
270. Sharma, A., Inagaki, S., Honma, K., Sfintescu, C., Baker, P.J., Evans, R.T. (2005). Tannerella forsythia-induced alveolar bone loss in mice involves leucine-rich-repeat BspA protein. *J Dent Res*, 84(5): 462-7

271. Sharma A., Pradeepa A.R., Raghavendraa N.M., Arjunb P., Kathariya R. (2012). Gingival crevicular fluid and serum cystatin c levels in periodontal health and disease. *Disease Markers*, 32: 101–107
272. Shi F., Yu S., Xu L. (1996). Analysis of serum osteocalcin of patients with periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 31:300-2
273. Shiloah J., Patters M. R. (1994). DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing, and intra-pocket irrigation. *J Periodontol*, 65(6):568-75
274. Shim Y. J., Kang B. H., Jeon H. S., Park I. S., Lee K. U, Lee I. K., Park G. H., Lee K. M., Schedin P., Min B. H. (2011). Clusterin induces matrix metalloproteinase-9 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt/NF-kappaB pathways in monocytes/macrophages. *J. Leukoc. Biol*, 90:761–769
275. Sigusch B. W., Beier M., Linger G., Pfister W., Glockmann E. (2001). A 2 step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol*, 72: 275–283
276. Sigusch B. W., Guntch A., Pfitzner A., Glockman E. (2005). Enhanced scaling and root planing and systemic metronidazole administration improve clinical and microbiological out outcomes in a two-step treatment procedure. *J Periodontol*, 76: 991–997
277. Silness J., Loe H. (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, 22:121-35
278. Silva-Senem M. X., Heller D., Varela V. M., Torres M. C., Feres-Filho E. J., Colombo A. P. (2013). Clinical and microbiological effects of systemic antimicrobials combined to an anti-infective mechanical debridement for the

- management of aggressive periodontitis: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*, 40(3): 242-51
279. Simpson D. M., Avery B. E. (1974). Histopathologic and ultrastructural features of inflamed gingival in the baboon. *J Periodontol*, 45: 500
280. Skaleric U., Babnik J., Curin V., Lah T., Turk V. (1989). Immunochemical quantitation of cysteine proteinase inhibitor cystatin C in inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol*, 34(4):301-5
281. Sloane B. F., Lab T. T., Day N. A., Rozhin J., Bando Y., Honn K. V. (1986). Tumor cysteine proteinases and their inhibitors. Cysteine proteinases and their inhibitors. *Berlin: Waite de Gruyter*, 729-749
282. Slots J., Rosling B. G. (1983). Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Clin Periodontol*, 10:465-486
283. Slots J., Ting M. (1999). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*, 20:82-121
284. Slots J. (2002). Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodont Res*, 37: 389-398
285. Smith M., Seymour G. J., Cullinan M. P. (2010). Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53:45-54
286. Socransky, S. S. (1979). Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 6(7): 16-21
287. Socransky S. S., Smith C., Martin L., Paster B. J., Dewhirst F. E., Levin A. E. (1994). "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques*, 17(4):788-92

288. Socransky S. S., Haffajee A. D., Cugini M. A., Smith C., Kent R. L. Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2):134-44
289. Socransky S. S., Haffajee A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*, 28: 12–55
290. Socransky, S. S., Haffaje, A. D. (2003). Microbiology of Periodontal Disease in “Clinical Periodontology and implant dentistry” Ed.by J Lindhe, T Karring, NP Lang, 106-139
291. Socransky S. S., Haffajee A. D., Smith C., Martin L., Haffajee J. A., Uzel N. G., Goodson J. M. (2004). The use of checkerboard DNA– DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol Immunol*, 19: 352–362
292. Socransky S. S, Haffajee A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*, 38:135-87
293. Srivastava M. D., Ambrus J. L. (2004). Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ analogs on differentiation induction and cytokine modulation in blasts from acute myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma*; 45:2119-2126
294. Stabholz A, Soskolne W.A, Shapira L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 53: 138-153
295. Stambolieva E., Bourkova T. (1970). Comparative enzymatic histochemical investigations of gingival papillae in early parodontosis (periodontosis) and parodontitis (periodontitis) traumatica *J Periodontol*, 41(9):532-5
296. Stashenko P., Fujiyoshi P., Obemesser M. S., Prostack L., HafTajee A. D. Socransky S. S. (1991). Levels of interleukin-I β in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 18: 548-54

