

757633

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİSİN CERRAHİSİZ TEDAVİSİNE
EK OLARAK KULLANILAN DÜŞÜK DOZ DOKSİSİKLİNİN
KLİNİK PARAMETRELERE VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI
TGF- β_1 SEVİYESİNE ETKİSİ**

Periodontoloji (Dişhekimliği) Programı

DOKTORA TEZİ

Dişhekimisi Ali GÜRKAN

İZMİR – 2004

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KRONİK PERİODONTİTİSİN CERRAHİSİZ TEDAVİSİNE
EK OLARAK KULLANILAN DÜŞÜK DOZ DOKSİSİKLINİN
KLİNİK PARAMETRELERE VE DİŞETİ OLUĞU SIVISI
TGF- β_1 SEVİYESİNE ETKİSİ**

Periodontoloji (Dişhekimliği) Programı

DOKTORA TEZİ

Dişhekimisi Ali GÜRKAN

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Serhat Çınarcık

İZMİR – 2004

ÖNSÖZ

Kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde konak cevabının düzenlenmesi son yıllarda ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Periodontitis gibi ekstraselüler matriks yıkımı ile karakterize birçok kronik hastalığın tedavisinde ümit verici sonuçları olan bu yeni tedavi yaklaşımının, klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisini incelemeyi amaçladığım bu araştırmanın konak cevabının düzenlenmesinin periodontitisin tedavisindeki yerine ışık tutacağı kanısındayım.

Bu araştırmanın planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen doktora danışmanım Prof. Dr. Sayın Serhat ÇINARCIK'a, araştırmanın tüm aşamalarına katkı sağlayan Doç. Dr. Sayın Gülnur EMİNGİL ve Dr. Sayın Eralp BUDUNELİ'ye, biyokimyasal çalışmaların gerçekleşmesi sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sayın Afig HÜSEYİNOV'a, araştırmada kullanılan doksisisiklin hiklat ve boş kapsülleri sağlayan DEVA İlaç San. ve Tic. A. Ş.'e, kapsülleri hazırlamama olanak sağlayan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sayın Yeşim KARASULU'ya, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Sayın Timur KÖSE'ye, doktora eğitimimdeki emeğinden dolayı Prof. Dr. Sayın Nurgün BIÇAKÇI'ya, ayrıca Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yardımcıları ve çalışanlarına ve sonsuz desteği, anlayışı ve sabrı ile hep yanımda olan eşim Burçin GÜRKAN'a teşekkür ederim.

Bornova, İZMİR, 2004

Dt. Ali GÜRKAN

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM 20

BÖLÜM III

BULGULAR 31

BÖLÜM IV

TARTIŞMA 54

BÖLÜM V

SONUÇ 71

BÖLÜM VI

ÖZET 73

ABSTRACT 75

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR 77

ÖZGEÇMİŞ 101

GİRİŞ ve AMAÇ

Yoğun enflamatuvar hücre birikimi, bağ dokusu yıkımı, periodontal cep oluşumu ve alveoler kemik rezorbsiyonu ile karakterize periodontitis, mikrobiyal plak ürünleri ve konak savunma mekanizmaları arasındaki karmaşık etkileşim sonucu başlayan ve ilerleyen kronik enflamatuvar bir hastalıktır.^{118,122} Periodontitisin mikrobiyal etyolojisinden dolayı periodontal tedavide ana amaç mikrobiyal etkenlerin mekanik tedavi ile diş yüzeylerinden uzaklaştırılması olmuştur. Cerrahisiz periodontal tedavi ile mikrobiyal yoğunluk azaltılmakta ve bunun sonucunda klinik periodontal parametrelerde düzelme görülmektedir. Bununla birlikte, cerrahisiz periodontal tedavi ile mikrobiyal faktörler tamamen elimine edilemediğinden ve cerrahisiz periodontal tedavi direkt olarak konak cevabına etki etmediğinden klasik tedavi her zaman başarılı olamamaktadır.¹⁸ Bu nedenlerden dolayı, son yıllarda kronik periodontitisin tedavisinde mikrobiyal eliminasyona ek olarak konak cevabının düzenlenmesi gündeme gelmiştir.

Tetrasiklinler periodontolojide uzun yıllardan beri sistemik veya lokal yolla kullanılan bir antibiyotik grubudur.^{27,84,95,108,109,112,158} 1983'e kadar sadece antimikrobiyal etkileri bilinen tetrasiklinlerin, konak cevabını düzenleyici etkilerinin keşfedilmesiyle bu antibiyotik ailesinin periodontitis ve diğer kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği klinik ve laboratuvar çalışmaları hız kazanmıştır. Tetrasiklinlerin, özellikle de doksisisiklinin, ekstraselüler matriks yıkımından sorumlu ana enzim ailesi olan matriksmetalloproteinazları düşük dozlarda bile inhibe edebildiklerinin ve periodontal doku yıkımını baskıladıklarının saptanması ile bu ilaçların tedavi edici etkinliğinin incelendiği çalışmalar başlamıştır. Bu araştırmaların sonucunda

kronik periodontitisin tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin dişeti oluğu sıvısı kollagenaz seviyesini azalttığı ve klinik periodontal parametrelerde düzelme sağladığı saptanmıştır.^{3,14,18,19,20,26,34,51,53,55,113} Düşük doz doksisisiklin 1998'den beri kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisinde ruhsatlı ilaç olarak kullanılmakta ve klinik etkinliği halen çeşitli araştırmalarla incelenmektedir.

Yakın geçmişe kadar sadece rejenerasyon ve yara iyileşmesindeki rolü incelenen transforming growth factor- β aynı zamanda enflamatuvar olayların düzenlenmesinde de önemli işlevi olan bir büyüme faktörüdür.¹⁶⁸ Enflamatuvar olayların başlaması ve ilerlemesinde rolü olan ve immün sistemde hayati öneme sahip TGF- β 'nin dişeti oluğu sıvısı seviyesini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.^{17,156,206} Bugüne kadar TGF- β_1 'in periodontal hastalıkların patogenezindeki rolünün belirlenmesi amacıyla periodontitisli, gingivitisli ve sağlıklı dişeti oluğu sıvısı seviyelerinin karşılaştırıldığı çeşitli insan ve hayvan araştırmaları yapılmıştır. Ancak yapılan literatür taramasında, düşük doz doksisisiklin kullanımı ve periodontitisin cerrahisiz tedavisinin, kronik enflamasyonun ve devam eden yara iyileşmesinin göstergesi olan TGF- β_1 'in seviyesine etkisinin araştırılmadığı görülmüştür. Çalışmamızda, kronik periodontitisin cerrahisiz tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin, klinik parametrelere ve periodontitis patogenezinde önemli rolü olan TGF- β_1 'in dişeti oluğu seviyesine etkisini incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kronik hastalıklar, konak ve çevresi arasındaki uzun süreli etkileşimlerin sonucu ortaya çıkar.²⁹ Periodontitis, dişler ve çevresindeki sert ve yumuşak dokuları etkileyen, histolojik olarak ekstraselüler dişeti bağ dokusunda enflamatuvar hücre birikimi, klinik olarak ise alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve bunu izleyen diş kaybıyla karakterize kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.^{104,117,150,201} Bağlantı epitelinin apikale göç etmesi ve bunu takiben oluşan periodontal ataşman ve alveoler kemik kaybı ile ortaya çıkan periodontitiste enflamasyonun karakteri kronik ve yıkıcıdır. Enflamatuvar hücre infiltratına makrofajlar ve plazma hücreleri hakimdir.⁸¹

Periodontitis, aktif yıkım ve remisyon dönemleri içeren bölgeye özgü bir hastalıktır.¹³² Periodontal hastalığın ilerleme hızı bireyler arasında oldukça değişiklik göstermektedir.^{66,93} Periodontitisin en sık görülen formu olan kronik periodontitis, yavaş seyreden periodontal ataşman kaybı ile karakterizedir. Kronik periodontitis her yaşta görülebilmekle beraber en çok erişkinleri etkiler.⁴³ Hastalığın prevalansı yaş ile artmaktadır ve direkt olarak plak, diştaşı ve iyatrojenik faktörlerle ilişkilidir. Bağ dokusu ataşmanı, periodontal ligament ve alveoler kemik kaybı aylar veya yıllarca episodik tarzda ilerlerken, kayıp miktarı popülasyonda veya dentisyonda düzgün dağılım göstermez.^{48,89} Bazı bireyler, bazı dişler veya dişlerin bazı yüzeyleri periodontal hastalıktan daha şiddetli etkilenirken, sağlık ve hastalığın farklı safhaları aynı hastada ve aynı dişlerde birlikte bulunabilir.^{97,98} Epidemiyolojik çalışmalarda, erişkin popülasyonun %80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitise işaret eden klinik ataşman

kaybı veya radyografik kemik kaybı görüldüğü, bununla birlikte popülasyonun ancak %7-15'inin şiddetli ve yaygın periodontitisten etkilendiği bildirilmektedir.^{15,65,73,102}

Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal hastalığın patogenezi tamamen anlaşılmamış olmakla beraber, periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde, konak savunma mekanizmaları ile etyolojik ajanlar arasındaki etkileşimlerin önemli belirleyici faktörler olduğu ve dental plakta bulunan mikroorganizmalar ve ürünlerinin periodontal hastalıktan sorumlu primer etyolojik ajanlar olduğu bilinmektedir.¹⁸⁵

İnsanlarda bugüne kadar, oral kaviteden 300'den fazla bakteri türü izole edilmiş olmasına karşın, bunların sadece %5'i periodontitis ile yakından ilişkilidir.⁹⁸ Subgingival plaktan izole edilen birçok bakteri türünden, Gram (-) çomak ve hareketli bakterilerin periodontal hastalığın başlaması, ilerlemesi ve aktif doku yıkımı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{122,171} *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi spesifik bazı bakterilerin özel virülans faktörlerine sahip oldukları ve periodontitise özgü doku yıkımından sorumlu oldukları bilinmektedir.^{83,122} Periodontal patojenlerin, dişeti ekstraselüler matriksini yıkan ve kemiğin osteoklastik rezorpsiyonuna yol açan enzimleri ve hücre duvarı bileşenleri bulunmaktadır. Bununla birlikte, periodontitisteki ekstraselüler matriks ve kemik yıkımı konak kaynaklı enzimler, sitokinler ve diğer medyatörlerin etkisi sonucu meydana gelir.⁸³

Periodontopatojen mikroorganizmaların çoğu periodontal ceplerde bulduklarından ve periodontal dokulara invaze olmadıklarından, immün sistem tarafından tamamen elimine edilemezler. Bu ayrıcalıklı durum, kronik enflamasyona ve doku yıkımıyla sonuçlanan aşırı ve devamlı konak cevabına yol açar. Patojen bakterilere karşı oluşan lokal konak cevabını takiben, periodontal

hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan enflamatuvar medyatörlerin ve sitokinlerin salını gerçekleşir.¹¹⁸

Gingivitis ve periodontitisin başlangıcında görülen ilk olay bağlantı epitelinin altındaki küçük kan damarlarında oluşan vaskülitistir. Vazoaktif aminler ve prostoglandinler damarların dilatasyonuna yol açar ve bakteri komponentleri ile sitokinler tarafından uyarılan endotel hücrelerinin yüzeyinde interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) eksprese olur. Lökotrien B₄, tumor necrosis factor (TNF)- α ve kompleman aktivasyon ürünleri tarafından, polimorf nüveli lökositler (PNL) ve monositlerde adezyon molekülleri eksprese olarak, ICAM-1 yardımcı ile bu hücrelerin endotele yapışıp bağ dokusuna göç etmeleri sağlanır. Böylece, vasküler permeabilite artarak, kanın hemen hemen tüm ürünlerinin bağ dokusuna geçmesi sağlanır.¹²³ Serum komponentleri bağ dokusuna geçerek kompleman ve pıhtılaşma faktörleri, plazmin, kinin ve diğer plazma proteazlarının bölgede yoğunlaşmasına yol açar. Çok sayıda PNL periodontal dokulardan geçerek periodontal cep içerisine doğru ilerler. Enflamatuvar infiltrata zamanla makrofajlar, T ve B lenfositler hakim olur ve en sonunda da plazma hücreleri görülür. Tüm bu olayları, mikrobiyal dental plak ve ürünleri başlatsa da, olayın sürmesi ve ilerlemesini sitokinler, araşidonik asit ürünleri, kompleman ve diğer plazma proteazları sağlar.⁹⁴ Bu olayların tümü klinik olarak akut veya kronik enflamasyon olarak ortaya çıkar. Gözlenen enflamasyon, konağın mikrobiyal ürünlerin periodontal bağ dokusuna geçmesi ile ortaya çıkan durumu elimine etme çabasının sonucudur. Etkenin yok edilmesi ve dokunun sağlıklı haline dönmesi için gerekli olan tüm enflamatuvar ve immün mekanizmalar harekete geçer. Günümüzde, bakteriyel enfeksiyondan korunma sağlayan hücre ve sistemlerin aynı zamanda doku yıkımının çoğundan da sorumlu olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalıkların patojen mikroorganizmalar tarafından başlatıldığı ve bunun sonucunda periodontal yıkımın oluştuğu bilinse de, bu iki zaman aralığındaki karmaşık moleküler olaylar hakkındaki bilgilerimiz hala sınırlıdır.¹²²

Bağ dokusu ekstraselüler matriksinin yıkımında rol oynayan başlıca hücreler, iltihabi dişeti ve periodontal ligamentteki yerleşik fibroblastlar, makrofajlar, bölgeye göç eden PNL'ler ve keratinositlerdir. Enflamatuvar ve yerleşik hücreler tarafından salınan moleküller, bu hücrelerin aktivitelerini yönlendirir ve düzenler.¹²² Periodontal doku yıkımı enzimlerin, aktivatörlerin, inhibitörlerin, sitokin ve büyüme faktörü gibi düzenleyici moleküllerin içinde olduğu hücreler arası ve hücre matriks arası ilişkilerle sıkıca kontrol edilmektedir. Periodontitis ve artrit, tümör yayılımı ve metastazı gibi diğer patolojik durumlarda görülen hızlı doku yıkımı normal düzenleyici mekanizmaların yetersiz kalmasına bağlı olabilir.

Protein komponentleri, birçok matrikste doku yapısı ve fonksiyonunun ana belirleyicileri olduğundan, proteinazlar (endopeptidazlar) yıkıcı olaylarda önemli rol oynayan enzimlerdir. Matriks makromoleküllerinin yıkımından sorumlu olan ana endopeptidazlar, matriksmetalloproteinaz (MMP), serin-proteaz (plazminojen aktivatörleri, plazmin) aspartik proteaz (katepsin D) ve sistein proteaz (katepsin B, D, H, L) sınıflarıdır.¹³⁶ Periodontal doku yıkımından primer olarak sorumlu olan endopeptidazlar MMP'lerdir.¹²² MMP'ler, başlıca nötrofil, monosit/makrofaj, keratinosit, ve fibroblastlar tarafından sentezlenen Zn^{++} bağlayıcı proteinazlardır.¹³⁶ Bu enzimler, pro-enzim formunda salınır ve metalloproteinaz doku inhibitörleri (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-TIMP*) tarafından inhibe edilirler.¹¹⁰ MMP'ler, Tip I, III, IV, V ve VII kollagen, elastin, jelatin, fibronektin, proteoglikanlar ve laminin gibi bağ dokusu elemanlarını parçalar.⁸⁰ MMP'lerin bir alt grubu olan intertisyel kollagenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13), periodontal hastalıkta dişeti, periodontal ligament ve alveoler kemik ekstraselüler matriksinin ana bileşenlerinin yıkımından sorumludurlar.^{51,55} MMP'lerin kronik enflamatuvar periodontal hastalıkta kollagen yıkımındaki rolü çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.¹⁸²

Birçok biyolojik olay, hücrelerin birbirleriyle olan ilişkileri ile çok sıkı kontrol edilmektedir. Hücrelerin birbirleriyle olan ilişkileri, membrana bağlı hücre yüzey moleküllerinin karşılıklı tanınması ile sağlanan adeziv ilişkiler ve sitokinlerce yönlendirilen ilişkiler olarak ikiye ayrılır.¹¹⁸ Sitokinler, bir hücre tarafından üretilen, başka bir hücrenin davranış veya özelliğini lokal veya sistemik olarak değiştiren küçük solubl proteinlerdir. Sitokin grubuna giren moleküller; interlökinler, interferonlar, büyüme ve farklılaşma faktörleri, aktivatör veya inhibitör faktörler, koloni stimule edici faktörler ve interkrinlerdir.¹¹⁸ Sitokinler, benzer veya farklı hücre tiplerinin karmaşık haberleşme ağının devamlılığında sorumludurlar. Bundan dolayı sitokinler proliferasyon, gelişme, hemostaz, rejenerasyon, tamir ve enflamasyon gibi çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli rol oynarlar.¹¹⁸ Aktive olan hücreler genellikle aynı anda farklı sitokinler üretirler. Bu hücrelerin çoğu uyarılma ile veya yapısal olarak spesifik reseptör ekspresyonu yaparak, geniş bir sitokin yelpazesine cevap verebilirler. Birçok sitokin, hücre kaynağına veya fonksiyonlarına göre sınıflandırılır. Bununla birlikte, sitokinlerin genellikle multifonksiyonel oldukları, birçok hücre tipi tarafından üretildikleri ve biyolojik aktivitelerinin birbirinin içine geçmiş olduğu bilinmektedir.¹¹⁸

Doku hemostazı, yapım ve yıkım olayları arasındaki hassas dengenin sonucunda sağlanır. Doku hemostazının sağlanmasında dokuyu oluşturan yerleşik hücreler tarafından üretilen sitokinler önemli rol oynarlar. Sağlıklı durumda yerleşik hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmalarının düzenlenmesi ve doku matriksinin üretimi periodontal doku hemostazının önemli basamaklarıdır. Öte yandan, hastalık durumunda sitokinler yerleşik hücrelerin yanı sıra enflamatuvar ve immün hücreler tarafından da üretilir.¹¹⁸ Periodontal lezyonlarda lenfositler, monositler ve fibroblastların yanısıra, endotel ve epitel hücreleri gibi immün olmayan hücreler de çeşitli sitokinler sentezler.¹⁶⁸ Bakteri ve bakteri ürünlerine karşı enflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinlerden biri de transforming growth factor-beta (TGF- β) dir.¹⁹¹

TGF- β_1 'in Periodontal Hastalığın Patogenezindeki Rolü

TGF- β embriyolojik gelişim, yara iyileşmesi, tümör yayılımı, enflamatuvar ve immün olaylarda rol alan multifonksiyonel bir peptittir.¹⁴⁰ TGF- β ilk olarak insan plasentası, trombositler ve sığır böbreğinden izole edilmiştir.⁶⁹ İnsanlarda, TGF- β 'nın fizyolojik ve patolojik durumlarda sentez edilebilen, farklı genlerle kodlanmış 3 farklı izoformu (TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3) tanımlanmıştır.¹⁹¹ TGF- β izoformlarının birçok biyolojik aktiviteleri ortaktır ve hücrelere olan etkileri birbirine benzer.¹¹⁸ Esas olarak yara iyileşmesindeki rolleri ile bilinen TGF ailesi üyelerinin, yakın geçmişte enflamatuvar olayların düzenlenmesinde de önemli rol oynadıkları belirlenmiştir.¹⁶⁸ Aktif TGF- β_1 25-kDA disülfid bağlı bir homodimerdir.⁵ İnaktif molekül olarak sentezlendikten sonra proteolitik olaylardan geçerek biyoaktivite kazanır.¹⁷⁰ TGF- β_1 hücrel aktivitesine, serin-treonin kinaz aktivitesiyle reseptörlerine bağlanarak başlar. TGF- β_1 önce tip II reseptörüne (T β R-II) bağlanır, daha sonra TGF- β tip I reseptörü (T β R-I) komplekse dahil edilir ve T β R-II tarafından fosforilasyonu sağlanır. Tip III reseptör TGF- β_1 'in hücre yüzeyinde yoğunlaşmasını ve sinyal-iletken tip I/II reseptör kompleksinin proteinle birleşimini sağlar. Birçok hücre T β R-I ve T β R-II ekspresyonu yapabilmektedir.²³

TGF- β_1 'in önemli bir özelliği bu sitokini üreten hücrelerin aynı zamanda hedef hücre (otokrin uyarım) olmalarıdır.¹⁵³ TGF- β_1 ayrıca latent TGF- β_1 'i biyolojik aktif moleküle dönüştüren furini kodlayan fur-gen'in transkripsiyonunu aktive eder.¹⁰ Büyüme inhibisyonu gibi etkiler hem parakrin hem de otokrin yolla uyarılabilirken, TGF- β_1 'in kemotaktik etkisi parakrin yolla gerçekleşir.¹⁶⁸

TGF- β_1 birçok normal doku ve hücrede bulunmakla birlikte, enflamasyonlu bölgelerde en çok trombositler, nötrofiller, monosit ve lenfosit gibi enflamatuvar hücreler tarafından salınmaktadır.^{4,5,138,139,189,192} TGF- β_1 özellikle trombositlerin α -granüllerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.⁶⁹ TGF- β_1 'in kronik periodontitiste makrofajlar, T ve B lenfositler, mast hücreleri, granülositler ve fibroblastlar tarafından sentezlendiği bildirilmiştir.¹⁶⁸ TGF- β_1 , epitel hücreleri,

endotel hücreleri, fibroblastlar, nöron hücreleri, lenfositler ve hepatositlerin büyümesini inhibe eden en etkili faktördür.¹¹⁸ TGF- β_1 birçok hücre tipini uyarak kollagen, fibronektin, proteoglikan, glikozaminoglikan, osteonektin ve osteopontin gibi bağ dokusu matris bileşenlerinin sentezini sağlar.^{22,42,126,149,188,200} Metalloproteinazların sentezini baskılayıp, proteinaz inhibitörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü sentezini artırarak, matris proteinlerinin yıkımını engeller.^{39,87,120,121} TGF- β_1 ayrıca, stromelysin, katepsin L, plazminojen aktivatörleri ve elastaz gibi bağ dokusu yıkımından sorumlu olan diğer enzimleri de inhibe eder.⁸⁷

TGF- β_1 PNL'ler, monositler, mast hücreleri ve lenfositler için kemotaktiktir; ayrıca hücrel ve sıvısal immüniteyi baskılayan güçlü immünoşüpresif etkiler gösterir.^{178,191} TGF- β_1 , antijen sunan hücrelerde majör histokompatibilite kompleksi-sınıf II (MHC sınıf II) moleküllerin ekspresyonunu azaltır, interlökin (IL)-1, IL-12 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin üretimini ve makrofajlarda interferon- γ (IFN- γ) aktivasyonu ile gerçekleşen nitrik oksit sentezini inhibe eder.^{21,37,111} IL-2'nin T ve B hücrelerine olan mitojenik etkisini ve lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu baskılar.⁴⁵ TGF- β_1 anti-enflamatuvar ve immünoşüpresif aktiviteleri düzenleyen IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) üretimini indükler.¹⁸⁰ TGF- β_1 bağ dokusu hücrelerinin anjiyogenezini ve proliferasyonunu stimüle eder, skar oluşumu ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar.^{85,152,166}

TGF- β 'nın periodontal hastalığın erken ve geç safhalarında mevcut olduğu saptanmıştır.^{168,191} TGF- β 'nın periodontitisin erken ve geç safhalarında ortamda bulunması, mikroorganizmalara karşı oluşan enflamatuvar ve yıkıcı konak cevaplarında bu sitokinin rol oynadığını düşündürmektedir.¹⁹¹ Sağlıklı bireylerin dişeti oluğu sıvısı ve dişeti dokusunda TGF- β_1 , TGF- β_1 mRNA'sı ve TGF- β_1 -pozitif (TGF- β^+) hücrelerin seviyeleri enflamasyonlu bölgelere oranla oldukça düşük bulunmuştur.^{107,118,141,156,167,168} Kronik enflamasyonlu dişetinde TGF- β_1 ekspresyonunun sağlıklı dokulara oranla oldukça fazla olduğu

bildirilmiştir.¹⁶⁸ Enflamasyonlu bölgelerdeki dişeti oluğu sıvısı ve dişeti dokusu TGF- β_1 seviyesinin sağlıklı bölgelerdeki TGF- β_1 seviyesine oranla oldukça yüksek olduğu ve TGF- β_1 seviyesi ile cep derinliği arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁵⁶ Hem kronik periodontitisli, hem de sağlıklı bireylerde, dişeti bağ dokusunun cep epiteline komşu bölgelerinde TGF- β^+ makrofajların en yüksek yoğunlukta bulunduğu bildirilmiş, bunun nedeninin de vücudun mikrobiyal invazyona karşı korunması olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶⁸ TGF- β_1 geni çıkartılmış farelerin doğduktan birkaç hafta sonra sindirim sistemlerinde multifokal enflamatuvar reaksiyonlar nedeni ile ölmeleri, enflamatuvar cevabın kontrol altına alınmasında TGF- β_1 'in önemli rol oynadığını düşündürür.¹⁶⁸

Kronik periodontitiste dişeti bağ dokusundaki TGF- β_1^+ makrofajlar kendi IFN- γ reseptörlerini azaltarak (otokrin) ve T ve B hücrelerinin hücre bölünme siklusunu G₁ evresinde duraklatarak (parakrin etki) immün reaksiyonların baskılanmasına neden olabilirler.¹⁶⁸ Sağlıklı dişetinde de TGF- β_1^+ yerleşik makrofajların bulunması, TGF- β_1 'in nötrofil, lenfosit, monosit ve mast hücrelerini kemotaksis ile bölgeye çekerek, enflamatuvar cevabın başlangıç safhasında önemli rol oynadığını göstermektedir.¹⁶⁸

Kronik periodontitiste dişeti bağ dokusunda TGF- β_1^+ fibroblastlar bulunduğu bildirilmiştir.¹⁶⁸ TGF- β_1 , fibroblast proliferasyonunu stimule ederek, ekstraselüler matriks sentezini artırır ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin üretimini arttırarak yara iyileşmesinde rol alır.^{9,46} Fibroblastlarda TGF- β_1 ekspresyonunun artması, doku hemostazının sağlanmasına ve periodontal bağ dokusunun aşırı yıkımının önlenmesine yardımcı olabilir.¹⁶⁸ Ayrıca TGF- β_1 , bağ dokusu matriks bileşenlerini sentezleyebilen formatif fibroblast fenotipini indükler ve bu da kollagenaz mRNA seviyelerinde %50-%60 azalma ile birlikte görülür.^{120,121}

Kronik periodontitiste oral epitel ve cep epitelinde belirgin TGF- β_1^+ alanların varolduğu saptanmıştır.¹⁶⁸ Proenflamatuvar sitokinler cep epitelinin hiperplazisini arttırırken TGF- β_1 epitel büyümesini inhibe etme özelliğine

sahiptir.¹⁰⁰ Epitel büyüme faktörlerinin enflamasyonla artışı, aşırı proliferasyonu baskılamak amacıyla TGF- β_1 üretiminde artışa neden olur.⁹¹

Aktive olmuş T hücreleri de TGF- β_1 sentezi yapabilir. Aktive olmuş T hücrelerindeki TGF- β_1 reseptör ekspresyonu TGF- β_1 'in otokrin yolla etki ettiğini gösterir. TGF- β_1 CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin proliferasyonunu IL-2, transferrin ve kendi reseptörlerini azaltarak inhibe eder.^{78,101} TGF- β_1 doku yıkımına yol açan sitokinlerin üretimini sınırlamak için T hücresi aktivasyonunu baskılayabilir.¹⁶⁸ B hücreleri lipopolisakkarit ile stimule edildiğinde TGF- β_1 üretebilirler. TGF- β_1 immunglobulin (Ig) G ve IgM üretimini otokrin ve parakrin yolla inhibe eder ve immunoglobulin ağır zincirlerinin α -zincirlerine dönüşmesine yol açar.^{103,143,186} Periodontal hücre infiltratında IgA üreten plazma hücrelerinin fazla sayıda olması TGF- β_1 'in aşırı üretimine bağlı olabilir.^{44,116} Lokal IgG ve IgM sentezindeki azalma ve bunu takiben IgA'nın artması lokal antikor üretiminde değişikliğe yol açar. Bu da enflamasyonun derecesini ve yayılımını azaltarak doku yıkımını sınırlandırabilir.

TGF- β_1 , MHC-sınıf II ekspresyonunu makrofajlarda azaltıp, B hücrelerinde arttırarak çift yönlü etki sağlar.³³ TGF- β_1 ayrıca, Fc γ RIII ekspresyonunu baskılayarak makrofajların fagositik aktivitesini azaltır ve böylece bu hücrelerin antijen sunumunu engeller.¹⁹⁰ Birlikte düşünüldüğünde, TGF- β_1 salımı antijen sunumunun makrofajlardan B hücrelerine geçmesine yol açabilir. Bu da, makrofajların antijen sunucu hücreler olarak görev aldığı primer konak cevabı yerine, B hücrelerinin antijen sunumu yaptığı hafıza hücreleri cevabının oluşmasını sağlar.¹⁶⁸

TGF- β_1 'in birçok farklı hücre tarafından üretilmesi, bu molekülün periodontal infiltratın düzenlenmesinde rol alan anahtar sitokinlerden biri olduğunu düşündürür. Başlangıç lezyonunda, bu sitokin trombositlerden salınarak, monosit, nötrofil, T lenfosit ve mast hücrelerinin kemotaksisle enflamatuvar olaya katılmalarına yol açar.^{5,123} Bu hücreler dokuya geçtiklerinde, sitokinler ve prostoglandinler gibi enflamatuvar cevabın oluşmasına yol açan

moleküller üretirler. IL-1ra ve IL-10 gibi diğer inhibe edici moleküllerle birlikte TGF- β_1 salımı da artar ve bunu takiben hücre büyümesi ve aktivasyonu baskılanır. Fibroblastların, endotel hücrelerinin ve osteoblastların TGF- β_1 ile uyarılması sonucu da doku tamiri arttırılmış olur.⁶⁸

Kronik periodontitiste olduğu gibi antijenik etken uzaklaştırılmadığında enflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler arasında dinamik bir denge kurulacaktır. Aktif hastalık evresinde bu denge yıkım lehine değişecek, bakteriyel etken uzaklaştırıldığında da doku tamiri tamamlanacak ve enflamasyon çözülecektir.¹⁶⁸ TGF- β_1 enflamasyonun çözülmesinde ve yara iyileşmesinin başlamasında rol oynayan önemli bir medyatördür.¹²¹

Kronik Periodontitisin Tedavisi

Periodontisteki mikroflora kompleks ve heterojen özelliktedir ve her hastada değişkenlik gösterir.¹⁹⁴ Bu nedenle periodontitisin tedavisi birçok mikrobiyal enfeksiyonun tedavisinden oldukça farklıdır. Periodontal tedavide başarı dental plak ve oral kavitede bulunan patojen mikroorganizmaların mekanik tedavi ile uzaklaştırılmasına bağlıdır.^{12,157,160} Periodontal sağlığın yaşam boyu devam ettirilebilmesi için, oral hijyen eğitimi ve cerrahisiz periodontal tedaviden oluşan idame tedavisinin düzenli olarak yapılması gerekir.^{173,203,204}

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerinden oluşan cerrahisiz periodontal tedavi, periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran etkili bir uygulamadır.^{6,127} Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin, supragingival ve subgingival alanlarda bakteri yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir.^{2,11,187} Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra klinik ataşman kazancı, sondalanan cep derinliğinde ve klinik enflamasyonda azalma görülür. Sağlanan bu iyileşme, periodontal cepteki mikrobiyal yoğunluğun azalmasından veya periodontal mikrofloranın daha az patojenik hale dönüşmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, diş yüzeyi

temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri derin periodontal ceplerde, kök konkavitesinde ve furkasyon bölgelerinde yetersiz kalabilmektedir.^{38,172}

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemlerinin uzun dönem başarısı, uzaklaştırılmayan mikrobiyal virulans faktörleri ve hastanın yetersiz plak kontrolünden olumsuz etkilenebilmektedir.¹⁷² Bu problemler, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanılmasını gündeme getirmiştir. Periodontolojide antibiyotikler ve diğer kemoteropetik ajanlar genellikle, cerrahisiz periodontal tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda ya da periodontal cerrahiye ek olarak kullanılmaktadır. Fakat, mikrobiyal biyofilm tabakasının geçirgen olmamasından dolayı periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotikler cerrahisiz periodontal tedavinin yerine geçebilen değil, sadece tedaviye ek olarak kullanılabilen ajanlar olarak uygulama alanına sahiptir.¹⁹⁴

Spesifik bakteri türlerinin hastalıkla ilişkili olduğunun belirlenmesi ile, 1970'lerin sonlarında cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanılması oldukça ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. Bu amaçla tetrasiklinler, metronidazol, klindamisin, spiramisin, azitromisin ve amoksisilin + klavulonik asit gibi antibiyotikler tek başına veya kombine olarak periodontal hastalıkların tedavisinde destekleyici olarak kullanılmaktadır.¹⁹⁴ Tek çeşit antibiyotik kullanımı, supragingival ve subgingival patojenlerin sayısında azalma sağlarken, kombine antibiyotik tedavisi sinerjistik etki ile antimikrobiyal spektrumu genişleterek kompleks subgingival floraya etki edebilir.¹⁹⁴ Yapılan çalışmalar, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanımının, cerrahisiz periodontal tedavinin antimikrobiyal etkisini arttırdığını ve periodontal patojenlerin daha uzun süre baskılandığını göstermiştir.^{27,28}

Antibiyotik uygulamalarının genel kuralı, antibiyotiğin istenilen bölgeye etkili konsantrasyonda ulaşması ve bölgede etkili konsantrasyonda yeterli süre kalabilmesidir. Bir antibiyotiğin periodontal tedavide etkili olabilmesi için dişeti oluğu sıvısına yüksek miktarda geçmesi ve bu alanda patojenlere etkili minimum inhibitör konsantrasyondan daha yüksek konsantrasyon seviyesine ulaşabilmesi

gereklidir. Tetrasiklinler, (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin) bugüne kadar incelenen antibiyotikler içinde dişeti oluğu sıvısı konsantrasyonu serum konsantrasyonundan yüksek olduğu bilinen tek antibiyotik grubudur.⁶⁰ Tetrasiklin ve doksisisiklinin dişeti oluğu sıvısı konsantrasyonunun, serum konsantrasyonunun 2-4, minosiklin ise 5 katına ulaşabildiği bildirilmiştir.^{27,28,61,124} Bu özelliği, tetrasiklinlerin kök yüzeylerine tutunduklarını ve salındıklarında halen aktif olduklarını düşündürmektedir.⁷ Böylece periodontal cepte dişeti oluğu sıvısı akışı ile kolayca uzaklaştırılmayan aktif bir antibiyotik birikimi oluşabilmektedir. Tetrasiklinlerin düşük konsantrasyonlarda *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi bazı bakteri türlerinin yapışmasını ve koagregasyonunu azaltması ve fibroblastların kök yüzeyine yapışmasını arttırarak reataşman ve rejenerasyona katkıda bulunabilmeleri bu antibiyotik grubunun diğer önemli özelliklerindedir.^{90,125,165}

Minosiklin ve doksisisiklinin tetrasikline göre bazı üstünlükleri vardır. Minosiklinin ve doksisisiklinin serum yarı ömrü, tetrasikline kıyasla daha uzundur. Bu özelliğinden dolayı, daha düşük dozda ve daha seyrek uygulanabilir. Tetrasiklin 6 saatte bir 250 mg kullanılırken, minosiklin 200 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 100 mg kullanılır. Doksisisiklinin terapotik kan seviyesine ulaşması için, 200 mg yükleme dozunu takiben günde 1 kez 100 mg uygulanması yeterlidir. Bu, doksisisiklin kullanımında hasta uyumu açısından bir avantajdır.⁶⁰ Doksisisiklin ve minosiklinin tetrasikline göre diğer bir avantajı da absorpsiyonun yiyecek veya süt ürünleri ile beraber kullanımdan etkilenmemesidir.¹³ Doksisisiklinin tetrasikline göre daha fazla emilimi ve bağırsak florasına daha az etki etmesi doksisisiklin kullanımında daha az gastrointestinal yan etkinin görülmesini sağlar.^{70,86}

Periodontal floranın %90-95'inin tetrasiklinlerin dişeti oluğu sıvısı konsantrasyonlarına duyarlı olduğu bildirilmiştir.^{8,28,47,115,169,197,198,199} McCulloch ve arkadaşları,¹⁰⁸ kronik periodontitisin tedavisinde subgingival diş yüzeyi temizliğine ek olarak günde 100 mg doksisisiklin kullanımının hastalığın

tekrarlama riskini %43 azalttığını bildirmişlerdir. Doksisisiklinin 100-200 mg günlük dozu bakteriyostatiktir. Bununla birlikte, başlangıçta tetrasiklinlere dirençli olan veya tedavinin devamı sırasında direnç geliştiren birçok mikroorganizma türünün olduğu bildirilmesine rağmen bu dozlar sistemik enfeksiyon kontrolü amacıyla en sık kullanılan dozlardır.^{119,159}

Tetrasiklinler, periodontal hastalığın tedavisinde sistemik veya lokal olarak bakteriyel yoğunluğun azaltılması amacıyla uzun yıllardan beri kullanılan antibiyotiklerdir.^{27,84,95,108,109,1112,158} 1980'lerin başlarına kadar bu ilaçların tedavi edici etkilerinin sadece, subgingival plakta bulunan gram-negatif mikroorganizmaları baskılayıcı özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{67,151,161} Tetrasiklinlerin periodontitisin tedavisindeki etkinliğinin antimikrobiyal özelliklerinin yanısıra, antimikrobiyal olmayan özelliklerine de bağlı olduğunu ilk kez Golub ve arkadaşları göstermiştir.⁵² Bu etkilerden en belirginini, tetrasiklinlerin kollagenazlar ve jelatinazlar gibi kollagenolitik MMP'leri inhibe edebilmeleridir.⁵³ Tetrasiklinlerin MMP'leri inhibe edici özellikleri, bu ilaçların MMP'nin katalitik bölgesindeki primer ve sekonder Zn^{++} ve Ca^{++} iyonlarına bağlanması ile gerçekleşir.^{54,162} Tetrasiklinlerin, kollagenolizisi inhibe ederek, periodontitis ve diğer kronik enflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli olaylar olan bağ dokusu yıkımı ve kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir.^{53,56,58,137} Tetrasiklinlerin, antienflamatuvar etkilerinden dolayı büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, pyoderma gangrenosum, rosecea, steril korneal ülserler ve α_1 -antitripsin yetmezliğine bağlı panniculitis gibi etyolojisinde bakterilerin rol oynamadığı hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir.¹³⁷ Tetrasiklinlerin bu hastalıklardaki tedavi edici etkinliğinin MMP aktivitesini baskılamasının yanısıra, fosfolipaz A₂ (PLA₂) aktivitesini baskılayarak araşidonik asit sentezini engelleyici, PNL fonksiyonunu baskılayıcı ve doku yıkımı ve enflamasyonda rol oynayan PNL ürünü reaktif oksijen moleküllerini parçalayıcı özelliklerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.¹³⁷

Periodontal hastalıkların klasik tedavisi, mikroorganizmaların eliminasyonunu hedefleyen cerrahi veya cerrahisiz periodontal tedavilerdir. Cerrahi ve cerrahisiz periodontal tedaviler ile mikroorganizmaların eliminasyonu, doku yıkımından sorumlu olan medyatörlerin baskılanması ve dolayısıyla da doku yıkımının durdurulması sağlanır. Bununla birlikte, klasik tedaviler başlıca iki noktada yetersiz kalmaktadır. Bunlardan birincisi mikrobiyal etkenin tamamen elimine edilememesidir. Bir diğeri ise, klasik periodontal tedavinin hastalığın konak cevabı bileşenine direkt olarak etkisinin olmamasıdır. Bu nedenlerden dolayı, aşırı konak cevabının olduğu veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda klasik tedavi tek başına yeterli olamamaktadır.¹⁸ Bu noktadan hareketle, kronik periodontitisin kompleks etyolojisinden dolayı, tedavinin uzun dönemde başarılı olabilmesi için, mikrobiyal eliminasyona ek olarak periodontal doku yıkımından sorumlu konak cevabını sınırlama düşüncesi yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri, hem hastalıktan sorumlu periodontal mikroorganizmaları, hem de konak cevabını hedeflemeye başlamıştır. Bu amaçla başta tetrasiklinler, bifosfonatlar ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) olmak üzere hormonlar, antiartritik ajanlar ve sitokin inhibitörlerinin konak cevabını düzenleyici kapasiteleri incelenmiş ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.^{56,58,64,71,135}

Periodontal hastalıkların tedavisinde, konak cevabının düzenlenmesi ile ilgili araştırmalar, ilk olarak Goldhaber ve Williams'ın 1977'de non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların, periodontal hastalık sonucu oluşan kemik kaybını azaltıcı etkisini incelemeyi planladıkları çalışmalar ile başlamıştır.²⁰² Bunu takiben alendronatın ve çeşitli nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların tek başına veya tetrasiklinlerle kombine kullanımının, periodontal doku yıkımını azalttığı gösterilmiştir.^{16,64,77,134,135,144}

Tetrasiklinlerin antimikrobiyal etkisinden bağımsız olan konak cevabını düzenleyici etkisi, Golub ve arkadaşlarının 1983'te minosiklin uygulamasının *germ-free* diabetli farelerde dişeti kollagenaz seviyelerini normale indirdiğini

buldukları çalışma ile gösterilmiştir.⁵² Tetrasiklinlerin bu bilinmeyen etkilerinin saptanması, aşırı kollagen yıkımı ile karakterize periodontitis, oral ülser, artrit, osteoporöz, kanser yayılımı ve metastazı gibi birçok dental ve medikal hastalıkta yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda, doksisisiklin ve diğer tetrasiklinlerin periodontal yıkımı baskıladıkları gösterilmiştir.⁵⁸ Tetrasiklinlerin, MMP-8, MMP-9 ve MMP-13 gibi doku yıkımından sorumlu MMP'leri inhibe ettiği ve doksisisiklinin en güçlü MMP inhibe edici etkiye sahip tetrasiklin olduğu bildirilmiştir.⁵³ Bu bulguları takiben yürütülen araştırmalar, kollagenazı rutin antimikrobiyal dozdan daha düşük dozlarda bile inhibe edebildiği gösterilen tetrasiklinler üzerine yoğunlaşmıştır.^{51,56,57,59}

Golub ve arkadaşları 1987'de, tetrasiklin molekülünden antimikrobiyal etkiden sorumlu olan dimetilamino grubunun çıkmasıyla, molekülün antimikrobiyal etkisini yitirdiğini, fakat antikollagenaz etkisinin değişmediğini bulmuşlardır. Bu şekilde molekül üzerinde çalışılarak dokuzu antimikrobiyal etki göstermeyen on farklı molekül elde edilmiştir.⁵⁴ Böylece kimyasal olarak modifiye edilen tetrasiklinler ortaya çıkmıştır, ancak araştırmalar henüz deneysel aşamadır.

Tetrasiklinlerin MMP'leri inhibe ettiği gösterildikten sonra, doksisisiklinin kronik periodontitis tedavisine ek olarak kullanımının yararlılığını değerlendirmek amacıyla klinik çalışmalara başlanmıştır.^{14,49,50,148} Bu çalışmalar, kronik periodontitisli hastalarda, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak verilen düşük doz doksisisiklinin, dişeti oluğu sıvısı kollagenaz seviyesini azaltmada, tek başına cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan kronik periodontitisli hastalara kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerin günde iki defa 20 mg doksisisiklin kullandığı farklı çalışmalarda, ilacın plazma seviyesinin antimikrobiyal etki için gerekli minimum seviyenin altında kaldığı bildirilmiştir.¹⁸ Bu sonuçlar, doksisisiklinin konak cevabını düzenleyici etkisinin, antimikrobiyal etkisinden bağımsız olduğunu doğrulamıştır. Daha sonraki

çalışmalarda, vücut ağırlığı ve doksisisiklinin plazma seviyeleri arasında ilişki bulunamadığı için, doksisisiklin dozunun vücut ağırlığına göre ayarlanmasına gerek olmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Bu çalışmaların sonucunda, düşük doz doksisisiklin (20 mg doksisisiklin bid-Periostat®, Collagenex Pharmaceuticals USA) 1998'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alarak, periodontal tedaviye ek olarak kullanılan konak cevabını düzenleyici ilk ve tek ticari ilaç olmuştur. Piyasaya sunumundan beri, 35.000 dişhekimi tarafından 1.500.000'den fazla reçete edildiği bildirilen ilaç, Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA) tarafından da onaylanmıştır.

Kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak 2 haftadan 9 aya kadar uygulanan düşük doz doksisisiklinin klinik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin incelendiği çalışmalarda, düşük doz doksisisiklinin dişeti oluğu sıvısı kollagenaz aktivitesinde, kollagen yıkım ürünlerinde ve sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesinde kazanç sağladığı bildirilmiştir.^{3,14,18,19,20,26,34,49,51,53,55,113} Golub ve arkadaşları, kronik periodontitisli hastalarda 2 haftalık düşük doz doksisisiklin kullanımı ile dişeti kollagenaz aktivitesinde azalma saptamıştır.⁴⁹ Ayrıca çeşitli araştırmalarda düşük doz doksisisiklinin elastaz, β -glukuronidaz gibi yıkıcı enzimleri azalttığı ve α_1 -proteinaz inhibitörü (α_1 -PI) ve kollagen yıkımını baskıladığı bildirilmiştir.^{34,51,53} Crout ve arkadaşları,³⁴ supragingival ve subgingival debridmana ek olarak düşük doz doksisisiklinin 6 ay süresince 2 ay aralıklarla kullanımının (2 ay ilaç kullanımı, 2 ay ilaç yok, tekrar 2 ay ilaç kullanımı) etkinliğini değerlendirdikleri araştırmalarında, 6 ay sonunda düşük doz doksisisiklin grubunda sondalanan cep derinliğinde, dişeti oluğu sıvısı kollagenaz aktivitesinde ve α_1 -PI yıkımında azalmanın ve klinik ataşman kazancının plasebo grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Ciancio ve Ashley,²⁶ Caton ve arkadaşları^{18,19} da araştırmalarında cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin plasebo grubuna göre daha fazla sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı sağladığını bildirmişlerdir.

Ayrıca Golub ve arkadaşları,⁵⁵ Schroeder ve arkadaşları¹⁴⁸ ve Bouwsma ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmalarında, düşük doz doksisisiklinin klinik ataşman kaybını önleyici etkisi vurgulanmıştır.

Doksisisiklinin, 200 mg ile başlayan ve 100 mg ile devam eden genel günlük dozu, 3-4µg/ml serum konsantrasyonu oluşmasını sağlar.¹⁷⁶ Antikollagenolitik etki amacıyla kullanılan 20 mg dozun devamlı kullanımı sonrasında maksimum serum konsantrasyonunun 0,79 µg/ml olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁶ Antimikrobiyal etkisi olmayan bu dozun, düşük serum konsantrasyonuna bağlı olarak, subgingival plakta antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların oluşmadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.^{19,50,175,177,193} Ayrıca bu dozun 9 aylık kullanım sonucunda bağırsak ve vajina florasının da kompozisyonunu ve direnç özelliklerini değiştirmediği gösterilmiştir.¹⁹⁵ İlacın uzun süreli kullanılmasına rağmen, ciddi yan etkileri bildirilmemiştir. düşük doz doksisisiklinin cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanıldığı çalışmalarda, 9-12 ay gibi uzun süreli kullanımı sonucunda, subgingival florada duyarlılık ve direnç gelişimine neden olmadığı, kan ve idrar tablolarında değişiklik yaratmadiği ve düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında görülen yan etki oranının benzer olduğu bildirilmiştir.^{19,176} Bu özellikleri, düşük doz doksisisiklinin, mikrobiyal direnç riski olmaksızın, periodontitisin uzun dönem kontrolünde etkili ve güvenli olarak kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Tetrasiklinlerin ve kimyasal olarak modifiye edilen analoglarının, MMP'leri ve diğer yıkıcı mekanizmaları inhibe edici etkilerinin belirlenmesinden bu yana çalışmalar kollagenazlar üzerine yoğunlaşmıştır.^{51,56,57,59} Bununla birlikte, tetrasiklinlerin antimikrobiyal etkilerinin, sadece aktif MMP'leri inhibe etmekle sınırlı olmadığı, ayrıca pro-MMP'lerin aktivasyonunu inhibe ederek, pro-MMP'lerin yıkımını arttırarak, serin proteazları, iNOS, PLA₂ ve prostoglandin sentaz gibi sitokinleri azaltarak, kollagen üretimini, osteoblast aktivitesini ve kemik oluşumunu arttırarak bağ dokusu yıkımını inhibe edici diğer mekanizmaları da harekete geçirebileceği ileri sürülmüştür.⁵³

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi

Araştırmamıza, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, yaşları 34-59 arasında değişen (ortalama $46,91 \pm 7,18$) 11 kadın 24 erkek toplam 35 yaygın ileri kronik periodontitis hastası ile yaşları 34-56 arasında değişen (ortalama $40,90 \pm 6,86$) 5 kadın 6 erkek toplam 11 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması, son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olması ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı alerjisi olmaması koşulu arandı. Hamile veya emzirme döneminde olan ve oral kontraseptif kullanan kadınlar araştırmaya dahil edilmedi. Bireylerin sigara kullanma alışkanlıkları araştırılarak, bir ayda 20 günden fazla ve günde en az 2 tane sigara kullananlar aktif sigara kullanıcısı olarak değerlendirildi.²⁴

Yapılan klinik ve radyografik muayenelerde yaygın ileri kronik periodontitis tanısı⁹⁶ konan, ağızda toplam en az 14, her kuadranta ise en az 3 dişi bulunan ve her kuadrantta en az 2 adet sondalamada kanamalı 5 mm ve üzerinde periodontal cebi olan hastalar kronik periodontitis grubunu oluşturdu. Klinik enflamasyon ve sondalamada kanaması olmayan bireyler ise sağlıklı gruba dahil edildi. Dahil olma kriterlerine uyan hastalara, araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra, onayları alınarak gönüllü olur formu imzalatıldı (Ek.1)

Ek.1 Gönüllü olur formu.