297. Stashenko P., Van Dyke T., Tully P., Kent R., Sonis S., Tanner A. C. (2011). Inflammation and genetic risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol*, 82(4): 588-96
298. Susin C., Kingman A., Albandar J. M. (2005). Effect of partial recording protocols on estimates of prevalence of periodontal disease. *J Periodontol*, 76(2):262-7
299. Suwatanapongched P., Laohapand P., Surarit R., Ohmoto Y, Ruxrungtham K. (2000). Interleukin-1beta level in gingival crevicular fluid of patients with active periodontitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*.18(4): 201-7
300. Swierkot K., Nonnenmacher C.I., Mutters R., Flores-De-Jacoby L., Mengel R. (2009). One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol*, 36: 240-9
301. Szulc P, Delmas P. D. (2008). Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*,19 (12):1683-704
302. Takamatsu N., Yano K., He T., Umeda M., Ishikawa I. (1999). Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol*, 70(6): 574-80
303. Tanaka A., Suemaru K., Araki H. (2007). A new approach for evaluating renal function and its practical application, *J Pharmacolog Scien*, 105:1-5
304. Tanner, A., Listgarten, M. A., Ebersole, J., Strezempko, M. N. (1986). *Bacteroides forsythus* sp. nov., a slow-growing, fusiform *Bacteroides* sp. From the human oral cavity. *Int. J. Syst. Bacteriol*, 36: 213-221
305. Tanner, A. (1992). Microbial etiology of periodontal diseases where are we?

Where are we going? *Current Opinions in Dentistry*, 2:12–24

306. Teles R. P., Gursky L. C., Favari M., Rosa E. A., Teles F. R., Feres M., Socransky S. S., Haffajee A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 37(4):313-23
307. Teughels W., Dekeyser C., Van Essche M., Quirynen M. (2009). One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000*, 50: 39-51.
308. The American Academy of Periodontology. Treatment of gingivitis and periodontitis (position paper). (1997). *J Periodontol*, 68: 1246-1253
309. The American Academy of Periodontology. (2000). Parameter on periodontal maintenance. *J Periodontol*, 71: 849-850
310. The American Academy of Periodontology. (2001). Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol*, 72:1790–1800
311. Theodoropoulos C., Demers C., Delvin E., Menard D., Gascon-Barre´ M. (2003). Calcitriol regulates the expression of the genes encoding the three key vitamin D3 hydroxylases and the drug-metabolizing enzyme CYP3A4 in the human fetal intestine. *Clin Endocrinol*, 58:489-499
312. Toker H., Poyraz O., Eren K.(2008). Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 35(6): 507-13
313. Tomasi C., Bertelle A., Dellasega E., Wennström J. L. (2006). Full-mouth ultrasonic debridement and risk of disease recurrence: a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol*, 33(9): 626-31

314. Tonetti, M. S., Mombelli, A. (1999). Early onset periodontitis. *Annali of Periodontology*, 4: 39–52
315. Tonetti M. S., Mombelli A. (2002). Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Lindhe 5th edition, 19: 428- 452
316. Trombelli L., Scapoli C., Calura G., Tatakis D. N. (2006). Time as a factor in the identification of subjects with different susceptibility to plaque-induced gingivitis. *J Clin Periodontol*,33(5): 324-8
317. Umeda M., Takeuchi S., Noguchi K., Huang Y., Koshy G., Ishikawa I. (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontology 2000*, 36: 98–120
318. Ülker A. E., Tulunoglu O., Ozmeric N., Can M., Demirtas S.(2008). The evaluation of cystatin C, IL-1beta, and TNF-alpha levels in total saliva and gingival crevicular fluid from 11- to 16-year-old children.*J Periodontol*, 79(5):854-60
319. Van Dyke T. E. (2007). Control of inflammation and periodontitis. *J Periodontol 2000*,45:158-66
320. Van Dyke T. E. (2008). The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*, 79(8):1601-8
321. Van der Velden U., Van Winkelhoff. A. J, Abbas F., De Graaff J. J. (1986). The habitat of periodontopathic micro-organisms *J Clin Periodontol*,13: 243-248
322. Van der Weijden G. A., Timmerman M. F. (2002). A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29 (3), 55–71
323. Van Snick J. (1990). Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*, 8:253-78