KRONİK PERİODONTİTİSİN CERRAHİSİZ TEDAVİSİNE EK OLARAK KULLANILAN DÜŞÜK DOZ DOKSİSİKLINİN KLİNİK PARAMETRELERE ve DİŞETİ OLUĞU SIVISI TGF- β_1 SEVİYESİNE ETKİSİ

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Diş kaybına neden olan dişeti hastalığının oluşum mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın oluşum mekanizmasının açıklanması etkin tedavi alternatiflerinin oluşturulması açısından önemlidir. Bu araştırma, periodontal doku yıkımında önemli rol oynayan yıkıcı enzimleri bloke eden doksisisiklinin düşük doz uygulanmasının klinik parametrelere ve DOS TGF- β_1 seviyesine etkisinin incelenmesini amaçlamaktadır.

Uygulanacak tedavi cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak 90 gün süresince 2x1 20mg doksisisiklin kapstül kullanımını kapsamaktadır. Düşük doz doksisisiklinin herhangi bir antibakteriyel etkisinin olmadığı ve 9-12 aya kadar kullanımında ciddi yan etkilerin gözlemlenmediği birçok klinik araştırmada gösterilmiştir. Düşük doz doksisisiklinin kronik periodontitis tedavisinde kullanılmasına FDA 1998'de onay vermiştir ve bu tarihten beri ABD'de ruhsatlı ilaç olarak (Periostat®) satılmaktadır. Tedavinin başlangıcında, 3.ay ve 6.ayda periodontal dokuların durumları değerlendirilecek ve filtre kağıtları ile dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınacaktır.

Toplam araştırma süresi 2 yıldır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz dişeti tedavisi ve takip süresi kadar olup 6 aydır. Araştırmamıza yaklaşık 40 gönüllü dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Düşük doz doksisisiklin kullanımında ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte ilaca bağlı oluşabilecek yan etkiler aralıklarla değerlendirilecektir ve takibi tarafımızdan yapılacaktır.

Alman dişeti oluğu sıvısının iyileşmeye hiçbir olumsuz etkisi bulunmamakta ve kesinlikle bir risk oluşturmamaktadır. Ancak size de bir faydası olmamakla birlikte dişeti hastalığının oluşum mekanizmasının ve tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte ortaya çıkabilecek en küçük şikayetlerinizin tedavisi ve takibi tarafımızdan yapılacaktır.

Çalışmaya katılmayı reddetme ve/veya herhangi bir zamanda vazgeçme hakkına sahipsiniz. Vazgeçme veya reddetme durumunda bile tedavi ve bakımlarınız normal prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmada yer almanız durumunda, karşılamamız gereken hiçbir masraf yoktur. Daha sonra oluşabilecek herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde Dt. Ali GÜRKAN ile irtibat kurabilirsiniz. Tel: 0 232 3881105

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Adresi(Varsa Telefon No, Faks No)

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı, İmzası, Görevi

Tarih:

Rıza Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı, İmzası, Görevi

Tarih:

Klinik Ölçümler

Kronik periodontitisli bireylerin ilk muayenesinde, tüm ağız sondalanan cep derinliği (SCD), dişeti çekilmesi, papil kanama indeksi (PKİ)¹⁴⁶ ve plak indeksi (PI)¹³⁰ ölçümleri yapılarak periodontal durumları kaydedildi. Tüm klinik ölçümler 3. ve 6. aylarda tekrarlandı. SCD ve dişeti çekilmesi Williams tipi periodontal sonda ile ölçüldü. Dişeti çekilmesi mine-sement sınırından dişeti kenarına olan mesafe olarak belirlendi ve bu değer SCD ile toplanması ile klinik ataşman seviyesi (KAS) saptandı. Protetik restorasyonlu, endo-periodontal lezyonlu dişler, subgingival alana ve mine-sement sınırına uzanan restorasyon ve çürük bulunan diş bölgeleri ve yeni çekilen dişlerin komşulukları ölçümlere dahil edilmedi. Bireylere ilk ölçümlerin yapılmasından 1 hafta sonrasına başlangıç seansı için randevu verildi.

Örnek Bölgelerinin Seçimi

Başlangıç seansında kronik periodontitisli bireylerde, sağ üst çenedeki tek köklü bir dişin mezyal aproksimal yüzünde SCD 6-8 mm olan bir periodontal cepten örnek alındı. Dişeti oluğu sıvısı örnekleme aynı bölgelerden 3.ay ve 6.ayda tekrarlandı. Sağlıklı bireylerde dişeti oluğu sıvısı örnekleme, sağ üst çenedeki tek köklü bir dişin mezyal aproksimal yüzünde SCD 3 mm'yi geçmeyen, klinik enflamasyonu ve sondalamada kanaması olmayan sağlıklı bir sulkustan yapıldı.

Dişeti Oluğu Sıvısı Toplanması

Dişeti oluğu sıvısının toplanmasında filtre kağıtları[†] kullanıldı. Örnek alınacak bölgeler, pamuk rulolar ile tükürükten izole edilip, hava spreyi ile hafifçe kurutulduktan sonra, filtre kağıdı cep içerisine hafif bir direnç hissedilinceye kadar yerleştirilip 30 saniye boyunca beklendi. Kanla kontamine

[†] Periopaper™ Oraflow Inc., Plainview, NY, USA

olan kağıtlar değerlendirme dışı bırakıldı. DOS miktarı önceden kalibre edilmiş Periotron 8000[‡] elektronik dişeti oluşu sıvısı ölçüm cihazı ile ölçüldü. Filtre kağıtları kodlanmış polipropilen tüplere konularak biyokimyasal analiz yapılncaya kadar -40°C’de saklandı. Periotron 8000 cihazının gösterdiği değer standart eğri kullanılarak µl’ye çevrildi.

Düşük Doz Doksisisiklin ve Plasebo Kapsüllerinin Hazırlanması

Düşük doz doksisisiklin ve plasebo kapsülleri Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilimdalı’nda hazırlandı. Orijinal DDD kapsülleri 20 mg doksisisikline eşdeğer doksisisiklin hiklat ve yardımcı madde olarak magnezyum stearat ve mikrokristalin selüloz içermektedir. Doksisisiklin hiklatın molekül ağırlığı 1025,89 doksisisiklinin ise 888,88’dir. 20 mg doksisisikline eşdeğer madde hazırlanması için 23,08 mg doksisisiklin hiklat kullanılması gerekmektedir. Araştırmamızda kullanılan doksisisiklin hiklatın farmakolojik aktivitesi % 84,7 olduğundan dolayı kapsüller 27,25 mg doksisisiklin hiklat kullanılarak hazırlandı (Tablo 1).

Tablo 1. Düşük doz doksisisiklin kapsüllerinin formülasyonu.

888,88 molekül ağırlığı Doksisisiklin	20 mg	% 100	23,08 mg
1025,89 molekül ağırlığı Doksisisiklin hiklat	? mg	% 84,7	? mg
23,08 mg Doksisisiklin hiklat		27,25 mg Doksisisiklin hiklat	

[‡] Periotron™ 8000, Oraflow Inc., Plainview, NY, USA

Ticari formülasyon hazırlanması sırasında doksisisiklin hiklat tozunun kapsüllere kolayca dökülmesini sağlayan yardımcı maddeler olan magnezyum stearat ve mikrokristalin selüloz, ilacın etkinliğine katkıları olmadıklarından dolayı kullanılmamışlardır.

Doksisisiklin hiklatın tartımı için, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan düzenli kalibrasyonu yapılan, hassasiyeti 0,1 mg olan dijital terazi kullanıldı. Düz ve sabit bir zemin üzerinde ve hava akımının olmadığı bir odada bulunan teraziye, tartımda kullanılan kare şekilli pelür kağıdının konulmasını takiben, terazinin üst ve yan kapakları kapatılarak dijital göstere sıfırlandı. Daha sonra, steril cam gode içinden bir miktar etken madde steril bir ağız spatülü ile alınarak pelür kağıdı üzerine konuldu ve cihazın kapakları kapalı şekilde tartım yapıldı. Pelür kağıdı üzerindeki etken maddenin eksik veya fazla geldiği durumda, gerekli ekleme veya eksiltme işlemini takiben kapaklar kapatılarak tartım bitirildi. Daha sonra, pelür kağıdı köşegenlerinden katlanarak etken madde, ölçü silikonundan hazırladığımız kapsül tutucular içindeki önceden açılmış boş kapsüle etken maddenin tümünün kapsül içine dökülmesine dikkat edilerek boşaltıldı. Boşaltım sonrasında, kapsülün üst parçası kapatılarak kapsül hazırlanması bitirildi. Boşaltım sırasındaki dökülmeye bağlı olarak eksik etken madde ile doldurulan kapsüller kullanılmadı. İzleyen tartımlarda, gözden kaçan dökülmelerin belirlenebilmesi için tozla aynı renkte olmayan silikon kapsül tutucunun üzeri her dökülme sonrası etken maddeden arındırıldı. Tüm DDD kapsüller bu şekilde hazırlandıktan sonra 50 cc'lik çift kapaklı şişelere her bir şişede 28 kapsül olacak şekilde aktarıldı. Şişeler hastalara verinceye kadar, güneşten uzak ve ağızları sıkıca kapalı olarak serin bir yerde muhafaza edildi. Görsel olarak DDD kapsülleriyle aynı olan plasebo kapsüller, DDD kapsüllerle aynı miktarda mısır nişastası kullanılarak hazırlandı.

Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Başlangıç seansında, kronik periodontitisli bireylerden dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınmasından sonra, ultrasonik alet kullanılarak tüm ağıza diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bireylere Modifiye Bass fırçalama tekniği ve arayüz temizliği model üzerinde anlatıldı. Bunu izleyen haftalık seanslarda, lokal anestezi altında yeni bilenmiş Universal ve Gracey küretler kullanılarak, her kuadrantta gözle görülen ve dokunmayla hissedilebilen birikinti kalmayana kadar kök yüzeyi düzleştirilmesi yapıldı.^{20,21} Haftalık seanslarda, bireylerin fırçalama ve arayüz temizliği uygulamaları kontrol edildi. Kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri, sağ üst kuadranttan başlayarak sağ alt kuadrantta sonlanacak şekilde saat yönünde bir sıra izlenerek 4 seansta tamamlandı. 3. ay ve 6. aylardaki kontrol seanslarında hastalara ultrasonik alet ile diş yüzeyi temizliğine ek olarak polisaj işlemleri yapıldı ve oral hijyen uygulamaları kontrol edildi. Diş yüzeyi temizliği sırasında ultrasonik aletin subgingival alana geçmemesine özen gösterildi.

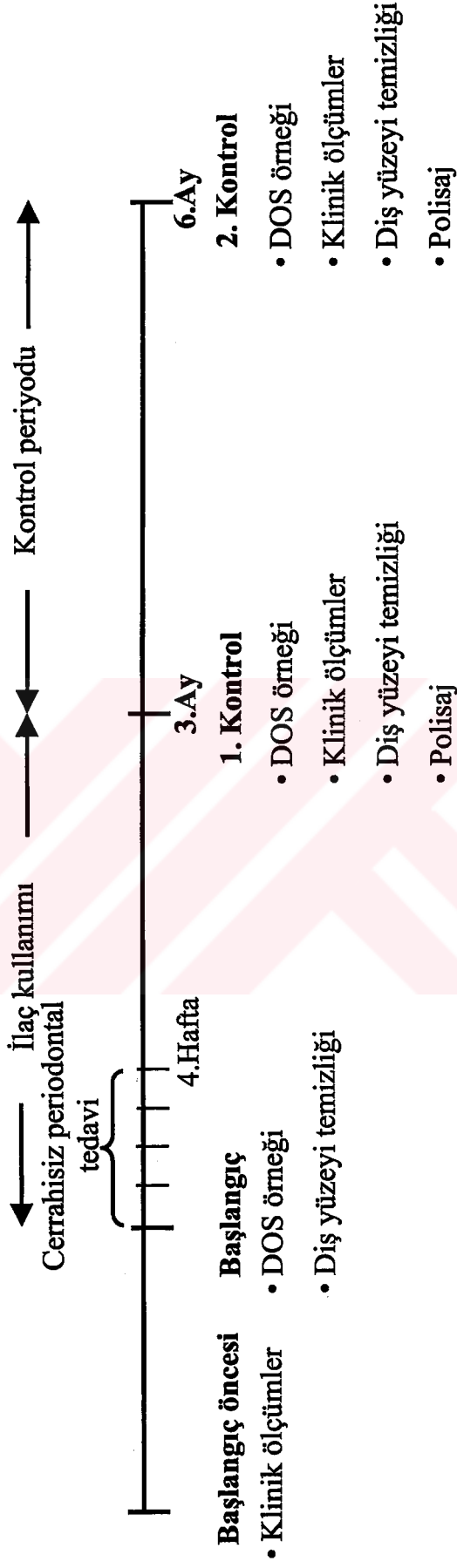
Cerrahisiz Periodontal Tedaviye Ek Olarak Düşük Doz Doksisisiklin ve Plasebo Kapsüllerinin Kullanımı

Kronik periodontitisli bireyler, rastgele olarak DDD veya plasebo gruplarına ayrıldı. DDD ve plasebo kapsüller, hastalara cerrahisiz periodontal tedavinin başlangıç seansında verilerek ilaç kullanımına aynı gün başlandı. Hastalara, kapsülleri günde iki defa sabah kahvaltısı ve akşam yemeklerinden 1 saat önce yaklaşık 12 saatte bir, bol suyla almaları ve antiasit ilaçlarla birlikte kullanmamaya dikkat etmeleri söylendi. Hastalara başlangıç seansında 2 haftalık doz (28 kapsül) verildi ve ilaç kullanım aralıklarının sonunda şişeleriyle birlikte kalan ilaçları da getirmeleri istendi. Kapsüllerin tümünü kullananlara yeniden 2 haftalık doz verildi. Ayrıca ilaç tekrarının yapıldığı 2 haftalık aralıklarda hastaların başka bir antibiyotik kullanıp kullanmadıkları yüz yüze görüşülerek araştırıldı. Kapsüllerin kullanımında uyumsuzluk yaşayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İlaç kullanım süresince, 2 haftada bir yüz yüze görüşülerek, sonrasında da telefon görüşmeleri ile 4 haftalık aralıklarda, tüm hastalarda bugüne kadar DDD'nin uzun süre kullanıldığı çalışmalarda bildirilen şikayetlerin (baş ağrısı, periodontal abse, gastroentestinal şikayetler, mide bulantısı, sinüzit, dispepsi, boğaz ağrısı, eklem ağrısı, diyare, deri döküntüsü, menstrual kramp, bel ağrısı, bronşit, öksürük) olup olmadığı değerlendirildi.

Tüm klinik uygulamalar ve zaman aralıkları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinik uygulamalar



Dişeti Oluğu Sıvısı TGF- β_1 Analizi

Dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hassasiyeti 1.9 pg/ml olan ELISA kiti[§] kullanılarak değerlendirildi. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri, 200 μ l fosfat tampon solüsyonunda çözüldü. Biyolojik olarak aktif olan TGF- β_1 'in değerlendirilebilmesi için, örnekler 20 μ l 1N HCl eklenerek aktivasyon sağlandı. Örnekler, 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, asit 20 μ l 1N NaOH kullanılarak nötralize edildi. Kuyucuklara standart ve örneklerden 100'er μ l aktararak +2-8°C'de 24 saat enkübe edildi. Bu sürenin sonunda, her kuyucuk 300 μ l yıkama solüsyonu ile 3'er kez yıkandı ve solüsyonun fazlası emici kağıtlarla alındı. Daha sonra her kuyucuğa 100 μ l monoklonal TGF- β_1 antikoru eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat enkübe edildi. Bu sürenin sonunda yıkama işlemlerinin tekrarını takiben Biotin-konjugat eklendi ve oda sıcaklığında 45 dakika daha enkübe edildi. Yıkama işlemleri yinelenerek kuyucuklara Streptavidin-HRP solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında 45 dakika enkübe edildikten sonra yıkama işlemleri tekrarlandı ve 100 μ l TMB substrat solüsyonu eklenerek 15 dakika enkübasyona bırakıldı. Kuyucuklara 50 μ l durdurucu solüsyon eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu. Hemen sonrasında absorbans, ELISA okuyucusunda 450 nm'de değerlendirildi. Örneklerdeki total TGF- β_1 miktarı (pg) standart eğri kullanılarak hesaplandı. TGF- β_1 konsantrasyonu (pg/ μ l), total miktarın (pg) dişeti oluğu sıvısı hacmine (μ l) bölünmesi ile elde edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi. Kronik periodontitis ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve sigara kullanım özellikleri sırasıyla Ki kare, Mann-Whitney ve Fisher's

[§] Bendermed Systems Diagnostics, Vienna, Austria

Exact testleri ile değerlendirildi. Tüm ağız ölçümlerinde değerlendirilen bölgeler başlangıç SCD'e göre sığ (0-3 mm), orta (4-6 mm) ve derin (≥ 7 mm) olarak 3 gruba ayrıldı. DDD ve plasebo gruplarında, başlangıç SCD'ne göre 0-3, 4-6 ve ≥ 7 mm olarak gruplandırılan bölgelerin başlangıç SCD ve KAS ortalamalarının ve yüzdelerinin karşılaştırılması t-testi ile yapıldı. DOS örnekleme sinin yapıldığı bölgelerin, başlangıç SCD, KAS, PKİ ve Pİ değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney testi kullanıldı. Örnek bölgeleri ve tüm ağız klinik ölçümlerinin grup içi başlangıç, 3.ay ve 6.ay değerlerinin karşılaştırılması Friedman testi ile yapıldı. Farkın anlamlı olduğu durumlarda grup içi ikili karşılaştırmalar için *Bonferroni corrected* Wilcoxon testi kullanıldı. Önem seviyesi $p < 0,025$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgeleri ve tüm ağız klinik parametre ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanıldı. Önem seviyesi $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DDD, plasebo ve sağlıklı grupların başlangıç, 3.ay ve 6.ay DOS TGF- β_1 seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Farkın anlamlı olduğu durumlarda gruplar arası ikili karşılaştırmalar için *Bonferroni corrected* Mann-Whitney testi uygulandı. Önem seviyesi $p < 0,017$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. DDD ve plasebo gruplarının başlangıç, 3.ay ve 6.ay DOS TGF- β_1 seviyelerinin grup içi karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Farkın anlamlı olduğu durumlarda grup içi ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. Önem seviyesi $p < 0,025$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta takibi ve demografik özellikler

Araştırmamıza dahil edilen 2 hasta cerrahisiz tedavileri sürerken işlerinin yoğunluğunu gerekçe göstererek çalışmadan kendi istekleri ile ayrılmıştır. İlk 4 hafta içerisinde düzenli ilaç kullanamadıkları saptanan 7 hasta cerrahisiz tedavileri tamamlanarak çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece, 13'ü düşük doz doksisisiklin, 13'ü plasebo grubunda olmak üzere toplam 26 hasta 6 ay takip edilerek çalışma tamamlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların gruplara göre dağılımı.

	Düşük Doz Doksisisiklin Grubu	Plasebo Grubu
Toplam hasta sayısı	17	18
Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı	3	4
Kendi isteği ile ayrılan hasta sayısı	1	1
Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı	13	13

Araştırmaya dahil edilen hastalarda, 6 aylık sürede ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir.

DDD ve plasebo gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin benzer olduğu saptanmıştır. Sigara kullanan bireylerin sayılarının da her iki grupta benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının demografik özellikleri

	Düşük Doz Doksisisiklin Grubu	Plasebo Grubu
n	13	13
Yaş (ortalama \pm SS)	46,38 \pm 7,63	46,77 \pm 6,95
Yaş Aralığı	34 - 59	35 - 59
Erkek : Kadın	10 : 3	9 : 4
Sigara kullananlar (n)	4	5

Klinik Bulgular

Klinik ölçümlerde DDD grubunda 1762, plasebo grubunda 1660 olmak üzere toplam 3422 bölge incelenmiştir. Başlangıç SCD 0-3 mm, 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerin gruplara göre dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sıg, orta ve derin periodontal ceplerin dağılımı.

Sondalanan cep derinliği	DDD Grubu	Plasebo Grubu	Toplam
0-3 mm	638 (%36,21)	660 (%39,76)	1298
4-6 mm	748 (%42,45)	686 (%41,32)	1434
≥ 7 mm	376 (%21,34)	314 (%18,92)	690
Toplam	1762	1660	3422

Başlangıç SCD'ne göre 0-3 mm, 4-6 mm ve ≥ 7 mm olarak gruplandırılan bölgelerin başlangıç SCD ve KAS ortalamalarının DDD ve plasebo gruplarında benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarının başlangıç sondalan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi (ortalama mm \pm standart hata).

		DDD Grubu	Plasebo Grubu
Sondalanan cep derinliği	0-3 mm	2,44 \pm 0,06	2,47 \pm 0,04
	4-6 mm	4,97 \pm 0,08	4,97 \pm 0,07
	≥ 7 mm	7,67 \pm 0,10	7,43 \pm 0,08
Klinik ataşman seviyesi	0-3 mm	3,66 \pm 0,19	3,55 \pm 0,28
	4-6 mm	6,16 \pm 0,18	6,11 \pm 0,30
	≥ 7 mm	8,63 \pm 0,29	8,12 \pm 0,21

1. Tüm Ağız Klinik Parametre Değerlendirmeleri

1.1. Sondalanan cep derinliği

Başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgeler:

DDD ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerin SCD ortalamalarında 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Başlangıçta DDD grubunda 2,44 mm olan sığ ceplerin SCD ortalaması 3.ayda 2,16 mm'ye, 6. ayda ise 2,13 mm'ye düşmüştür. Plasebo grubunda başlangıçta 2,47 mm olan sığ ceplerin SCD ortalaması, 3.ayda 2,40 mm'ye, 6.ayda ise 2,23 mm'ye inmiştir. DDD ve plasebo gruplarında sığ ceplerin başlangıç, 3.ay ve 6.ay SCD ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7, Grafik 1).

Başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgeler:

DDD ve plasebo gruplarında 3. ve 6. aylarda başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin SCD ortalamalarında her iki tedaviden sonra başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 4,97 mm olan orta derinlikteki (4-6 mm) ceplerin SCD ortalaması 3. ayda 3,23 mm'ye, 6. ayda 3,17 mm'ye inmiştir. Başlangıçta plasebo grubunda 4,97 mm olan orta derinlikteki periodontal ceplerin SCD ortalaması, 3. ayda 3,44 mm'ye, 6.ayda 3,51 mm'ye düşmüştür. DDD grubunun orta derinlikteki periodontal ceplerinin ortalaması 3. ve 6. aylarda plasebo grubundan daha düşük olsa da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8, Grafik 2).

Başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgeler:

3. ve 6. aylarda başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin SCD ortalamalarında her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 7,67 mm olan derin bölgelerin (≥ 7 mm) SCD ortalaması 3. ayda 4,62 mm'ye, 6. ay sonunda da 4,29

mm'ye inmiştir. Başlangıçta plasebo grubunda 7,43 mm olan derin bölgelerin SCD ortalaması, 3. ayda 4,65 mm'ye, 6. ayda 4,86 mm'ye düşmüştür. DDD grubunda derin periodontal ceplerdeki azalma 3. ve 6. aylarda plasebo grubundan daha fazla olsa da, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9, Grafik 3).

1.2. Klinik ataşman seviyesi

Başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgeler:

DDD ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerde tedaviden sonra anlamlı klinik ataşman kazancı (KAK) saptanmamıştır ($p>0,05$). Başlangıçta DDD grubunda 3,66 mm olan sığ ceplerin (0-3 mm) KAS ortalaması, 3. ayda 3,55 mm, 6. ayda 3,52 mm olarak bulunmuştur. Plasebo grubunda ise başlangıçta 3,55 mm olan sığ ceplerin KAS ortalaması, 3. ayda 3,59 mm, 6. ayda 3,58 mm olarak saptanmıştır. (Tablo 10, Grafik 4).

Başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgeler:

3. ve 6. aylarda başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin KAS ortalamalarında her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler belirlenmiştir ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 6,16 mm olan orta derinlikteki (4-6 mm) ceplerin KAS ortalaması 3. ayda 5,17 mm, 6. ayda ise 5,34 mm olmuştur. Başlangıçta plasebo grubunda 6,11 mm olan orta derinlikteki periodontal ceplerin KAS ortalaması, 3. ayda 5,10 mm, 6. ayda 5,33 mm olmuştur. 3. ve 6. aylarda orta derinlikteki bölgelerin KAS ortalamaları bakımından DDD ve plasebo grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 11, Grafik 5).

Başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgeler:

DDD ve plasebo gruplarında başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerde tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı KAK

saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 8,63 mm olan derin bölgelerin (≥ 7 mm) KAS ortalaması 3. ayda 6,79 mm'ye, 6. ayda ise 6,48 mm'ye azalmıştır. Başlangıçta plasebo grubunda 8,12 mm olan derin bölgelerin KAS ortalaması, 3. ayda 6,38 mm, 6. ayda 6,36 mm olmuştur. 3. ve 6. aylarda DDD grubunda derin periodontal ceplerin KAK plasebo grubundan daha fazla olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p> 0,05$) (Tablo 12, Grafik 6).

1.3. Papil Kanama İndeksi

DDD ve plasebo gruplarında tüm ağız PKİ değerlerinde tedaviden 3 ve 6 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta, DDD grubunda 2,98 olan PKİ ortalaması, 3. ayda 0,44, 6. ayda 0,50 olarak bulunmuştur. Plasebo grubunun 2,79 olan başlangıç PKİ ortalaması, 3. ayda 0,49, 6. ayda ise 0,58 olarak belirlenmiştir. DDD ve plasebo gruplarının başlangıç, 3. ay ve 6. ay PKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13, Grafik 7).

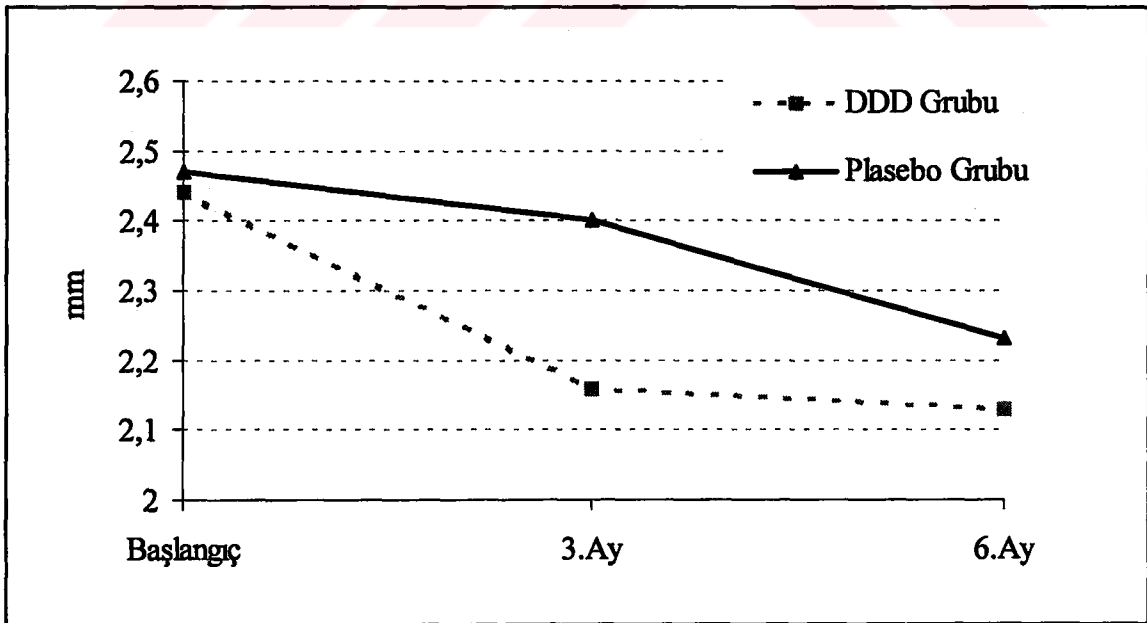
1.4. Plak İndeksi

DDD ve plasebo gruplarında her iki tedaviden sonra tüm ağız Pİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,025$). Başlangıçta, DDD grubunda 4,16 olan Pİ ortalaması, 3. ayda 1,92, 6. ayda da 1,46 olarak belirlenmiştir. Plasebo grubunun 4,05 olan başlangıç Pİ ortalamasının, 3. ayda 1,90, 6. ayda ise 1,64 olduğu bulunmuştur. DDD ve plasebo gruplarının başlangıç, 3. ay ve 6. ay Pİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14, Grafik 8).

Tablo 7. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	2,44 \pm 0,06	2,47 \pm 0,04	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	2,16 \pm 0,20	2,40 \pm 0,12	0,28	0,07
6. ay	2,13 \pm 0,19	2,23 \pm 0,08	0,31	0,24

Grafik 1. Başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği ortalamaları.

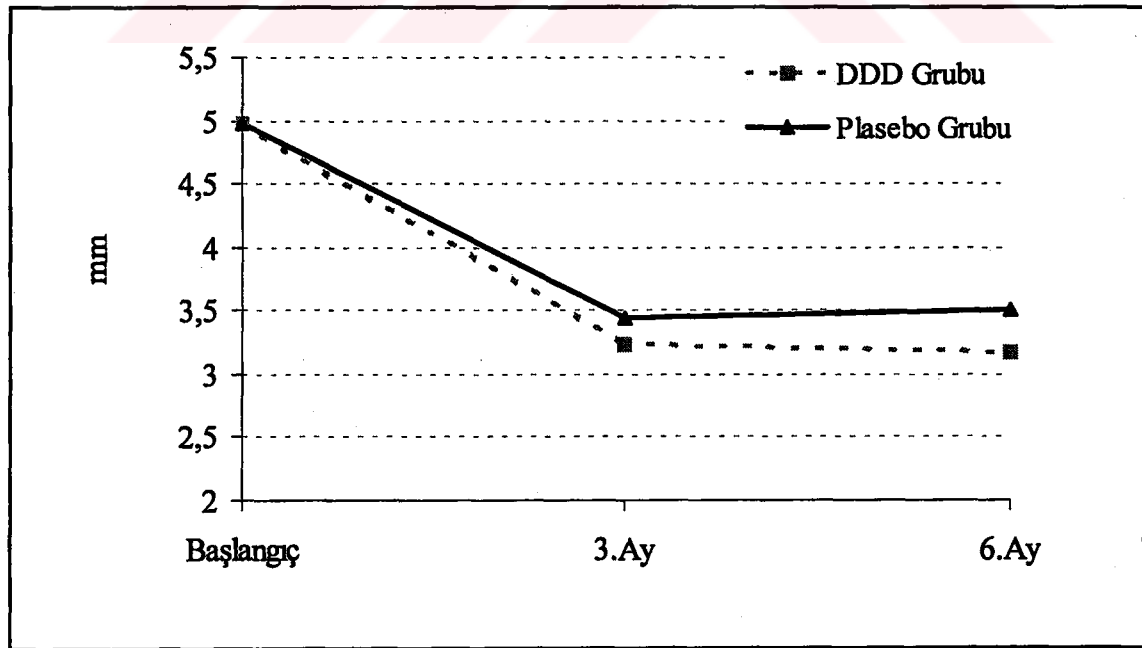


Tablo 8. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	4,97 \pm 0,08	4,97 \pm 0,07	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	3,23 \pm 0,13*	3,44 \pm 0,10*	1,74	1,53
6. ay	3,17 \pm 0,13*	3,51 \pm 0,15*	1,80	1,46

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark.

Grafik 2. Başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği ortalamaları.

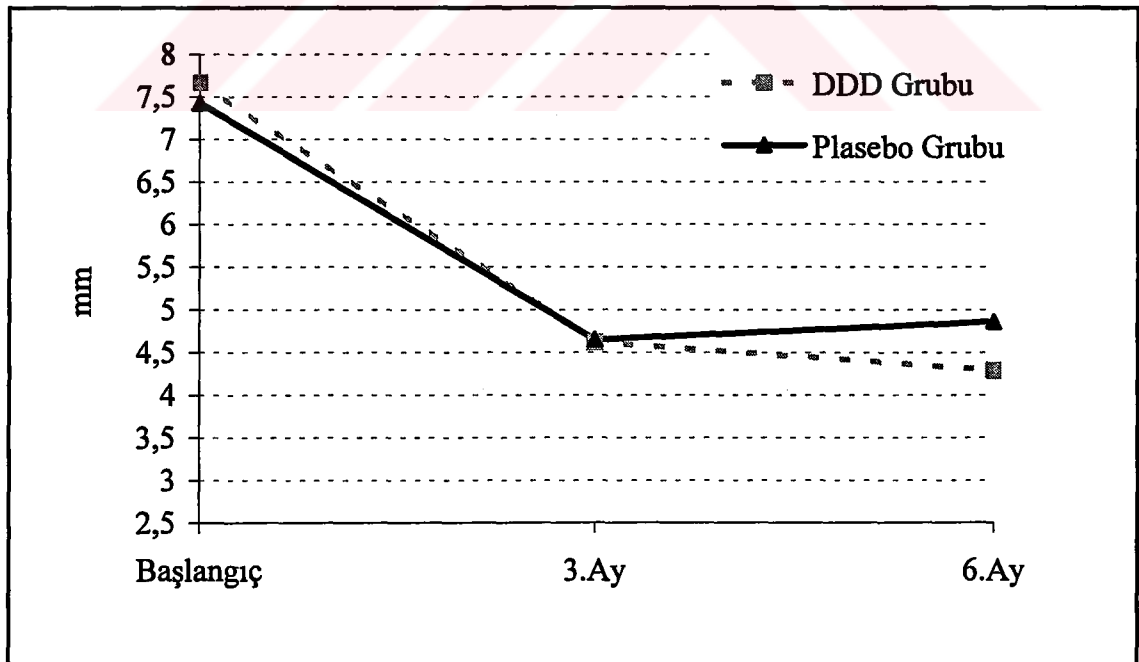


Tablo 9. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	7,67 \pm 0,10	7,43 \pm 0,08	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	4,62 \pm 0,30*	4,65 \pm 0,15*	3,05	2,78
6. ay	4,29 \pm 0,26*	4,86 \pm 0,25*	3,38	2,57

* $p < 0,025$ Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

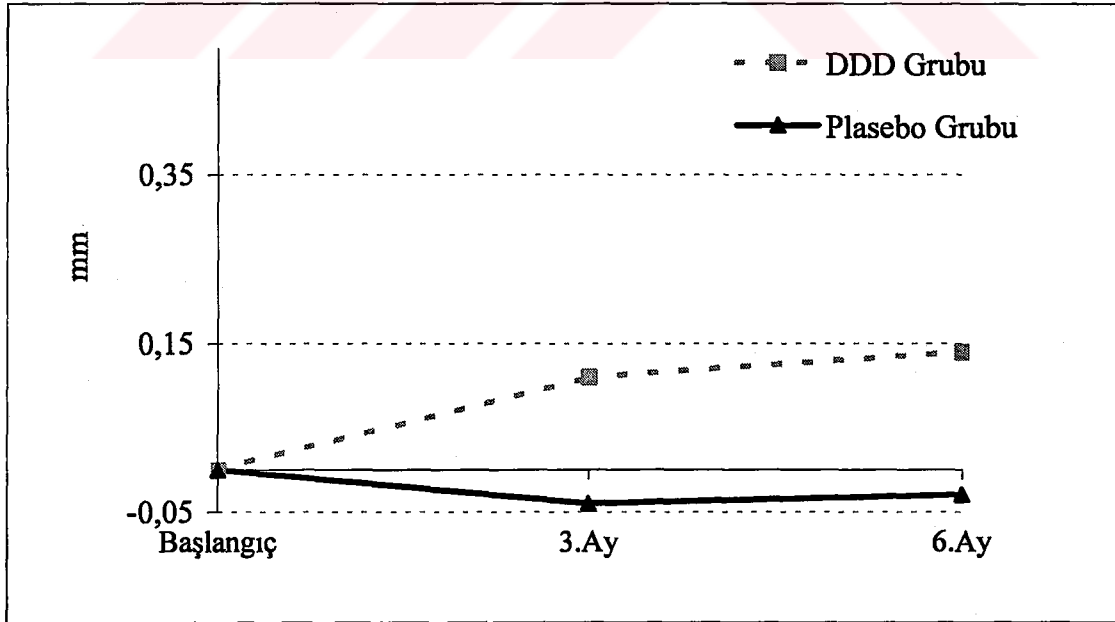
Grafik 3. Başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin sondalanan cep derinliği ortalamaları.



Tablo 10. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerin klinik ataşman seviyesi (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	3,66 \pm 0,19	3,55 \pm 0,28	Başlangıç ile fark (mm)	Başlangıç ile fark (mm)
3. ay	3,55 \pm 0,22	3,59 \pm 0,27	0,11	-0,04
6. ay	3,52 \pm 0,23	3,58 \pm 0,26	0,14	-0,03

Grafik 4. Başlangıç SCD 0-3 mm olan bölgelerin klinik ataşman kazancı ortalamaları.

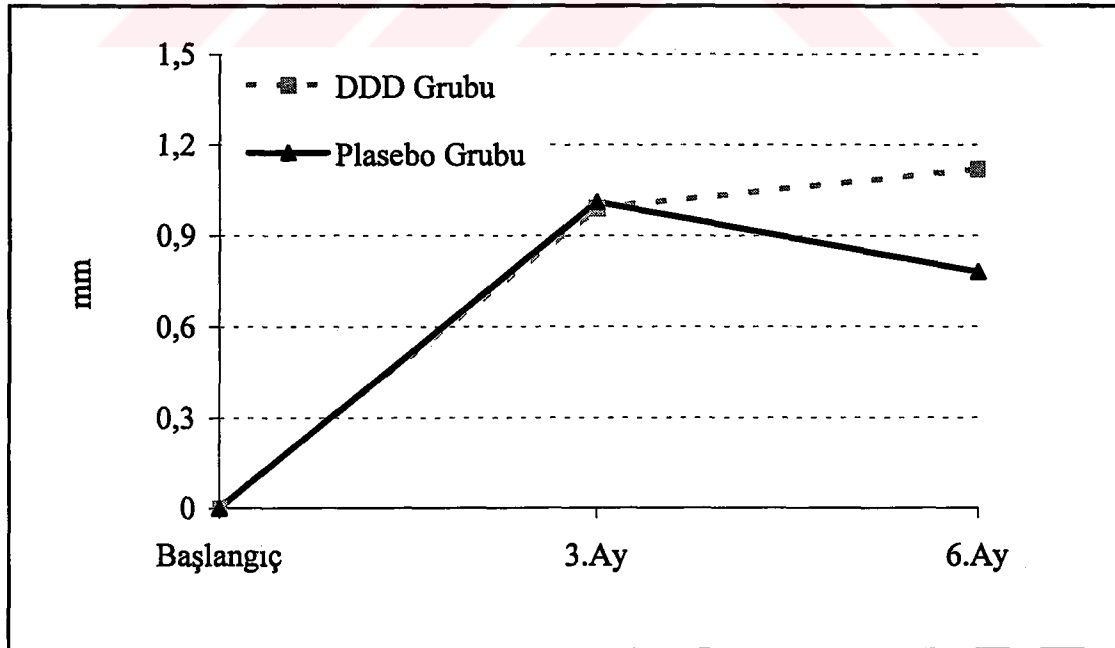


Tablo 11. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin klinik ataşman seviyesi (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	6,16 \pm 0,18	6,11 \pm 0,30	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	5,17 \pm 0,17*	5,10 \pm 0,27*	0,99	1,01
6. ay	5,04 \pm 0,17*	5,33 \pm 0,32*	1,12	0,78

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 5. Başlangıç SCD 4-6 mm olan bölgelerin klinik ataşman kazancı ortalamaları.

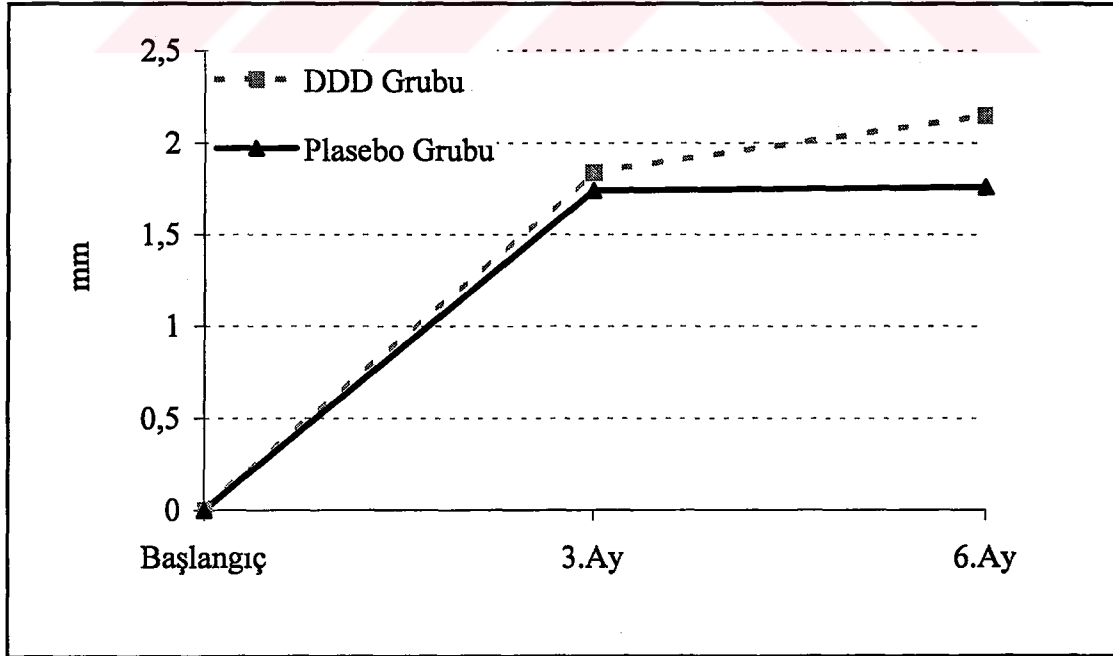


Tablo 12. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin klinik ataşman seviyesi (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	8,63 \pm 0,29	8,12 \pm 0,21	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	6,79 \pm 0,30*	6,38 \pm 0,39*	1,84	1,74
6. ay	6,48 \pm 0,28*	6,36 \pm 0,40*	2,15	1,76

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 6. Başlangıç SCD ≥ 7 mm olan bölgelerin klinik ataşman kazancı ortalamaları.

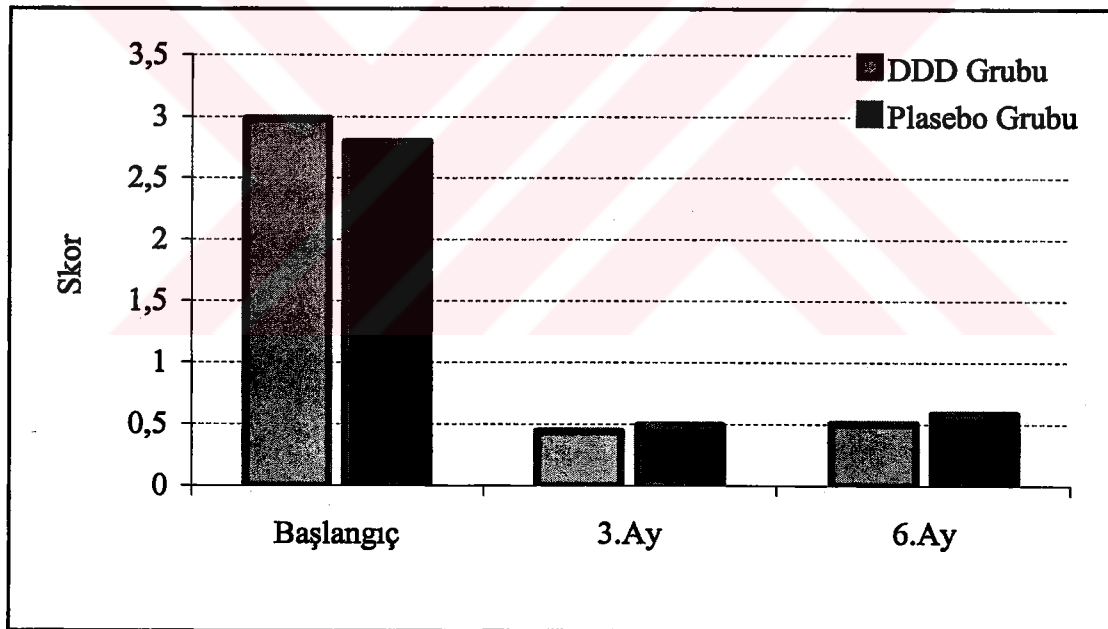


Tablo 13. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarının tüm ağız papil kanama indeksi (ortalama skor \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	2,98 \pm 0,20	2,79 \pm 0,25
3. ay	0,44 \pm 0,07*	0,49 \pm 0,08*
6. ay	0,50 \pm 0,10*	0,58 \pm 0,10*

* p < 0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 7. Tüm ağız papil kanama indeksi ortalamaları.

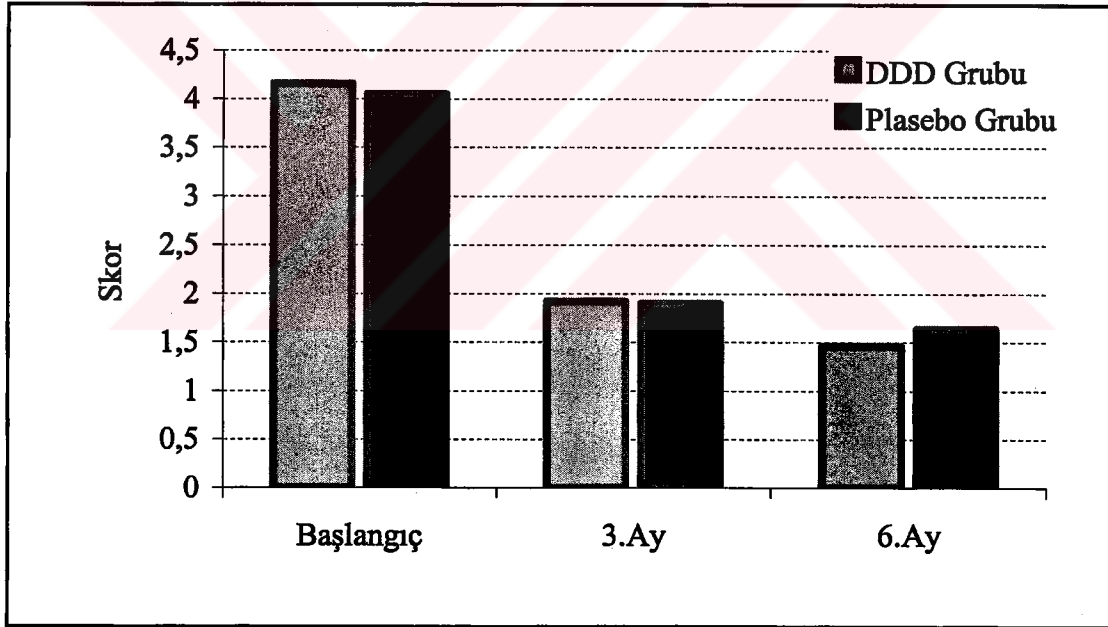


Tablo 14. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının tüm ağız plak indeksi (ortalama skor \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	4,16 \pm 0,20	4,05 \pm 0,22
3. ay	1,92 \pm 0,15*	1,90 \pm 0,12*
6. ay	1,46 \pm 0,14*	1,64 \pm 0,17*

* $p < 0,025$ Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 8. Tüm ağız plak indeksi ortalamaları.



2. Örnek Bölgeleri Klinik Parametre Değerlendirmeleri

2.1. Sondalanan Cep Derinliği

DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin başlangıç SCD ortalamaları benzerdir ($p>0,05$). Her iki grupta da örnek bölgelerinin SCD ortalamasında tedaviden sonra önemli azalma saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 7,39 mm olan örnek bölgelerinin SCD ortalaması, 3. ayda 3,77 mm'ye, 6. ayda 3,46 mm'ye düşmüştür. Plasebo grubunda başlangıçta 7,31 mm olan örnek bölgelerinin başlangıç SCD ortalaması, 3. ayda 3,85 mm'ye, 6. ayda ise 4,0 mm'ye inmiştir. DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin SCD ortalamaları arasında 3. ayda istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da DDD grubunun 6. aydaki SCD ortalaması plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur. (Tablo 15, Grafik 9).

2.2. Klinik Ataşman Seviyesi

DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin başlangıç KAS ortalamaları benzerdir ($p>0,05$). Her iki grupta da örnek bölgelerinin KAS ortalamalarında tedaviden sonra anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 8,70 mm olan örnek bölgelerinin KAS ortalaması, 3. ayda 6,77 mm, 6. ayda 6,31 mm olmuştur. Plasebo grubunda başlangıçta 8,39 mm olan örnek bölgelerinin başlangıç KAS ortalamasının, 3. ayda 6,39 mm, 6. ayda ise 6,54 mm olduğu saptanmıştır. DDD ve plasebo gruplarının 3. ay örnek bölgeleri KAS ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da DDD grubunun 6. ay KAK değerinin plasebo grubundan fazla olduğu belirlenmiştir ($p>0,05$). (Tablo 16, Grafik 10).

2.3. Papil Kanama İndeksi

DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin başlangıç PKİ ortalamaları benzerdir ($p>0,05$). Her iki grupta da örnek bölgelerinin PKİ değerlerinde tedaviden sonra önemli azalma saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD

grubunda 3,39 olan örnek bölgelerinin PKİ ortalaması, 3. ayda 0,46, 6. ayda 0,39 olarak saptanmıştır. Plasebo grubunda başlangıçta 3,31 olan örnek bölgelerinin başlangıç PKİ ortalamasının, 3. ayda 0,31, 6. ayda ise 0,85 olduğu belirlenmiştir. DDD ve plasebo gruplarının 3. ay PKİ ortalamaları benzer bulunurken, 6. ayda DDD grubunun PKİ ortalamasının plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 17, Grafik 11).

2.4. Plak İndeksi

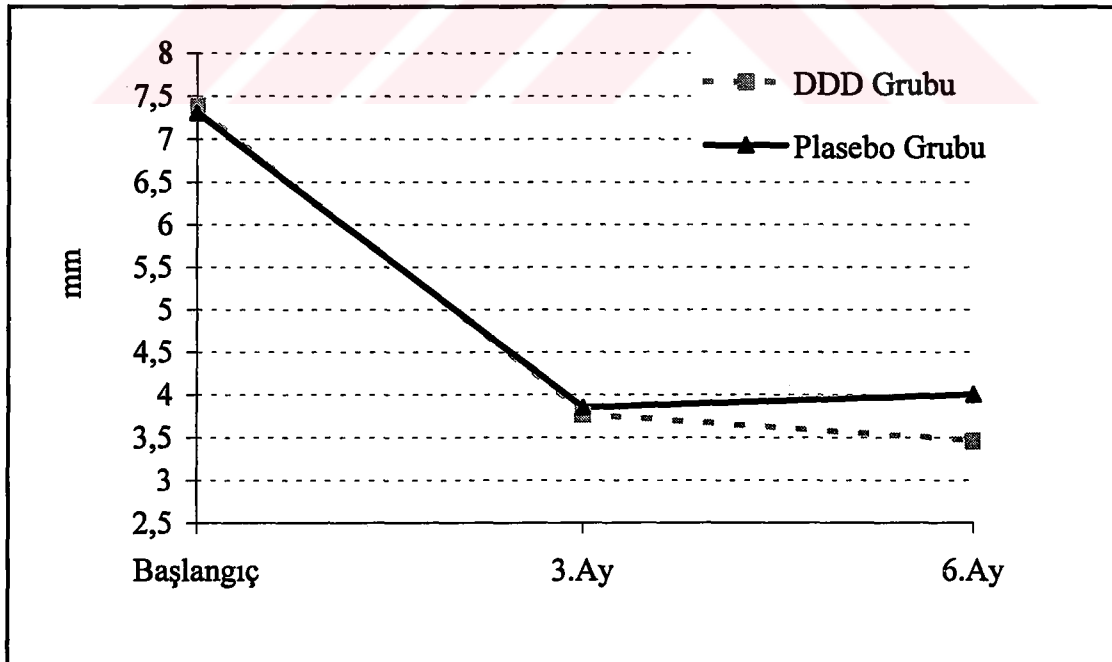
DDD ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin başlangıç Pİ ortalamaları benzerdir ($p>0,05$). Her iki grubun örnek bölgelerinin Pİ ortalamasında tedaviden sonra anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 3,62 olan örnek bölgelerinin Pİ ortalaması, 3. ayda 1,76, 6. ayda 1,39 değerine düşmüştür. Plasebo grubunda başlangıçta 3,54 olan örnek bölgelerinin başlangıç Pİ ortalaması, 3. ayda 1,62, 6. ayda ise 1,62 olarak belirlenmiştir. DDD ve plasebo gruplarının 3. ay ve 6. ay örnek bölgeleri Pİ ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 18, Grafik 12).

Tablo 15. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin sondalanan cep derinliği (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	7,39 \pm 0,15	7,31 \pm 0,24	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	3,77 \pm 0,28*	3,85 \pm 0,22*	3,62	3,46
6. ay	3,46 \pm 0,24*	4,00 \pm 0,23*	3,93	3,31

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 9. Örnek bölgelerinin sondalanan cep derinliği ortalamaları.

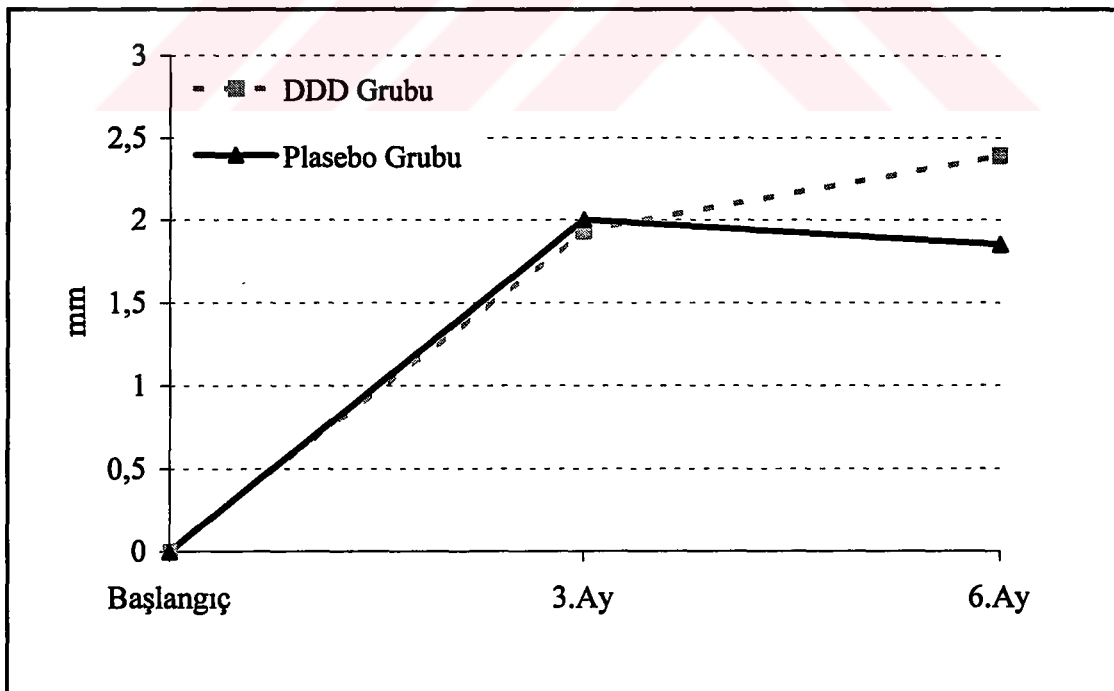


Tablo 16. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin klinik ataşman seviyesi (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	8,70 \pm 0,55	8,39 \pm 0,55	Başlangıç ile fark (-mm)	Başlangıç ile fark (-mm)
3. ay	6,77 \pm 0,64*	6,39 \pm 0,53*	1,93	2,0
6. ay	6,31 \pm 0,60*	6,54 \pm 0,45*	2,39	1,85

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 10. Örnek bölgelerinin klinik ataşman kazancı ortalamaları.



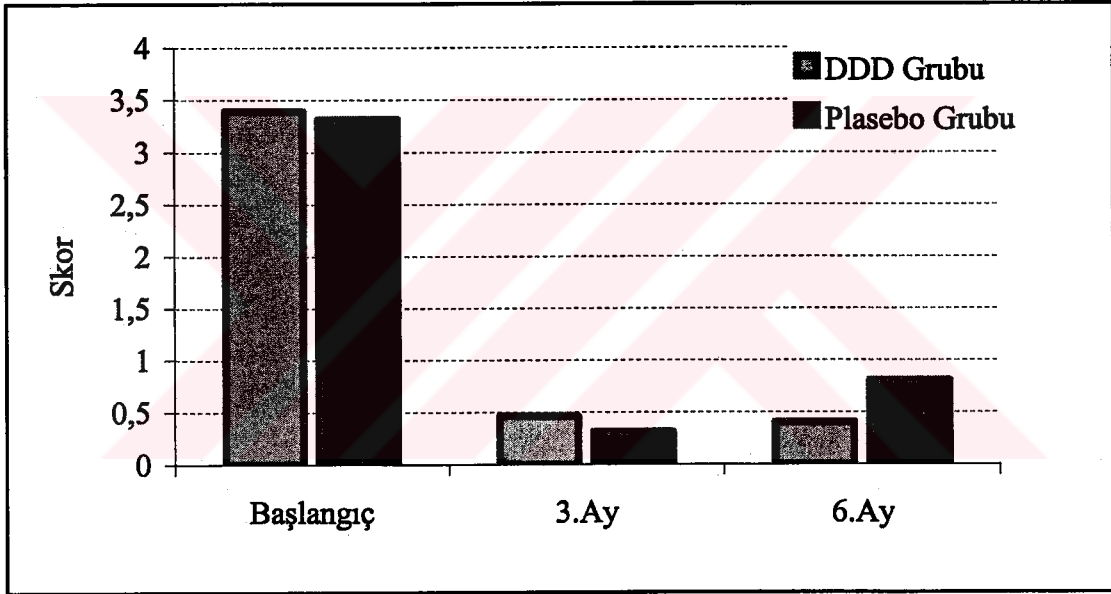
kanama indeksi (ortalama skor \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	3,39 \pm 0,27	3,31 \pm 0,24
3. ay	0,46 \pm 0,14*	0,31 \pm 0,13*
6. ay	0,39 \pm 0,10**	0,85 \pm 0,20*

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

** p<0,05 Plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 11. Örnek bölgelerinin papil kanama indeksi ortalamaları.

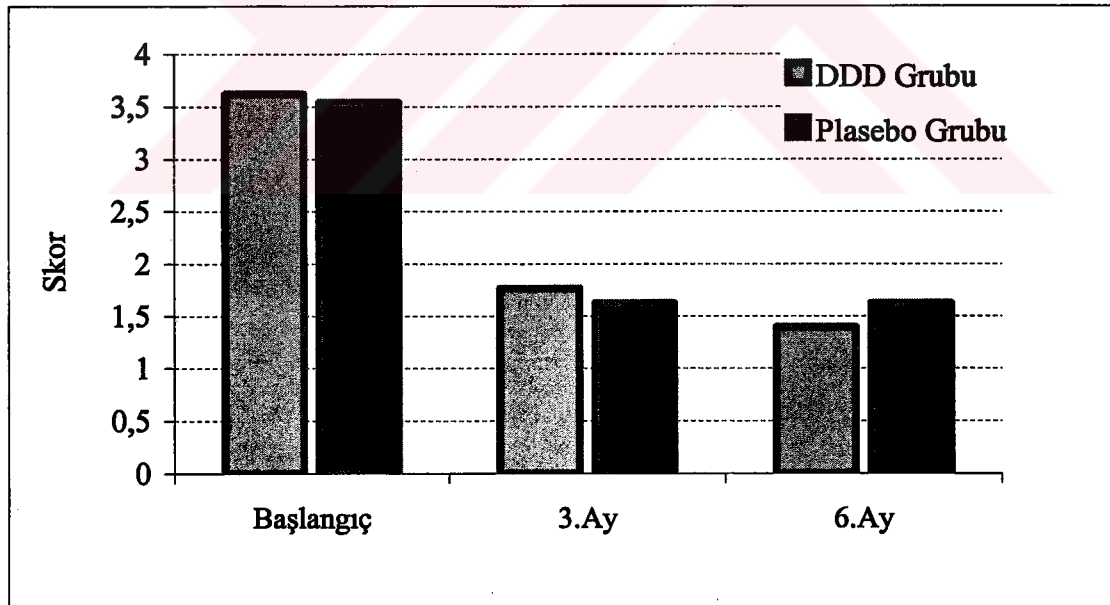


Tablo 18. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında örnek bölgelerinin plak indeksi (ortalama mm \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu
Başlangıç	3,62 \pm 0,24	3,54 \pm 0,35
3. ay	1,76 \pm 0,20*	1,62 \pm 0,14*
6. ay	1,39 \pm 0,18*	1,62 \pm 0,18*

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 12. Örnek bölgelerinin plak indeksi ortalamaları.



3. Dişeti Oluğu Sıvısı TGF- β_1 Seviyelerinin Değerlendirilmesi

3.1. Dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarı

DDD grubunun başlangıç DOS TGF- β_1 total miktarı sağlıklı kontrol grubunun DOS TGF- β_1 seviyesinden yüksek olsa da, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,017$). Plasebo grubunun başlangıç DOS TGF- β_1 total miktarının sağlıklı kontrol gruba benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,017$). DDD ve plasebo gruplarının başlangıç DOS TGF- β_1 total miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,017$).

DDD grubunun total DOS TGF- β_1 seviyesi tedaviden sonra 3. ayda başlangıca göre istatistiksel anlamlı seviyede yükselme göstermiştir ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunda 4,8 pg olan DOS TGF- β_1 miktarı 3. ayda 8,05 pg olarak saptanmıştır. Bu seviye sağlıklı grubun total DOS TGF- β_1 miktarından da yüksek bulunmuştur ($p<0,017$). 6. ayda DDD grubunun DOS TGF- β_1 miktarının 4,12 pg olduğu saptanmıştır. 6. aydaki total DOS TGF- β_1 miktarı başlangıç seviyesine benzer seyretmiştir ($p>0,025$). Bu seviye sağlıklı grubun DOS TGF- β_1 total miktarından yüksek olsa da istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p>0,017$).

Plasebo grubunun başlangıçta 1,93 pg olan DOS TGF- β_1 total miktarının 3. ayda 2,2 pg, 6. ayda ise 3,29 pg olduğu saptanmıştır. Plasebo grubunun DOS TGF- β_1 miktarı hafif yükselme gösterse de 3. ay ve 6. ayda başlangıca göre farklı olmadığı bulunmuştur ($p>0,025$). Plasebo grubunun tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay DOS TGF- β_1 total miktarlarının sağlıklı kontrol grubunun DOS TGF- β_1 total miktarına benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,017$).

DDD ve plasebo gruplarının 3. aydaki total DOS TGF- β_1 total miktarları karşılaştırıldığında DDD grubunun TGF- β_1 total miktarının plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu ($p<0,017$), 6. ayda ise her iki grubun DOS TGF- β_1 seviyelerinin benzer seyrettiği saptanmıştır ($p>0,017$).

3.2. Dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 konsantrasyonu

DDD ve plasebo gruplarının DOS TGF- β_1 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonundan düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,017$). Başlangıçta DDD ve plasebo gruplarının DOS TGF- β_1 konsantrasyonları arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,017$).

DDD grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonu tedaviden sonra 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0,025$). Başlangıçta DDD grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonunun 12,51pg/ μ l olduğu, 3. ayda 38,59 pg/ μ l'ye yükseldiği saptanmıştır. 3. ayda DDD grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonu sağlıklı grubun DOS TGF- β_1 konsantrasyonuna benzer bulunmuştur ($p>0,017$). 6. ayda DDD grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonunun 20,22 pg/ μ l olduğu saptanmıştır. Bu seviye başlangıç seviyesine göre artış gösterse de istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0,025$). DDD grubunun 6. ay DOS TGF- β_1 konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonuna benzerdir ($p>0,017$).

Plasebo grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonu 3. ve 6. aylarda başlangıca göre artış göstermiş ancak istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,017$). Plasebo grubunun tedavi sonrası 3. ve 6. ay DOS TGF- β_1 konsantrasyonlarının sağlıklı grubunkine benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,017$). Plasebo grubunda başlangıçta 3,54 pg/ μ l olan TGF- β_1 konsantrasyon ortalaması, 3. ayda 10,12 pg/ μ l, 6. ayda ise 20,27 pg/ μ l olmuştur.

DDD ve plasebo gruplarının tedavi sonrası DOS TGF- β_1 konsantrasyonları karşılaştırıldığında 3. ayda DDD grubunun DOS TGF- β_1 konsantrasyonunun plasebo grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,017$). 6. ayda her iki grubun DOS TGF- β_1 konsantrasyon seviyelerinin benzer olduğu belirlenmiştir ($p>0,017$).

Tablo 19. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarı (ortalama pg/örnek \pm standart hata).

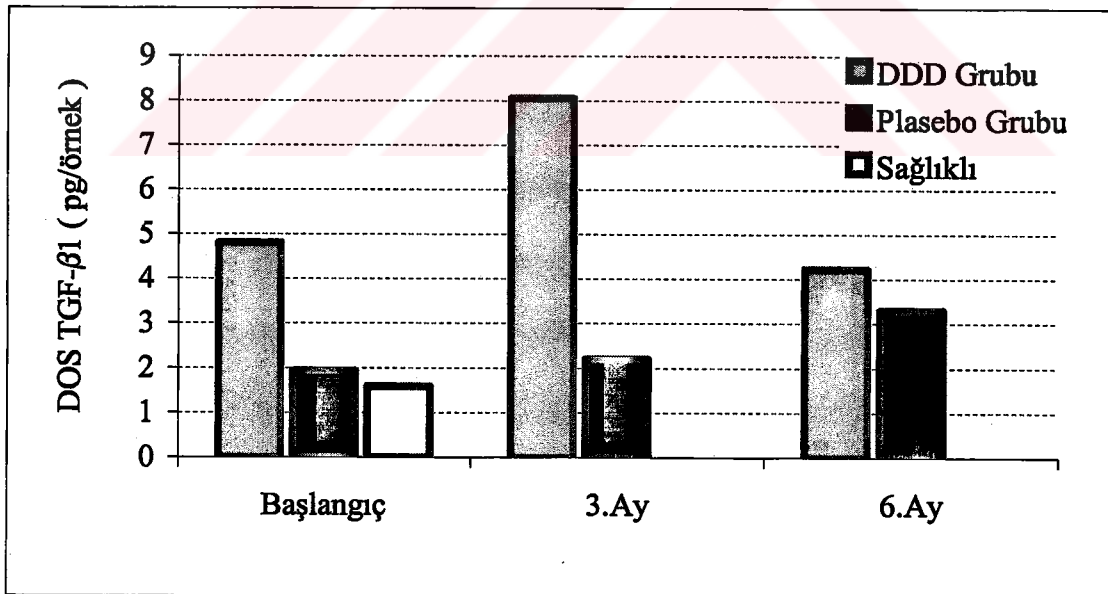
	DDD Grubu	Plasebo Grubu	Sağlıklı
Başlangıç	4,80 \pm 1,26	1,93 \pm 0,75	1,59 \pm 0,39
3. ay	8,05 \pm 1,51 ^{¶§*}	2,2 \pm 0,70	
6. ay	4,12 \pm 0,67	3,29 \pm 0,69	

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

¶ p<0,017 Plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı fark

§ p<0,017 Sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı fark

Grafik 13: Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarı (pg/örnek) ortalamaları



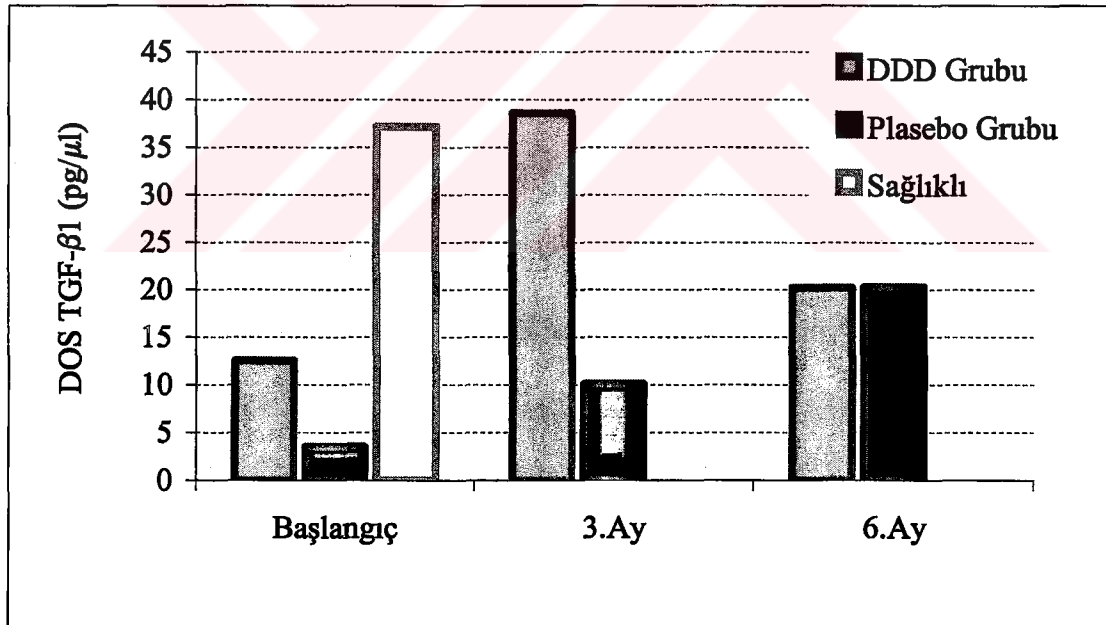
Tablo 20. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarının dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 konsantrasyonu (ortalama pg/ μ l \pm standart hata).