324. Van Winkelhoff A. J., Van Der Velden U., Clement M., De Graaff J. (1988). Intra-oral distribution of black-pigmented *Bacteroides* species in periodontitis patients. *Oral Microbiology and Immunology*, 3: 83–85
325. Van Winkelhoff A. J., Van der Velden U., Clement M., De Graaff J. (1992). The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 19: 127–134
326. Varela V. M., Heller D., Silva-Senem M. X., Torres M. C., Colombo A. P., Feres-Filho E. J. (2011). Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol*, 82(8):1121-30.
327. Vincents B., Guentsch A., Kostolowska D., Von Pawel-Rammingen U., Eick S., Potempa J., Abrahamson M. (2011). Cleavage of IgG1 and IgG3 by gingipain K from *Porphyromonas gingivalis* may compromise host defense in progressive periodontitis. *J Faseb*, 25(10):3741-50
328. Wade W. G., Addy M. (1987). Comparison of in vitro activity of niridazole, metronidazole and tetracycline against subgingival bacteria in chronic periodontitis. *J Appl Bacteriol*, 63(5):455-7
329. Wade W. G., Moran J., Morgan J. R., Newcombe R., Addy M. (1992). The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 19: 127–134.
330. Waerhaug J. (1977). Subgingival plaque and loss of attachment in periodontosis as evaluated on extracted teeth. *J Periodontol*, 48: 125–130
331. Waerhaug J. (1981). Healing of the dento-epithelial junction following the use of dental floss. *J Clin Periodontol*, 8: 144-50.
332. Waldrop T. C., Mackler B. F., Schur P., Killoy W. (1981). Immunologic study

- of human periodontosis (juvenile periodontitis). *J Periodontol*, 52: 8–15
333. Walker C., Karpinia K. (2002). Rationale for use of antibiotics in Periodontics. *J Periodontol*, 73(10): 1188–1196.
334. Walker C. B., Karpinia K., Baehni P. (2004). Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000*, 36: 144-165.
335. Wang D., Koshy G., Nagasawa T., Kawashima Y., Kiji M., Nitta H., Oda S., Ishikawa I. (2006). Antibody response after single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise therapy. *J Clin Periodontol*, 33(9):632-8.
336. Watanabe K. (1990). Prepubertal periodontitis: a review of diagnostic criteria, pathogenesis, and differential diagnosis. *J Periodontal Res*, 25: 31–48.
337. Weijden V. W., Timmerman M. F. A. (2002). Systemic review on the clinical efficiency of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 29(3): 55-71.
338. Wennström J. L., Heijl L., Dahlén G., Gröndahl K. (1987). Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets (I). Clinical observations. *J Clin Periodontol*, 14(9):541-50.
339. Wennström J. L., Tomasi C., Bertelle A., Dellasega E. (2005). Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32: 851-9.
340. Wilson A. N., Schmid M. J., Marx D. B., Reinhardt R. A. (2003). Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments. *J Periodontal Res*, 38(4): 355-61.
341. Wilton J. M., Bampton J. L., Griffiths G. S., Curtis M. A., Life J. S., Johnson N. W., Powell J. R., Harrap G. J., Critchley P. (1992). Interleukin-1 beta (IL-1 beta)

- levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study. *J Clin Periodontol*, 19(1):53-7
342. Xajigeorgiou C., Sakellari D., Slini T., Baka A., Konstantinidis A. (2006). Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 33: 254–264
343. Ximenez-Fyvie L. A., Haffajee A. D., Socransky S. S. (2000). Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in subjects in health and periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27: 648–657.
344. Ximenez-Fyvie L. A., Haffajee A. D., Socransky S. S. (2006). Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 27: 722–732.
345. Yıldırım T. T. (2011). Agresif periodontitis. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*, 4:15-23
346. Yoshimura, A., Hara, Y., Kaneko, T., Kato, I. (1997). Secretion of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. *J Periodontal Res*, 32: 279-286.
347. Zachrisson B. W. (1968). A histological study of experimental gingivitis in man. *J Periodont Res*, 3:11
348. Zambon, J.J. (1985). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 12:1-20.
349. Zijngje V., Meijer H. F., Lie M. A., Tromp J. A. H., Degener J. E., Harmsen H. J. M., Abbas F. (2010). The recolonization hypothesis in a full-mouth or multiple-session treatment protocol: a blinded, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 37: 518–525.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılı Eskişehir doğumluyum. İlk ve ortaokul öğrenimimi Eskişehir İki Eylül İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Eskişehir Yunus Emre Süper Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başladım ve 2007 yılında üniversiteden mezun oldum. 2007 yılında Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım, halen aynı bölümde doktora öğrencisi olarak görev yapmaktayım.