	DDD Grubu	Plasebo Grubu	Sağlıklı
Başlangıç	12,51 \pm 3,05	3,54 \pm 1,35	37,16 \pm 6,32
3. ay	38,59 \pm 5,38**†	10,12 \pm 3,37	
6. ay	20,22 \pm 4,62	20,27 \pm 5,29	

* p<0,025 Başlangıca göre istatistiksel anlamlı fark

† p<0,017 Plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark

Grafik 14. Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarının dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 konsantrasyon (pg/ μ l) ortalamaları



TARTIŞMA

Plasebo kontrollü, randomize, paralel grup düzeninde yürütülen araştırmamızda, kronik periodontitisli hastaların cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin klinik periodontal parametreler ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Erişkin periodontitis, lokalize juvenil periodontitis ve inatçı periodontitisin tedavisinde cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak tetrasiklinlerin kullanımı ile hastalığın şiddetinin azaldığı bildirilmiştir.^{27,84,95,114,159} Ancak yan etkileri ve özellikle de antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların gelişmesi, ek antibiyotik tedavisinin uygulanmasını sınırlayan sorunlardır.^{41,119,159} Bu yan etkileri gidermek üzere tasarlanan lokal salınım yapan tetrasiklin sistemlerinin de oral mikrofloranın direncinde artışa sebep olduğu bildirilmiştir.¹¹⁹ Bu nedenlerden dolayı doksisisiklinin antimikrobiyal olmayan dozda uygulanarak sadece konak cevabını düzenleyici etkisinden yararlanılması gündeme gelmiştir.

Sistemik doksisisiklin uygulamasının 200 mg ile başlayan ve 100 mg ile devam eden genel günlük dozu dişeti oluğu sıvısında 8-16 $\mu\text{g/ml}$, kanda 4 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda biyolojik aktif seviyenin oluşmasını sağlar.¹²⁴ Düşük doz doksisisiklin ile yapılan bir çalışmada günde iki defa 20 mg doksisisiklin kullanan gönüllülerde ilacın serum konsantrasyonunun 0,6-0,8 $\mu\text{g/ml}$ olduğu saptanmıştır.¹⁹⁵ Thomas ve arkadaşları,¹⁷⁷ bu dozun devamlı kullanımı ile maksimum serum konsantrasyonunun 0.79 $\mu\text{g/ml}$ olduğunu, Crout ve arkadaşları³⁴ ise 0,2-0,3 $\mu\text{g/ml}$ olduğunu bildirmişlerdir. Düşük doz doksisisiklin kullanımı ile elde edilen bu serum seviyeleri, subgingival floradan izole edilen

birçok bakteri için belirlenmiş minimum inhibitör konsantrasyonun altındadır.^{196,199} Nitekim, Walker ve arkadaşları,¹⁹³ düşük doz doksisiklin kullanımının subgingival floraya etkisini inceledikleri çalışmalarında 9 ay boyunca günde iki defa düşük doz doksisiklin kullanımı ile total bakteri sayısı, normal flora, periodontal ve fırsatçı patojenlerde antimikrobiyal etkiye bağlı değişiklik saptamamışlar ve düşük doz doksisiklinin antimikrobiyal etki göstermediğini ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacı grubunun bir başka çalışmasında düşük doz doksisiklinin 9 aylık kullanımı sonucunda bağırsak ve vajina florasının kompozisyonunun ve direnç özelliklerinin değişmediği saptanmıştır.¹⁹⁵ Ayrıca düşük doz doksisiklinin uzun süreli kullanımının subgingival florada doksisikline dirençli ve tetrasiklin, eritromisin, penisilin, ampisilin, sefoksitin ve metronidazole çapraz direnç gösteren türlerin gelişmesine yol açmadığı ileri sürülmüştür.¹⁹⁵ Caton ve arkadaşları¹⁹ düşük doz doksisiklinin 9 aylık kullanımının kan ve idrar tablosunda değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca düşük doz doksisiklinin 9 aylık kullanımı süresince ortaya çıkan yan etkilerin düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarında benzer olduğu saptanmıştır.^{18,19} düşük doz doksisiklinin kullanımı ile ilgili bu araştırmaların ışığında, araştırmamızda düşük doz doksisiklinin kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak 3 ay boyunca kullanılması tercih edilmiştir.

Araştırmamızda, çalışma grubunu oluşturan hastalara düşük doz doksisiklin ve plasebo kapsüllerin belli aralıklarla verilmesi, hastaların ilaç kullanımına uyumlarının ve yan etkilerin takibini kolaylaştırmıştır. Bu şekilde, toplam 3 ay olan ilaç kullanma süresi aralıklara bölünerek hastaların ilaç kullanımına uyumları ve oluşabilecek şikayetler gözlenmiştir. Böylece, tedavi planına uyum sağlayamayan hastalar belirlenmiş ve cerrahisiz periodontal tedavilerinin tamamlanmasını takiben bu hastalar araştırmadan çıkartılmıştır. Loesche ve arkadaşları¹⁰⁰ 7 gün boyunca günde 3 defa antibiyotik kullanan hastaların uyumlarını değerlendirdikleri araştırmalarında, hastaların yaklaşık %44'ünün ilaçları önerilen şekilde kullanamadıklarını saptamışlardır. Araştırmamızda, hasta

uyum oranı düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sırasıyla %82 ve %78 olarak belirlenmiştir. İlaç kullanım süresi uzun olmasına rağmen, araştırmaya katılan hastaların çoğunluğu araştırma protokolüne uyum sağlamışlardır. Bu sonucun, hasta motivasyonunun yüksek düzeyde tutulmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bugüne kadar yürütülen araştırmalarda düşük doz doksisisiklinin uzun süreli kullanımını ile birlikte ortaya çıktığı bildirilen yan etkiler ilaç kullanım süresince 2 haftada bir ve sonrasında 4 haftada bir takip edilerek, ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek hasta şikayetleri değerlendirilmiştir.^{18,19} Araştırmamızda düşük doz doksisisiklin ve plasebo kapsüller çalışmaya katılan hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, ilaç kullanım süresince ve ilacın bırakılmasından 3 ay sonrasına kadar, bugüne kadar bildirilen yan etkilere veya farklı bir duruma rastlanmamıştır. Ayrıca uzun süreli antibiyotik kullanımının tipik yan etkisi olan gastrointestinal düzensizliklerle karşılaşılmamıştır.

Çalışmamızda, düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarını oluşturan kronik periodontitisli hastaların tüm ağız papil kanama indeksi ortalamalarının ve başlangıç sığ, orta ve derin periodontal ceplerinin dağılımlarının benzer olması, grupların birbirine benzer şiddette kronik periodontitise sahip bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliği başlangıç sondalanan cep derinliğine bağlı olarak değişmektedir.^{30,31,74} Bu nedenle, araştırmamızda incelenen bölgeler başlangıç sondalanan cep derinliklerine göre sınıflandırılmış ve tedavinin etkinliği farklı cep derinliklerinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin klinik etkinliğini değerlendiren uzun süreli çalışmalarda yaygın olarak sondalamada kanama varlığı değerlendirilmiştir. Ancak bu yöntem sadece kanamanın var olup olmadığını değerlendirmekte, kanamanın derecesini ise saptayamamaktadır. Bu yüzden araştırmamızda, kanama miktarını 4 ayrı kademedeki değerlendirilebilen papil kanama indeksi¹⁴⁶ kullanılmıştır. Yine uzun

sürelî klinik çalışmalarda, plak miktarının tayini için genellikle “Silness & Løe”nün plak indeksi kullanılmaktadır. Ancak bu indekste kullanılan kriterlerin değerlendirilmesi subjektif olup gözlemciler arasında farklılık yaratabilmektedir. Bu olumsuzluğu giderebilmek ve plak miktarını daha objektif değerlendirebilmek için, araştırmamızda objektif kriterler içeren ve plağı boyayarak aynı zamanda hasta motivasyonuna da faydalı olan “Quigley ve Hein”ın plak indeksi¹³⁰ tercih edilmiştir.

Diş yüzeyi temizliğı ve kök yüzeyi düzleştirmesinden oluşan cerrahisiz periodontal tedavi ile pürüzsüz, sert ve biyolojik olarak kabul edilebilir kök yüzeyleri elde edilmektedir.³¹ Cerrahisiz periodontal tedavi ile sondalanan cep derinliğinde azalma, klinik ataşman kazancı ve patojen mikrofloranın baskılanması sağlanır. Bununla birlikte, kök yüzeyindeki sementin tamamen kaldırılmasının amaçlanmadığı, ultrasonik ve/veya el aletleri ile subgingival plak ve diştaşının kaldırıldığı subgingival debridman da cerrahisiz periodontal tedavi seçeneğı olarak kabul görmektedir.^{38,174} Diş yüzeyi temizliğı ve kök yüzeyi işlemlerinin subgingival debridmana göre daha fazla zaman ve beceri gerektirdiğı ve iki tedavi seçeneğı karşılaştırıldığında klinik parametrelere etkilerinin fazla fark göstermediğı bildirilmiştir.¹⁷⁴ Quirynen ve arkadaşları¹³¹ tüm ağız debridman tekniğinin, ağızın kuadrantlara bölünmesi ile gerçekleştirilen diş yüzeyi temizliğı ve kök yüzeyi düzleştirmesi tekniğine göre sondalanan cep derinliğinde daha fazla azalma sağladığını bildirmişlerdir. Araştırmamızda uygulanan cerrahisiz periodontal tedavide ise supragingival diştaşı, subgingival plak ve diştaşının yanısıra kök yüzeyindeki enfekte sementin de uzaklaştırılması ve pürüzsüz bir kök yüzeyi elde edilmesi hedeflenmiştir. Araştırma süresince, subgingival bölgedeki florayı etkileyeceğinden dolayı kontrol seanslarında kök yüzeyi düzleştirmesi yapılmamıştır.

Cerrahisiz periodontal tedavi, periodontopatojenlerin kolonizasyonu için elverişli olan bölgelerin eliminasyonunu sağlamaktadır.¹⁶⁴ Diş yüzeyi temizliğı ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri ile enflamatuvar cevap geriler ve

periodontal hastalığın ilerlemesi önlenir. Bunun sonucunda da sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağlanır.^{31,62} Nitekim araştırmamızda, her iki grupta da aktif periodontal tedavi sonrası sondalanan cep derinliğinde ve enflamasyonda azalma ve klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. Araştırmamızda her iki tedavinin de etkinliği 3.ayda belirgin olarak ortaya çıkmış ve klinik parametrelerdeki düzelmeler 6.ay sonuna kadar korunmuştur. Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra klinik periodontal parametrelerdeki düzelmelerin tüm çalışma boyunca korunması, hastaların aktif tedavi süresince sık kontrollere çağrılmasına ve dolayısıyla ağız bakımı motivasyonlarının yüksek seviyede tutulmasına bağlanabilir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra dişeti çekilmesi ve klinik ataşman kazancına bağlı olarak sondalanan cep derinliği azalır. Sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı miktarının başlangıç sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesine bağlı olarak değiştiği çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.^{31,74} Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra, başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan sığ bölgelerde anlamlı sondalanan cep derinliği değişimleri olmazken, bu bölgelerde hafif 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 azalma ve klinik ataşman kazancı sağlandığı çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur.^{30,31,74} Çalışmamızda da, her iki tedaviden sonra, derin ve orta derinlikteki periodontal ceplerde sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. Beklendiği gibi, sondalanan cep derinliği azalması en fazla başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan derin cepli bölgelerde, daha az olarak da başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde sağlanmıştır. Başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan sığ bölgelerde ise istatistiksel ve klinik olarak anlamlı değişimler saptanamamıştır. Daha önceki araştırma sonuçlarına benzer olarak, bu sonuçlar orta ve derin periodontal ceplerin derinliklerindeki değişimin, klinik

ataşman kazancından daha çok enflamasyonun çözülmesi ile birlikte görülen dişeti çekilmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir.^{72,129}

Diş yüzeyi temizliği veya diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak kullanılan düşük doz doksisiklinin klinik etkinliğini inceleyen önceki çalışmalarda kombine tedavinin sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı bakımından, sadece diş yüzeyi temizliği veya diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi uygulamasına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir.^{18,19,20,26,34,51} Araştırmamızda, 6. ayda orta derinlikteki bölgelerde sondalanan cep derinliği azalması düşük doz doksisiklin grubunda 1,80 mm, plasebo grubunda 1,46 mm, klinik ataşman kazancı ise düşük doz doksisiklin grubunda 1,12 mm, plasebo grubunda 0,78 mm olarak bulunmuştur. Derin periodontal ceplerde ise sondalanan cep derinliği azalması düşük doz doksisiklin grubunda 3,38 mm, plasebo grubunda 2,57 mm, klinik ataşman kazancı ise düşük doz doksisiklin grubunda 2,15 mm, plasebo grubunda 1,76 mm olarak bulunmuştur. Bulgularımız, düşük doz doksisiklin grubunda sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancının plasebo grubuna göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumludur.^{18,19,20,26,34,51} Ciancio ve Ashley²⁶ cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan düşük doz doksisiklinin başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan bölgelerde klinik ataşman kaybını önlediğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan bölgelerdeki klinik ataşman seviyesi değişimleri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, düşük doz doksisiklin grubunda hafif bir klinik ataşman kazancı saptanmış, plasebo grubunda ise hafif bir klinik ataşman kaybı görülmüştür.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak kullanılan düşük doz doksisiklinin klinik etkinliğini inceleyen bazı çalışmalarda düşük doz doksisiklin grubunda elde edilen sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancının plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla olduğu bulunurken,^{19,26,34} diğer araştırmalarda bu parametrelerin istatistiksel

olarak benzer olduğu bildirilmiştir.^{51,55,113,195} Crout ve arkadaşları³⁴ 14 kronik periodontitis hastasında supra ve subgingival debridmana ek olarak düşük doz doksisisiklinin 6 ay süresince 2 ay aralıklı kullanımının (2 ay ilaç kullanımı, 2 ay ilaç yok, tekrar 2 ay ilaç kullanımı) klinik etkinliğini değerlendirdikleri araştırmalarında, 6 ay sonunda düşük doz doksisisiklin grubunda plasebo grubuna göre daha fazla sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı elde edildiğini bildirmişlerdir. Ciancio ve Ashley²⁶ iki ayrı bölümden oluşan araştırmalarının ilk bölümünde toplam 437 kronik periodontitis hastasında supragingival diş yüzeyi temizliğine ek olarak 12 ay kullanılan düşük doz doksisisiklinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 12 ay sonunda başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 0,71 mm, plasebo grubunda ise 0,46 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 0,67 mm, plasebo grubunda ise 0,44 mm olduğunu saptamışlardır. Başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerdeki ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,39 mm, plasebo grubunda ise 0,96 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,27 mm, plasebo grubunda ise 0,95 mm olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmanın ikinci bölümünde toplam 190 kronik periodontitis hastasında diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak 9 ay düşük doz doksisisiklin kullanımının etkinliği değerlendirilmiştir. Araştırmacılar 9 ay sonunda başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 0,96 mm, plasebo grubunda ise 0,71 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,03 mm, plasebo grubunda da 0,86 mm olduğunu saptamışlardır. Başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerdeki ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,68 mm, plasebo grubunda 1,21 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,55 mm, plasebo grubunda ise 1,17 mm olduğunu bildirmişlerdir.

Caton ve arkadaşları¹⁹ toplam 183 kronik periodontitis hastasında diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak 9 ay düşük doz doksisisiklin kullanımının klinik etkinliğini incelemişlerdir. Araştırmacılar 9 ay sonunda başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 0,95 mm, plasebo grubunda ise 0,69 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,03 mm, plasebo grubunda da 0,86 mm olduğunu saptamışlardır. Başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerdeki ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,68 mm, plasebo grubunda ise 1,20 mm olduğunu, ortalama klinik ataşman kazancının düşük doz doksisisiklin grubunda 1,55 mm, plasebo grubunda da 1,17 mm olduğunu bulmuşlardır. Walker ve arkadaşları¹⁹⁵ ise 76 kronik periodontitisli bireyi dahil ettikleri araştırmalarında düşük doz doksisisiklin ve plasebo grupları arasında sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı bakımından anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Golub ve arkadaşları⁵⁵ da toplam 75 kronik periodontitisli hastada diş yüzeyi temizliğine ek olarak düşük doz doksisisiklin kullanımının klinik parametrelere ve dişeti oluğu sıvısı kollagenaz seviyesine etkisini inceledikleri çalışmalarında sondalanan cep derinliği azalması, sondalamada kanama, enflamasyon ve dişeti oluğu sıvısı miktarında azalmanın düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında benzer olduğunu göstermişlerdir. Golub ve arkadaşlarının⁵¹ toplam 18 kronik periodontitisli hastada diş yüzeyi temizliğine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin klinik ve biyokimyasal belirleyicilere etkisini inceledikleri bir başka çalışmada düşük doz doksisisiklin grubunda klinik ataşman kazancının plasebo grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu, fakat sondalanan cep derinliği azalmasının iki grupta benzer olduğu bulunmuştur. Benzer olarak Novak ve arkadaşları da klinik ataşman kazancı bakımından düşük doz doksisisiklin ve plasebo grupları arasında fark saptayamamışlardır.¹¹³ Araştırmamızın sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük doz doksisisiklinin klinik etkinliğinin plasebo grubuna kıyasla daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bilindiği

gibi, araştırmaya katılan denek sayısının fazla olması sonuçların anlamlılığına etki edebilen bir faktördür.⁷⁴ Bu nedenle, istatistiksel fark saptanan araştırmalarda deney ve kontrol grupları arasındaki sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman kazancı farklarının araştırmamızda elde edilen değerlerden daha az olmasına karşın anlamlı bulunması, araştırmamızda ise sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman kazancı farklarının anlamlı bulunmaması, hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Araştırmamızda, düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında elde edilen sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı, cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin etkinliğini, kronik periodontitisin daha az şiddetli formunda inceleyen önceki çalışmalarda elde edilenlere kıyasla daha fazladır.^{18,19,20,26,34,55} Araştırmamızda elde edilen bu sonucun, dişeti enflamasyonunun göstergesi olan papil kanama indeksi değerlerinin her iki grupta başlangıçta oldukça yüksek olmasından, dolayısıyla enflamasyonun çözümlenmesiyle görülen dişeti büzülmesinin daha fazla olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer taraftan önceki çalışmalarda enflamasyonun derecesinin belirlenmesinde gingival indeks ve sondalamada kanama indeksleri kullanıldığı için araştırmamızdaki enflamasyon derecesinin diğer çalışmalarla karşılaştırılması mümkün değildir.

Novak ve arkadaşları¹¹³ 20 ileri yaygın periodontitisli hastada cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak 6 aylık düşük doz doksisisiklin kullanımının klinik etkinliğini araştırdıkları plasebo kontrollü araştırmalarında, 6 aylık ilaç kullanımı sonunda başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerin ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sırasıyla 1,30 mm ve 0,85 mm; aynı bölgelerin ortalama klinik ataşman kazancının da sırasıyla 0,56 mm ve 1,00 mm olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, 6. ayda başlangıç sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerin ortalama sondalanan cep derinliği azalmasının, düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sırasıyla 2,86 mm ve 1,49 mm; aynı bölgelerin ortalama klinik

ataşman kazancının da sırasıyla 1,78 mm ve 1,24 mm olduğunu bildirmişlerdir. Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında elde edilen sondalanan cep derinliği farkları, orta derinlikteki bölgelerde aktif tedaviden 1 ay sonra, derin ceplerde ise tüm zaman aralıklarında anlamlı bulunmuştur. Novak ve arkadaşlarının çalışmasında araştırmamıza kıyasla daha uzun süre düşük doz doksisisiklin kullanılmış olmasına ve kontrol seanslarında subgingival debridman yapılmasına rağmen, sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerlerindeki değişimin çalışmamızda elde edilenden daha az olması, cerrahisiz periodontal tedavi seçeneği olarak supra ve subgingival debridman tekniğinin uygulanmış olması ve dolayısıyla mikrobiyal faktörlerin daha az uzaklaştırılmış olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu araştırmada düşük doz doksisisiklin ve plasebo grupları arasındaki sondalanan cep derinliği azalması farkı araştırmamızda elde edilen farklardan daha fazladır. Bu farklılık, Novak ve arkadaşlarının araştırmalarında kök yüzeyindeki enfekte sementin tamamen kaldırılmasının hedeflenmemesine, dolayısıyla da mikrobiyal faktörlerin yeterince uzaklaştırılmamasına bağlı olarak, düşük doz doksisisiklin grubunda doksisisiklinin konak cevabını düzenleyici etkisinin daha belirgin ortaya çıkmasına bağlanabilir.

Düşük doz doksisisiklinin klinik etkinliğini inceleyen önceki araştırmalarda düşük doz doksisisiklin ve plasebo grupları arasındaki sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı farkı derin ceplerde yaklaşık 0,4-0,5 mm olarak bulunmuştur.^{18,19,26} Caton ve arkadaşları¹⁸ tarafından da vurgulandığı gibi bu değişim miktarı oldukça azdır. Ortalama değişim farkı istatistiksel olarak anlamlı, fakat klinik olarak azdır. Diğer yandan, Killoy⁷⁹ cerrahi periodontal tedaviye karar verirken sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesindeki küçük değişimlerin önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu açıdan bakıldığında sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman kazancındaki küçük değişimler hastaya cerrahi tedavinin getirebileceği rahatsızlığın azaltılmasında avantaj sağlayabilir.⁹⁹ Bununla birlikte, bir tedavi seçeneği değerlendirilirken tedaviye bağlı değişimlerin klinik anlamı göz önünde bulundurulması gereken bir

konudur. İstatistiksel anlam, kontrol ve test grupları arasındaki farka ve sapmaya bağlı olarak ortaya çıkar.⁷⁶ İstatistiksel anlam, büyük veya klinik olarak anlamlı bir değişimin olduğu anlamına gelmemekte, istatistiksel değerlendirmede elde edilen farkın tesadüfen ortaya çıkma olasılığının oldukça az olduğuna işaret etmektedir.⁹² Klinik anlamın değerlendirilmesinde araştırmanın amacı, dizaynı ve etkinin miktarı göz önünde bulundurulmalıdır.⁷⁶ Gruplar arasındaki bu ortalama farkın klinik öneminin belirlenmesinde, Greenstein & Lamster'ın⁶³ ve Jeffcoat'un⁷⁶ da belirttiği gibi hekimin bakış açısının etkili olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, tedavi alternatiflerinin belirlenmesinde hekimin becerisi ve tercihi kadar hastanın seçimi de önemli rol oynamaktadır.⁷⁴

Araştırmamızda diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak düşük doz doksisisiklin veya plasebo kapsül kullanımı ile her iki grupta da klinik periodontal parametrelerde önemli düzelmeler görülmüştür. Çalışmamızda her iki tedavinin de etkinliği 3. ayda belirgin olarak ortaya çıkmış ve klinik parametrelerdeki düzelmeler 6. ay sonuna kadar korunmuştur. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 6. ay sonunda düşük doz doksisisiklin grubundaki sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancının plasebo grubundakinden daha belirgin olduğu bulunmuştur. Cerrahisiz periodontal tedavi mikrobiyal yoğunluğu azaltarak, konak cevabını indirekt olarak etkileyip yıkıcı enzimatik aktivitenin azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca, kullanılan sistemik doksisisiklin konsantrasyonunun antimikrobiyal etki için gerekli seviyeden düşük olmasından dolayı, düşük doz doksisisiklin grubunda izlenen ek yarar doksisisiklinin antimikrobiyal etkisine bağlı değildir. Bu nedenle düşük doz doksisisiklin grubunda elde edilen klinik periodontal parametrelerdeki bu olumlu değişimler, tek başına cerrahisiz periodontal tedavi ile mikrobiyal faktörlerin azaltılmasına bağlanamaz. Araştırmamızda her iki gruba da cerrahisiz periodontal tedavi uygulandığından dolayı düşük doz doksisisiklin grubunda gözlenen ek yarar düşük doz doksisisiklinin konak cevabını düzenleyici etkisi ile açıklanabilir.^{53,56,57,75} Periodontal tedavi ile periodontal doku yıkımının

durdurulması ve uzun dönemde periodonsiyumun stabil bir durumda korunması amaçlanmaktadır. Caton ve arkadaşları,¹⁸ düşük doz doksisiklin kullanımı ile elde edilen klinik ataşman kazancının, düşük doz doksisiklin kullanımının sonlandırılmasını takiben en az 3 ay boyunca korunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar başka bir çalışmalarında aktif tedaviden 3 ay sonra düşük doz doksisiklin grubunda sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancının halen devam ettiğini bildirmişlerdir.²⁰ Araştırmamızda da 6. ayda düşük doz doksisiklin grubunda sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi değerlerindeki düzelmenin devam ettiği, aksine plasebo grubunda ise bu değerlerde gerileme olduğu saptanmıştır. Düşük doz doksisiklinin uzun süreli etkinliği, doksisiklinin kök yüzeyinin kalsifiye yapılarına bağlanma ve aktif formda salınma özelliğine bağlı olabilir.⁷ Bu bulgular düşük doz doksisiklinin cerrahisiz periodontal tedavi ile elde edilen sondalanan cep derinliği azalmasının uzun dönemde geri dönmesini de engellemeye yardımcı olduğu fikrini desteklemektedir.^{20,113}

Periodontal hastalıkların patogeneğinde patojen mikroorganizmalar ile konağın enflamatuvar ve immün cevapları arasındaki etkileşimler önemli rol oynamaktadır. Bu olaylar esnasında periodontal dokularda yoğun enflamatuvar ve immün hücre birikimi ile çeşitli medyatör ve sitokinlerin salımı gerçekleşir. Konak cevabı esnasında salınan sitokinlerden biri olan TGF- β_1 enflamasyon, doku remodelasyonu, ve yara iyileşmesi gibi birçok olayda önemli rolü oynar.^{105,206} Bu multifonksiyonel sitokin ayrıca hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol alır.¹⁴⁰ TGF- β_1 enflamatuvar hücrelere kemotaktik etkisinden dolayı proenflamatuvar, hücresel ve sıvısal immün yanıtı baskılayıcı birçok etkisinden dolayı da antienflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu birbirine zıt etki periodontal hastalıkların oluşması ve ilerlemesinde, TGF- β_1 'in önemli rolü olduğunu göstermektedir.^{168,191} Bununla birlikte, periodontal hastalıklarda TGF- β_1 'in dişeti oluşu sıvısı seviyelerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır.^{17,156,206}

Araştırmamızda, kronik periodontitisli hastaların başlangıç dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarının sağlıklı grubun dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarına benzer olduğu belirlenmiştir. Standart zamanda toplanan dişeti oluğu sıvısı içeriğinin total miktar değerinin konsantrasyon değerinden daha hassas bir değerlendirme yöntemi olduğu bildirilmiştir.^{88,179} Dişeti oluğu sıvısı içeriğinin konsantrasyon olarak ifade edilmesi özellikle dişeti oluğu sıvısı hacminin oldukça düşük olduğu sağlıklı bölgelerde yüksek değerlerin saptanmasına neden olabilir.^{36,40} Konsantrasyon değerinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için standart hacimde dişeti oluğu sıvısı toplanması gerekmesi ve dişeti oluğu sıvısı hacminin oldukça az ve değişken olması nedeniyle dişeti oluğu sıvısı içeriğinin değerlendirilmesinde total miktarın kullanılması daha uygun olacaktır.^{1,88} Araştırmamızda dişeti oluğu sıvısı tüm örnek bölgelerinden eşit sürede toplanmış ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyeleri hem total miktar hem de konsantrasyon olarak verilmiştir.^{17,25,88,179} Fakat, sonuçlarımızın yorumunda total miktarı değerlendirmenin daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Sağlıklı bölgelerdeki dişeti dokusu ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyeleri enflamasyonlu bölgelerdeki TGF- β_1 seviyelerine oranla oldukça düşük bulunmaktadır.^{107,118,141,156,167,168} Wright ve arkadaşları²⁰⁶ deneysel gingivitis modelinde dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesini incelemişlerdir. Araştırmacılar, dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin 21 günlük plak birikimi sonunda ortaya çıkan deneysel gingivitis ile arttığını ve diş yüzeyi temizliğini takip eden 14. günde azaldığını, fakat bu seviyenin sağlıklı seviyenin üzerinde olduğunu göstermişlerdir. Buduneli ve arkadaşları¹⁷ da, dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin gingivitisli bölgelerde sağlıklı bölgelerden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Skaleric ve arkadaşları¹⁵⁶ gingivitisli ve orta şiddette periodontitisli hastalardan alınan dişeti ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinde TGF- β_1 seviyelerini inceledikleri araştırmalarında enflamasyonlu bölgelerdeki dişeti dokusu ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyelerinin sağlıklı bölgelerdeki seviyelere oranla yüksek olduğunu ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi ile cep

derinliği arasında pozitif ilişki olduğunu saptamışlardır. Araştırcılar, TGF- β_1 'in enflamasyonlu dişetindeki artışının kronik periodontitiste ortaya çıkan destrüktif enflamatuvar cevabı dzenleyebildiğini ileri sürmüşlerdir. Skaleric ve arkadaşları¹⁵⁶ TGF- β_1 'in enflamatuvar olayların başlangıcında düşük konsantrasyonlarda nötrofil, lenfosit ve monositlerin kemotaksisini stimüle ettiğini, ilerlemiş lezyonlarda ise stimulasyonun tersine işlediğini bildirmişlerdir. Bu TGF- β_1 'in enflamasyonun yayılmasını önleyip enflamatuvar reaksiyonları düzenlediğini düşündürmektedir. TGF- β_1 enflamasyonun başında proenflamatuvar etki göstererek enflamatuvar hücrelerin kemotaksisini arttırmakta, lezyonun ilerleyen evrelerinde ise antienflamatuvar ve immünsüpresif etki göstermektedir.

Hayvanlarda deneysel periodontitis modeli kullanılarak dişeti ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyeleri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Ko ve arkadaşları,⁸² domuz deneysel periodontitis modelinde dişeti TGF- β_1 seviyesinin gingival indeks ve kalkulus indeksi ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Araştırcılar, deneysel periodontitisin başlangıç evrelerinde dişeti TGF- β_1 seviyesinin deney grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu, fakat periodontitisin ilerlemesi ile birlikte dişeti TGF- β_1 seviyesinin ligatrlerin uygulanma süresiyle negatif ilişkili olarak değiştiğini saptamışlardır. Benzer olarak Skaleric ve arkadaşları,¹⁵⁶ köpeklerde dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesini 2-3 mm derinliğindeki bölgelerde 2 mm'den sığ bölgelere göre yüksek olduğunu, 3 mm'den derin bölgelerde ise dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinde belirgin bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, gingivitisten periodontitise dönüşümün hızlı olduğu hayvan deneysel periodontitis modelinin insanlardaki ileri periodontal yıkımı ne kadar yansıttığı tartışmalıdır. Bununla birlikte literatürde ileri periodontitisli hastalarda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyelerini inceleyen araştırma bulunmamaktadır. Araştırmamızda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin başlangıçta düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sağlıklı gruba yakın olması, dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin derin cepli bölgelerde

azalmış olduğunu düşündürmektedir. Rocha ve arkadaşlarının deneysel üveit modelinde oküler sıvıda hastalığın başlaması ile TGF- β_1 seviyesinin 4 kat arttığını, fakat üveitin şiddetinin artması ile TGF- β_1 seviyesinde belirgin bir azalma olduğunu bildirdiği çalışması¹⁴² bulgularımızı destekler niteliktedir. Steinsvoll ve arkadaşları¹⁶⁸ kronik enflamasyonlu dişetinde TGF- β_1 ekspresyonunun sağlıklı dokulara oranla yaklaşık 100 kat daha fazla olduğunu bildirmiş ve TGF- β_1 'in yüksek seviyesini örnek bölgelerinde hastalığın aktif fazda olmamasına bağlamıştır. Araştırmamızda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin başlangıçta düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında sağlıklı gruba yakın olması, dişeti oluğu sıvısı örneklerinin aktif hastalık bölgelerinden alınmış olabileceğini düşündürmektedir. Aktif hastalık bölgelerinde TGF- β_1 'in sentezinin azalması veya yıkımının hızlanması, bu sitokinin dişeti oluğu sıvısı seviyesinin azalmasına yol açabilir.¹⁵⁶ Ayrıca, araştırmamızdaki sağlıklı-hastalıklı TGF- β_1 seviyesi oranının, Steinsvoll ve arkadaşlarının araştırmasına paralel olmaması, dişeti dokusunda TGF- β_1 ⁺ hücrelerin TGF- β_1 salımını veya salınan TGF- β_1 'i dişeti oluğu sıvısına geçmeden inhibe eden moleküllerin bulunmasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızda cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak düşük doz doksisisiklin kullanımı sonrasında 3. ayda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi başlangıç seviyesine göre önemli ölçüde artmış ve bu seviye sağlıklı gruba göre de yüksek bulunmuştur. 6. ayda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi başlangıç seviyesine benzer seyretmiştir. Plasebo grubunda ise cerrahisiz periodontal sonrası 3. ve 6. aylarda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesi başlangıca yakın seyretmiştir. Düşük doz doksisisiklin grubunda periodontal tedavi sonrasında saptanan yüksek dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinin cerrahisiz periodontal tedavinin periodontal çevredeki mikrobiyal yoğunluğu azaltmasının yanısıra düşük doz doksisisiklin tedavisinin ilave etkisine bağlanabilir.

Araştırmamız, ileri periodontitisli hastalarda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyelerini inceleyen ilk çalışma

niteliğindedir. TGF- β_1 enflamasyonun çözülmesinde ve yara iyileşmesinin başlamasında önemli bir medyatördür.¹²¹ TGF- β_1 , fibroblast proliferasyonunu stimule ederek, ekstraselüler matriks sentezini arttırarak ve metalloproteinazların doku inhibitörlerinin üretimini arttırarak yara iyileşmesinde rol oynar.^{9,46} Wrana ve arkadaşları²⁰⁵ TGF- β_1 'in 1ng/ml konsantrasyonda dişeti fibroblastlarının matriks sentezini 1,7 kat arttırdığını bildirmiştir. TGF- β_1 ayrıca bağ dokusu matriks bileşenlerini sentezleyebilen formatif fibroblast fenotipini indükler.^{120,121} van der Zee ve arkadaşları¹⁸⁴ TGF- β 'nin fizyolojik ve kronik periodontitiste olduğu gibi patolojik durumlarda kollagen metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olduğunu bildirmişlerdir. TGF- β 'nin periodontal hastalığın remisyon veya iyileşme evrelerinde kollagen matriks yıkımını inhibe edip konak yıkım ve yapım faktörleri arasında bir dengenin kurulmasına katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.¹⁸³ Kronik periodontitiste olduğu gibi mikrobiyal etken uzaklaştırılmadığında yıkıcı ve yapıcı faktörler arasında bir denge kurulacaktır. Mikrobiyal etken uzaklaştırıldığında ise enflamasyon çözülecek ve doku tamiri tamamlanacaktır. Nitekim, araştırmamızda cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 3. ayda düşük doz doksisisiklin grubunda belirgin olmak üzere her iki grupta da dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesinde artış görülmüştür. Cerrahisiz periodontal tedavi ile mikrobiyal yoğunluk azaltılmakta ve bunun sonucunda klinik periodontal parametrelerde düzelme görülmektedir. Mikrobiyal etken cerrahisiz periodontal tedavi ile ortadan kaldırıldıktan sonra TGF- β_1 seviyesinde görülen bu artış kollagen matriksin hızlı ve etkili bir şekilde tamirine yönelik olabilir.¹³³ Periodonsiyumun iyileşmesi ve olgunlaşmasının tedaviden sonra 9-12 ay devam ettiği bildirilmiştir.^{35,128} Araştırmamızda TGF- β_1 seviyelerinin tedaviden 6 ay sonra sağlıklı gruptan yüksek olması dokularda halen devam eden iyileşmenin ve hücrel aktivitenin göstergesi olabilir.

Araştırmamızda 3. ayda düşük doz doksisisiklin grubu dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesindeki artış plasebo grubundan daha fazla ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu düşük doz doksisisiklinin TGF- β_1 seviyesini

arttırıcı etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Tetrasiklinlerin bağ dokusunda kollagen üretimini arttırdıkları bildirilmiştir.^{32,145,147} TGF- β_1 'in kollagen, fibronektin, proteoglikan, glikozaminoglikan, osteonektin ve osteopontin gibi bağ dokusu matriks bileşenlerinin sentezini sağladığı bilinmektedir.^{22,42,126,149,188,200} Doksisisiklin uygulamasıyla kollagen sentezindeki artış, doksisisiklinin TGF- β_1 seviyesini arttırıcı etkisinden kaynaklanabilir. Shlopov in-vitro bir araştırmada osteoartritik kıkırdak kondrositlerinde doksisisiklin uygulamasıyla TGF- β_3 , IL-1ra, IFN- β , TGF- β RI ve TGF- β RII mRNA seviyelerinde artış olduğunu bildirmiştir.¹⁵⁴ Sitokinlerin hücrelere biyolojik etkisinin reseptörlerinin seviyesiyle bağıntılı olduğu bilinmektedir.^{106,163} Doksisisiklinin metalloproteinazları azaltarak direkt olarak MMP aktivitesine etki ettiği saptanmıştır. Golub ve arkadaşları⁴⁹ 2 haftalık düşük doz doksisisiklin uygulamasının kollagenaz aktivitesini %60-80 oranında azalttığını bildirmişlerdir. TGF- β_1 'in de metalloproteinaz doku inhibitörlerini arttırarak indirekt, MMP'leri baskılayarak da direkt olarak kollagenaz aktivitesini baskıladığı bilinmektedir.^{39,87,120,121} İn-vitro bir çalışmada TGF- β_1 uygulaması ile osteoartritik kıkırdak kondrositlerinin MMP-1 ve MMP-8 sentezinde azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁵ Vaday ve arkadaşları TGF- β_1 'in monositlerden TNF- α uyarımı ile sentezlenen MMP-9'u inhibe ettiğini saptamışlardır.¹⁸¹ Bu bulgulardan yola çıkarak, doksisisiklinin kollagenaz aktivitesini kontrol eden TGF- β_1 gibi sitokinleri ve reseptörlerini arttırarak bağ dokusu iyileşmesi ve kollagen matriks üretimine katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Araştırmamız düşük doz doksisisiklinin TGF- β_1 üzerine etkisini araştıran ilk klinik çalışma niteliğindedir. Tetrasiklinlerin antimikrobiyal olmayan etkilerinin sadece MMP inhibisyonu ile sınırlı olmadığı, tetrasiklinlerin bağ dokusu yıkımını inhibe edici diğer mekanizmaları da harekete geçirebileceği bildirilmiştir.⁵³ Bulgularımızın ışığında düşük doz doksisisiklinin TGF- β_1 'i arttırıcı etkisinin, doksisisiklinin konak cevabını düzenleyici muhtemel mekanizmalarından biri olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisiklinin klinik parametrelere ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 seviyesine etkisinin araştırıldığı araştırmamızda řu sonuçlar elde edilmiştir:

Başlangıçta düşük doz doksisiklin grubunda 2,44 mm olan sığ ceplerin (0-3 mm) sondalanan cep derinliği ortalaması 6. ayda 2,13 mm'ye, plasebo grubunda ise 2,47 mm'den 2,23 mm'ye inmiştir. Bu bölgelerdeki sondalanan cep derinliği değişimleri her iki grupta da anlamlı bulunmamıştır. Başlangıçta düşük doz doksisiklin grubunda 4,97 mm olan orta derinlikteki (4-6 mm) ceplerin sondalanan cep derinliği ortalaması 6. ayda 3,17 mm'ye, plasebo grubunda da 4,97 mm'den 3,51 mm'ye düşmüştür. Başlangıçta düşük doz doksisiklin grubunda 7,67 mm olan derin bölgelerin (≥ 7 mm) sondalanan cep derinliği ortalaması 6. ay sonunda 4,29 mm'ye, plasebo grubunda 7,43 mm'den 4,86 mm'ye düşmüştür. Başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerin 3. ay ve 6. ay sondalanan cep derinliği ortalamaları her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düşük doz doksisiklin ve plasebo gruplarında 6 ay sonunda başlangıç sondalanan cep derinliği 0-3 mm olan bölgelerin ortalama klinik ataşman kazancı değerlerinin sırasıyla 0,14 mm ve -0,03 mm olduğu saptanmış, fakat bu değerişimlerin grup içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark taşımadığı belirlenmiştir. Başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm olan bölgelerde 6 ay sonunda ortalama klinik ataşman kazancı düşük doz doksisiklin grubunda 1,12 mm, plasebo grubunda ise 0,78 mm olarak bulunurken, başlangıç

sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerde ortalama klinik ataşman kazancı düşük doz doksisisiklin grubunda 2,15 mm, plasebo grubunda ise 1,76 mm olarak bulunmuştur. Başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerdeki klinik ataşman kazancı her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının her ikisinde de tüm ağız papil kanama ve plak indeksi değerlerinin tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve bu değerlerin 6 ay süresince korunduğu belirlenmiştir.

Dişeti oluğu sıvısı örneklemesinin yapıldığı bölgelerin klinik periodontal parametrelerinde her iki grupta da tedavi sonrası önemli düzelmeler görölmüştür. Düşük doz doksisisiklin grubunda papil kanama indeksinin 6. ayda plasebo grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmış, fakat diğer klinik periodontal parametreler bakımından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Araştırmamızda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarının başlangıçta düşük doz doksisisiklin, plasebo ve sağlıklı gruplarda benzer olduğu, bununla birlikte 3.ay dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarının düşük doz doksisisiklin grubunda hem başlangıca göre hem de sağlıklı ve plasebo gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır. 6. ayda dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarının düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında benzer olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak kronik periodontitis hastalarına ait klinik ve biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, düşük doz doksisisiklin grubunda sondalanan cep derinliğinde azalmanın daha fazla olması, daha fazla klinik ataşman kazancı elde edilmesi ve dişeti oluğu sıvısı TGF- β_1 total miktarının daha yüksek olması nedeniyle düşük doz doksisisiklin kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak kullanılabilir.

ÖZET

Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde, konak savunma mekanizmaları ile etyolojik ajanlar arasındaki etkileşimlerin önemli belirleyici faktörler olduğu ve dental plakta bulunan mikroorganizmalar ve ürünlerinin periodontal hastalıktan sorumlu primer etyolojik ajanlar olduğu bilinmektedir. Cerrahisiz periodontal tedavi ile mikroorganizmalar ve ürünlerinin diş yüzeylerinden uzaklaştırılması subgingival floranın daha az patojenik hale dönüşmesine yol açar. Ancak, cerrahisiz periodontal tedavi periodontal hastalığın konak cevabı bileşenine direkt olarak etki etmemektedir. Günümüzde, kronik periodontitisin kompleks etyolojisinden dolayı, tedavinin uzun dönemde başarılı olabilmesi için, mikrobiyal eliminasyona ek olarak periodontal doku yıkımından sorumlu konak cevabını sınırlama düşüncesi gündeme gelmiştir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılan tetrasiklinlerin konak cevabını düzenleyici etkilerinin belirlenmesiyle kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde bu antibiyotik grubunun antimikrobiyal olmayan özelliklerinden yararlanılması ilgi uyandırmıştır. Son yıllarda düşük doz doksisisiklin kronik periodontitisin cerrahisiz tedavisine ek olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Randomize, plasebo kontrollü ve paralel grup dizaynında yürütülen çalışmamızın amacı kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin klinik parametrelere ve dişeti oluşu sıvısı TGF- β_1 seviyesine etkisini araştırmaktır. Araştırmaya 26 ileri yaygın kronik

periodontitisli hasta ve 11 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastalar rastgele olarak düşük doz doksisisiklin veya plasebo gruplarına ayrılmıştır.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası hem düşük doz doksisisiklin hem de plasebo grubunda istatistiksel olarak anlamlı sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük doz doksisisiklin grubunda plasebo grubuna göre başlangıç sondalanan cep derinliği 4-6 mm ve ≥ 7 mm olan bölgelerde daha fazla sondalanan cep derinliği azalması ve klinik ataşman kazancı olduğu belirlenmiştir. Papil kanama indeksi ve plak indeksi değerlerinin her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı ve elde edilen düzelmelerin 6 ay süresince korunduğu görülmüştür. Dişeti oluşu sıvısı TGF- β_1 total miktarının başlangıçta sağlıklı, düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarında benzer olduğu ve tedavi sonrası 3. ayda düşük doz doksisisiklin grubunda hem sağlıklı kontrol hem de plasebo grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. 6. ayda düşük doz doksisisiklin ve plasebo gruplarının dişeti oluşu sıvısı TGF- β_1 total miktarlarının sağlıklı gruba benzer olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak düşük doz doksisisiklin klinik periodontal parametrelere ve dişeti oluşu sıvısı TGF- β_1 seviyesine olumlu etkisinden dolayı kronik periodontitisin cerrahisiz periodontal tedavisine ek olarak kullanılabilir. Çalışmamız cerrahisiz periodontal tedavi ve düşük doz doksisisiklin kullanımının dişeti oluşu sıvısı TGF- β_1 seviyesine etkisini inceleyen ilk araştırma niteliğindedir. Doksisisiklinin bu sitokinin seviyesine etkisi tetrasiklinlerin bağ dokusu yıkımını inhibe etmesinde olası yeni bir mekanizma olabilir. Bu etkinin hangi yoldan gerçekleştiğini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

ABSTRACT

Interactions between host response and etiological agents play a prominent role in initiation and progression of periodontal diseases. Elimination of microorganisms and their products from tooth surfaces results in less pathogenic flora. However, non-surgical periodontal therapy does not directly target the host response component of the periodontal disease. Therefore, current therapeutic strategies target both host response and microbial factors .

With the discovery of host modulatory properties of tetracyclines, the therapeutic potential of non-antimicrobial properties of this antibiotic group in chronic inflammatory diseases have been an attractive issue. Many clinical studies led to the FDA approval of subantimicrobial dose doxycycline (SDD) as an adjunct to non-surgical periodontal therapy.

In this present randomized, placebo-controlled, parallel group design study we aimed to evaluate the effect of SDD as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis on clinical periodontal parameters and gingival crevicular fluid (GCF) TGF- β_1 levels. 26 chronic periodontitis subjects and 11 healthy subjects were included in this study. After non-surgical therapy significant improvements in probing depth and clinical attachment levels were obtained in both groups. Although not significant SDD group yielded more probing depth reduction and clinical attachment gain than placebo group at sites with 4-6 mm and ≥ 7 mm probing depths initially. Papilla bleeding and plaque index scores were also improved and maintained during the study period. SDD, placebo and healthy groups had similar GCF TGF- β_1 levels at baseline. SDD group had higher

GCF TGF- β_1 levels than both healthy and placebo groups at 3rd month. At 6th month gingival crevicular fluid TGF- β_1 levels in SDD, placebo and healthy groups were found similar.

In conclusion, SDD therapy can be used as an adjunct to non-surgical therapy in chronic periodontitis for its additive effects on probing depth reduction, clinical attachment gain and GCF TGF- β_1 levels. To our knowledge this is the first study investigating GCF TGF- β_1 levels following non-surgical therapy and SDD administration. The ability of doxycycline to increase TGF- β_1 may provide another mechanism for tetracyclines to inhibit connective tissue breakdown. Further longitudinal studies addressing the the question by which pathway doxycycline increases TGF- β_1 levels will help to elucidate this proposed mechanism of action.



KAYNAKLAR

1. Adonogianaki, E., Moughal, N.A., Kinane, D.F. (1993). Lactoferrin in the gingival crevice as a marker of polymorphonuclear leukocytes in periodontal diseases, *J Clin Periodontol*, 20:26-31.
2. Anwar, H., Strap, J.L., Costerton, J.W. (1992). Establishment of aging biofilms: possible mechanisms of bacterial resistance to antibiotic therapy, *Antimicrob Agents Chemother*, 36:1347-1351
3. Ashley, R.A. (1999). Clinical trials of a matrix metalloproteinase inhibitor in human periodontal disease. SDD Clinical Research Team, *Ann N Y Acad Sci*, 30:878:335-346
4. Assoian, R.K., Fleurdelys, B.E., Stevenson, H.C., Miller, H.J., Madtes, R.K., et.al. (1987). Expression and secretion of type β transforming growth factor by activated human macrophages, *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:6020-6024
5. Assoian, R.K., Komoriya, A., Meyers, C.A., Miller, D.M., Sporn, M.B. (1983). Transforming growth factor- β in human platelets. Identification of a major storage site, purification and characterization, *J Biol Chem*, 258: 7155-7160
6. Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II: Severely advanced periodontitis, *J Clin Periodontol*, 11:63-76

7. Baker, P.J., Evans, R.T., Coburn, R.A., Genco, R.J. (1983). Tetracycline and its derivatives strongly bind to and are released from the tooth surface in active form, *J Periodontol*, 54:580-585
8. Baker, P.J., Evans, R.T., Slots, J., Genco, R.J. (1985). Susceptibility of human oral bacteria to antibiotics suitable for topical use, *J Clin Periodontol*, 12:201-208
9. Bennett, N.T., Schultz, G.S. (1993). Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing, *Am J Surg*, 166:74-81
10. Blanchette, F., Day, R., Dong, W., Laprise, M.H., Dubois, C.M. (1997). TGF beta 1 regulates gene expression of its own converting enzyme furin. *J Clin Invest*, 99:1974-1983
11. Bodinka, A., Schmidt, H., Henkel, B., Flemmig, T.F., Klaiber, B., Karch, H. (1994). Polymerase chain reaction for the identification of *Porphyromonas gingivalis* collagenase genes, *Oral Microbiol Immunol*, 9:161-165
12. Bollen, C.M.L., Mongardini, C., Papaioannou, W., Van Steengerghe, D., Quirynen, M. (1998). The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different oral niches. Clinical and microbial observations, *J Clin Periodontol*, 25:55-66
13. Bornhart, E.R. (1989). Physician's Desk Reference, 43rd edition. Oradell, NJ, Medical Economics Company, 1626-1627
14. Bouvsma, O., Payonk, G., Baron, H., Sipos, T. (1992). Low-dose doxycycline effects on clinical parameters in adult periodontitis, *J Dent Res*, 71:1119
15. Brown, L.J., Brunelle, J.A., Kingman, A. (1996). Periodontal status in the United States, 1988- 91: prevalence, extent and demographic variation, *J Dent Res*, 75: 672-683.

16. Brunsvold, M.A., Chaves, E.S., Kornman, K.S., Aufdemorte, T.B., Wood, R. (1992). Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys, *J Periodontol*, 63:825-830
17. Buduneli, N., Kütükçüler, N., Aksu, G., Atilla, G. (2001). Evaluation of transforming growth factor- β_1 level in crevicular fluid of cyclosporin A-treated patients, *J Periodontol*, 72:526-531
18. Caton, J.G. (1999). Evaluation of Periostat[®] for patient management, *Compend Contin Educ Dent*, 20:451-463
19. Caton, J.G., Ciancio, S.G., Blieden, T.M., Bradshaw, M., Crout, R.J. Hefti, A.F., Massaro, J.M., Polson, A.M., Thomas, J., Walker, C. (2000). Treatment with sub-antimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis, *J Periodontol*, 71: 521-532
20. Caton, J.G., Ciancio, S.G., Blieden, T.M., Bradshaw, M., Crout, R.J. Hefti, A.F., Massaro, J.M., Polson, A.M., Thomas, J., Walker, C. (2001). Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects, *J Clin Periodontol*, 28:782-789
21. Chantry, D., Turner, M., Abney, E., Feldmann, M. (1989). Modulation of cytokine production by transforming growth factor- β , *J Immunol*, 142: 4295-4300
22. Chen, J.K., Hoshi, H., McKeehan, W.L. (1987). Transforming growth factor type β specifically stimulates synthesis of proteoglycan in human adult arterial smooth muscle cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:5287-5291
23. Chen, R.H., Ebner, R., Derynck, R. (1993). Inactivation of the type II receptor reveals two receptor pathways for diverse TGF- β activities, *Science*, 260:536-539

24. Chen, X., Wolff, L., Aeppli, D., Guo, Z., Luan, W-M., Baelum, V., Fejeskov, O. (2001). Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study, *J Clin Periodontol*, 28: 331-339
25. Chung, R.M., Grbic, J.T., Lamster, I.B. (1997). Interleukin-8 and β -glucuronidase in gingival crevicular fluid, *J Clin Periodontol*, 24:146-152.
26. Ciancio, S., Ashley, R. (1998). Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis, *Adv Dent Res*, 12:27-31
27. Ciancio, S.G., Mather, M.L., McMullen, J.A. (1980). An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease, *J Periodontol*, 51:530-534
28. Ciancio, S.G., Slots, J., Reynolds, H.S., Zambon, J.J., McKenna, J.D. (1982) The effect of short term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora, *J Periodontol*, 53:567-561
29. Clarke, N.G., Hirsch, N.S. (1995). Personal risk factors for generalized periodontitis, *J Clin Periodontol*, 22:136145
30. Cobb, C. (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing, *J Clin Periodontol*, 29 (Suppl 2): 6-16
31. Cobb, C.M. (1996). Non-surgical pocket therapy: Mechanical, *Ann Periodontol*, 1: 443-490
32. Craig, R.A., Yu, Z., Xu, L., Baria, R., Ramamurthy, N., Bland, J. et.al. (1998). A chemically modified tetracycline inhibits streptozotocin-induced diabetic depression of skin collagen synthesis and steady-state type I procollagen mRNA, *Biochim Biophys Acta*, 1402:250-260

33. Cross, D., Cambier, J.C. (1990). Transforming growth factor β_1 has differential effects on B cell proliferation and activation antigen expression, *J Immunol*, 144:432-439
34. Crout, R.J., Lee, H.M., Schroeder, K., Crout, H., Ramamurthy, N.S., Wiener, M., Golub, L.M. (1996) The "cyclic" regimen of low-dose doxycycline for adult periodontitis: A preliminary study, *J Periodontol*, 67:506-514
35. Cugini, M.A., Haffajee, A.D, Smith, C., Kent, R.L. Jr., Socransky, S.S. (2000). The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results, *J Clin Periodontol*, 27:30-36
36. Curtis, M.A., Griffiths, G.S., Price, S.J., Coulthurst, S.K., Johnson, N.W. (1988). The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation, *J Clin Periodontol*, 15: 628-632.
37. Ding, A., Nathan, C.F., Graycar, J., Derynck, R., Stuehr, D.L., Scrimal, S. (1990). Macrophage deactivating factor and TGF- β_1 , β_2 and β_3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN- γ , *J Immunol*, 145:940-945
38. Drisko, C.H. (2001). Nonsurgical periodontal therapy, *Periodontol 2000*, 25:77-88
39. Edwards, D.R., Murphy, G., Reynolds, J.J., Whitham, S.E., Docherty, A.J., Angel, P., et.al. (1987). Transforming growth factor beta, *J Bone Miner Res*, 6:1899-1904
40. Emingil, G., Çoker, I., Atilla, G., Hüseyinov, A. (2000). Levels of leukotriene B₄ and platelet activating factor in gingival crevicular fluid in renal transplant patients receiving cyclosporine-A, *J Periodontol*, 71:50-57.

41. Fiehn, N.E., Westergaard, J. (1990). Doxycycline-resistant bacteria in periodontally-diseased individuals after systemic doxycycline therapy and in healthy individuals, *Oral Microbiol Immunol*, 5:219-222
42. Fine, A., Goldstein, R.H. (1987). The effect of transforming growth factor- β on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts, *J Biol Chem*, 262:3897-3902
43. Flemmig, T.F. (1999). Periodontitis, *Ann Periodontol*, 4(1):32-38
44. Frandsen, E.V., Reinholdt, J., Kjeldsen, M., Kilian, M. (1995). In vivo cleavage of immunoglobulin A₁ by immunoglobulin A₁ proteases from *Prevotella* and *Capnocytophaga* species, *Oral Microbiol Immunol*, 10: 291-296
45. Gamble, J.R., Vadas, M.A. (1991). Endothelial cell adhesiveness for human T-lymphocytes is inhibited by transforming growth factor- β , *J Immunol*, 146:1149-1154
46. Gartner, M.H., Benson, J.D., Caldwell, M.D. (1992). Time course of TGF-beta 1 and 2 expression in the healing wound, *Proceedings of the Wound Healing Society*, 2:3
47. Genco, R.J. (1981). Antibiotics in the treatment of human periodontal diseases, *J Periodontol*, 52:545-558
48. Genco, R.J., Goldman, H.M., Cohen, D.W., ed (1990). Contemporary periodontics, CV, Mosby Co, St. Louis, 184-193
49. Golub, L.M., Ciancio, S., Ramamurthy, N.S., Leung, M., McNamara, T.F. (1990). Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans, *J Periodontal Res*, 25:321-330

50. Golub, L.M., Goodson, J.M., Lee, H.M., Vida, A.M., McNamara, T.F., Ramamurthy, N.S. (1985). Locally and low-dose systemically-administered tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: potential new approaches in the treatment of periodontal disease, *J Periodontol*, 56 (spec. issue):93–97
51. Golub, L.M., Lee, H.M., Greenwald, R.A., Ryan, M.E., Sorsa, T., Salo, T., Giannobile, W.V. (1997). A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis, *Inflamm Res*, 46:310–319
52. Golub, L.M., Lee, H.M., Lehrer, G., Nemiroff, A., McNamara, T.F., Kaplan, R., Ramamurthy, N.S. (1983). Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and proposed new mechanisms of action, *J Periodontal Res*, 18:516-526
53. Golub, L.M., Lee, H.M., Ryan, M.E., Giannobile, W.V., Payne, J., Sorsa, T. (1998). Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms, *Adv Dent Res*, 12:12-26
54. Golub, L.M., McNamara, T.F., D'Angelo, G., Greenwald, R.A., Ramamurthy, N.S. (1987). A non-antibacterial chemically modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity, *J Dent Res*, 66: 1310-1314
55. Golub, L.M., McNamara, T.H., Ryan, M.E., Kohut, B., Blieden, T., Payonk, G., Sipsos, T., Baron, H.J. (2001). Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis, *J Clin Periodontol*, 28:146-156
56. Golub, L.M., Ramamurthy, N.S., McNamara, T.F. (1991). Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs, *Crit Rev Oral Biol Med*, 2: 297–322

57. Golub, L.M., Suomalainen, K., Sorsa, T. (1992). Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues, *Curr Opin Dent*, 2: 80-90
58. Golub, L.M., Wolff, M., Lee, H.M., McNamara, T.F., Ramamurthy, N.S., Zambon, J., Ciancio, S. (1985) Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources, *J Periodontal Res*, 20:12-23.
59. Golub, L.M., Wolff, M., Roberts, S., Lee, H., Leung, M., Payonk, G. (1994). Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes, *J Am Dent Assoc*, 125:163171
60. Gordon, J.M., Walker, C.B. (1993) Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease, *J Periodontol*, 64:760-771
61. Gordon, J.M., Walker, C.B., Murphy, J.C., Goodson, J.M., Socransky, S.S. (1981). Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part 1. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses, *J Periodontol*, 52:609-612
62. Greenstein, G. (1992). Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: A review, *J Periodontol*, 63:118-130
63. Greenstein, G., Lamster, I.B. (2001). Efficacy of subantimicrobial dosing with doxycycline. Point/counterpoint, *J Am Dent Assoc*, 132:457-466
64. Greenwald, R., Moak, S., Ramamurthy, N., Golub, L. (1992). Tetracyclines suppress metalloproteinase activity in adjuvant arthritis, and in combination with flurbiprofen, ameliorate bone damage, *J Rheum*, 19:927-938
65. Griffiths, G.S., Wilton, J.M.A., Curtis, M.A., et al. (1988). Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases, *J Clin Periodontol*, 13:403-410

66. 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
67. Hancock, E.B., Newll, D.H. (1994). Antimicrobials in periodontal practice, *Dent Clin of North Am*, 38:719-731
68. Hattersley, G., Chambers, T.J. (1991). Effects of transforming growth factor beta 1 on the regulation of osteoclastic development and function, *J Bone Miner Res*, 6:165-172
69. Hefti, A. (1993). Aspects of cell biology of the normal periodontium, *Periodontol 2000*, 3:64-75
70. Hinton, N.A. (1970). The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora, *Curr Therapeutic Res*, 12:341-352
71. Howell, T.H. (1993). Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents, *J Periodontol*, 64:828-833
72. Hughes, T.P., Caffesse, R.G. (1978). Gingival changes following scaling and root planing and oral hygiene . A biometric evaluation, *J Periodontol*, 49:245-252
73. Hugoson, A., Laurell, L. (2000). A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population, *J Clin Periodontol*, 27: 665-674.
74. Hung, H-C., Douglass, C.W. (2002). Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss, *J Clin Periodontol*, 29:975-986
75. Ingman, T., Sorsa, T., Suomalainen, K., Halinen, S., Otso, L., Lauhio, A., Saari H., Konttinen, Y., Golub, L.M. (1993). Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases: a review article, *J Periodontol*, 64 82–88.

76. Jeffcoat, M.K. (2002). What is clinical significance?, *J Clin Periodontol*, 29(Suppl 2):30-32
77. Jeffcoat, M.K., Reddy, M.S., Haigh, S., et al. (1995). A Comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of the bone loss in adult periodontitis, *J Periodontol*, 66:329-338
78. Kehrl, J.H., Wakefield, L.M., Roberts, A.B., Jakowlew, S., Alvarez-Mon, M., Derynck, R., Sporn, M.B., Fauci, A.S. (1986). Production of transforming growth factor- β by human T-lymphocytes and its potential role in the regulation of T-cell growth, *J Exp Med*, 163:1037-1050
79. Killoy, W.J. (1998). The use of locally-delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results, *J Clin Periodontol*, 25:953-958
80. Kinane, D.F. (1992). Metalloproteinases in the pathogenesis of periodontal diseases, *Curr Opin Dent*, 2:25-32
81. Kinane, D.F., Lindhe, J. (1998). Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Pathogenesis of periodontitis, 189-225.
82. Ko, W.L., Wang, J.C., Chen, C.C., Wu, Y.M., Tsai, C.C. (1999). TGF-beta 1 in the experimentally induced inflammatory periodontal tissues in miniature swines, *Kaohsiung J Med Sci*, 15(6):315-321
83. Kornman, K.S. (1999). Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease, *Clin Infect Dis*, 28:520-526
84. Kornman, K.S., Karl, E.H. (1982). The effect of long-term, low dose tetracycline therapy on the subgingival microflora in refractory adult periodontitis, *J Periodontol*, 53:604-610
85. Kovacs, E.J. (1991). Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue, *Immunol Today*, 12:17-23

86. Kucers, A., Bennett, N. McK. (1977). *The Use of Antibiotics: A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*, 2nd edition, London, William Heinemann Medical Books, 381-416
87. Laiho, M., Keski-Oja, J. (1989). Growth factors in the regulation of pericellular proteolysis: a review, *Cancer Res*, 49:2533-2553
88. Lamster IB, Oshrain RL, Gordon JM. (1986). Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: Considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*, 13:799-804
89. Lamster, I.B., Karabin, S.D. (1992). Periodontal disease activity, *Curr Opin Dent*, 2:39-52
90. Lantz, M.S., Ray, T., Krischnasami, S., Pearson, DE. (1987). Subinhibitory concentration of tetracycline alter fibrinogen binding by *Bacteroides intermedius*. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1915-1918
91. Larjava ,H., Haapasalmi, K., Salo, T., Wiebe, C., Uitto, V.J. (1996). Keratinocyte integrins in wound healing and chronic inflammation of the human periodontium, *Oral Dis*, 2:77-86
92. LeFort, S.M. (1993). The statistical versus clinical significance debate, *Image J Nurs Sch*, 25(1):57-62
93. 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(A)
94. Lindhe, J., Hellden, L. (1972). Neutrophilic chemotactic activity elaborated by dental plaque, *J Periodontal Res*, 7:297-303
95. Lindhe, J., Liljenberg, B., Adielsson, B. (1983). Effect of long term tetracycline on human periodontal disease, *J Clin Periodontol*, 10:590-601

96. Lindhe, J., Ranney, R., Lamster, I.B., Charles, A., Chung, C., Flemmig, T., Kinane, D., Listgarten, M., Loe, H., Schoor, R., Seymour, G., Somerman, M. (1999). Consensus report: Chronic periodontitis, *Ann Periodontol*, 4(1):38
97. Listgarten, M.A. (1986). A perspective on periodontal diagnosis, *J Clin Periodontol*, 13:175-181
98. Listgarten, M.A. (1986). Pathogenesis of periodontitis, *J Clin Periodontol*, 13:418-425(A)
99. Loesche, W.J. (1999). The antimicrobial treatment of periodontal disease: Changing the treatment paradigm, *Crit Rev Oral Biol Med*, 10:245-275
100. Loesche, W.J., Grossman, N., Giordano, J. (1993). Metronidazole in periodontitis (IV): the effect of patient compliance on treatment parameters, *J Clin Periodontol*, 20(2):96-104
101. Lotz, M., Kekow, J., Carson, D.A. (1990). Transforming growth factor- β and cellular immun response in synovial fluid, *J Immunol*, 144:4189-4194
102. Loe, H., Anerud, A., Boysen, H., Mortrison, 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- 440
103. Lucas, C., Bald, L.N., Fendly, B.M., Mora-Worms, M., Figari, I.S., Patzer, E.J., Palladino, M.A. (1990) The autocrine production of transforming growth factor- β_1 during lymphocyte activation, *J Immunol*, 145:1415-1422
104. Mackler, B.F., Frostad, K.B., Robertson, P.B., Levy, B. (1977). Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease, *J Periodontal Res*, 12:37-45
105. Marek, A., Brodzicki, J., Liberek, A., Korzon, M. (2002). TGF- β (transforming growth factor- β) in chronic inflammatory conditions- a new diagnostic and prognostic marker ?, *Med Sci Monit*, 8(7):RA145-151

106. Martel-Pelletier, J., McCollum, R., DiBattista, J. et.al. (1992). The interleukin-1 receptor in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. Identification as the type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function, *Arthritis Rheum*, 35:530-540
107. McCartney-Francis, N.L., Wahl, S.M. (1994). Transforming growth factor beta: a matter of life and death, *J Leukoc Biol*, 55:401-409
108. McCulloch, C.A.G, Birek, P., Overall, C., Aitken, S., Lee, W., Kulkarni, G. (1990). Randomized controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: Antimicrobial activity and collagenase inhibition, *J Clin Periodontol*, 17:616-622
109. Mombelli, A., Lehmann, B., Tonetti, M, Lang, N.P. (1997). Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions, *J Clin Periodontol*, 24:470-477
110. Murphy, G., Docherty, A.J.P., Hembry, R.M., et.al. (1991a). Metalloproteinases and tissue damage, *Br J Rheumatol*, 30(suppl 1):25-31
111. Musso, T., Espinoza-Delgado, I., Pulkki, K., Gusella, G.L., Longo, D.L., Varesio, L. (1990). Transforming growth factor β downregulates interleukin-1 (IL-1)-induced IL-6 production by human monocytes, *Blood*, 76:2466-2469
112. Newman, M.G., Kornman, K.S., Doherty, F.M. (1994) A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients. Clinical results, *J Periodontol*, 65:685-691
113. Novak, M.J., Johns, L.P., Miller, R.C., Bradshaw, M.H. (2002). Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis, *J Periodontol*, 73:762-769

114. Novak, M.J., Stamatelkys, C., Adair, S.M. (1991). Resolution of early lesions of juvenile periodontitis with tetracycline therapy alone, *J Periodontol*, 62:628-633
115. O'Connor, B.C., Newman, H.N., Wilson, M. (1990). Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline, *J Periodontol*, 61:228-233
116. Ogawa, T., Shimauchi, H., Hamada, S. (1989). Mucosal and systemic immun responses in Balb/c mice to bacteroides gingivalis fimbriae administered orally, *Infect Immun*, 57:3466-3471
117. Okada, H., Kida, T., Yamagami, H. (1983). Identification and distribution of immunocompetent cells in inflamed gingiva of human chronic periodontitis, *Infect Immun*, 41:365-374
118. Okada, H., Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease, *Crit Rev Oral Biol Med*, 9(3):248-266
119. Olsvik, B., Tenover, F.C. (1993). Tetracycline-resistance in periodontal pathogens, *Clin Infect Dis*, 16 (Suppl. 4):S510-S513
120. Overall, C.M., Wrana, J.L., Sodek, J. (1989). Independent regulation of collagenase 72-kDa progelatinase and metalloproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor- β , *J Biol Chem*, 264:1860-1869
121. Overall, C.M., Wrana, J.L., Sodek, J. (1991). Induction of formative and resorptive cellular phenotypes in human gingival fibroblasts by TGF- β_1 and concanavalin A: regulation of matrix metalloproteinases and TIMP, *J Periodontal Res*, 26:279-282
122. Page, R. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease, *J Periodontal Res*, 26:230-242
123. Page, R.C., Schroeder, H.E. (1976). Pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease. A summary of current work, *Lab Invest*, 33:235-249

124. Pascale, D., Gordon, J., Lamster, I., Mann, P., Seiger, M., Arndt, W. (1986). Concentration of doxycycline in human gingival fluid. *J Clin Periodontol*, 13:841-844
125. Peros, W.J., Etherden, I., Gibbons, R.J., Skobe, Z. (1985). Alteration of fibriation and cell hydrophobicity by sublethal concentration of tetracycline, *J Periodontal Res*, 20:24-30
126. Pfeilschifter, J., Oeschner, M., Naumann, A., Gronwald, R.G., Minne, H.W., Ziegler, R. (1990). Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors. A comparison between insulin-like growth factor-I, platelet derived growth factor and transforming growth factor- β , *Endocrinology*, 127:69-75
127. Pihlström, B.L., McRugh, R.B., Oliphant, T.H., Ortiz-Campos, C. (1983). Comparison of surgical and non-surgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 and 1/2 years, *J Clin Periodontol*, 10:524-541
128. Preshaw, P.M., Lauffart, B., Zak, E., Jeffcoat, M.K., Barton, I., Heasman, P.A. (1999). Progression and treatment of chronic adult periodontitis, *J Periodontol*, 70:1209-1220
129. Proye, M., Caton, J., Polson, A. (1982). Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces, *J Periodontol*, 53: 296-301
130. Quigley, G.A., Hein, J.W. (1962). Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing, *JADA*, 65: 26-31.
131. Quirynen, M., Mongardini, C., De Soete, M., et al. (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 Clin Periodontol*, 27:578-589

132. Ranney, R.R. (1993). Classification of periodontal diseases, *Periodontol* 2000, 2:13-25
133. Ravanti, L., Hakkinen, L., Larjava, H., Saarialho-Kere, U., Foschi, M. (1999). Transforming growth factor- β induces collagenase-3 expression by human gingival fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase, *J Biol Chem*, 274:37292-37300
134. Reddy, M.S., Palcanis, K.G., Barnett, M.L., Haigh, S., Charles, C.H., Jeffcoat, M.K. (1993). Efficacy of sodium melofenamate sodium (Melomen[®]) in the treatment of rapidly progressing periodontitis, *J Clin Periodontol*, 20:635-640
135. Reddy, M.S., Weatherford, T.W. III, Smith, C.A., West, B.D., Jeffcoat, M.K., Jacks, T.M. (1995). Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs, *J Periodontol*, 66:211-217
136. Reynolds, J.J. (1996). Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation, *Oral Dis*, 2:70-76
137. Rifkin, B.R., Vernillo, A.T., Golub, L.M. (1993). Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically modified analogs, *J Periodontol*, 64(8 Suppl):819-827
138. Roberts, A.B., Anzano, M.A., Meyers, C.A., Wideman, J., Blacher, R., et al. (1983). Purification and properties of a type β transforming growth factor from bovine kidney, *Biochemistry*, 22:5692-5698
139. Roberts, A.B., Anzano, M.A., Lamb, L.C., Smith, J.M., Sporn, M.B. (1981). New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor: Isolation from non-neoplastic tissues, *Proc Natl Acad Sci USA*, 78:5339-5343

140. Roberts, A.B., Sporn, M.B. (1990). The transforming growth factor β s, *Hand Exp Pharm*, 95:419-458
141. Roberts, F.A., McCaffery, K.A., Michalek, S.M. (1997). Profile of cytokine mRNA expression in chronic adult periodontitis, *J Dent Res*, 76(12): 1833-1839
142. Rocha, G., Baines, M.G., Deschenes, J., Duclos, A.J., Anteck, E. (1993). Transforming growth factor- β levels in aqueous humor during experimentally induced uveitis, *Ocular Immunol Inflamm*, 1:343-354
143. Ruegamer, J.J., Ho, S.N., Augustine, J.A., Schlager, J.W., Bell, M.P., McKean, D.J., Abraham, R.T. (1990). Regulatory effects of transforming growth factor- β on IL-2 and IL-4 dependent T-cell-cycle progression, *J Immunol*, 144:1767-1776
144. Ryan, M., Ramamurthy, S., Golub, L. (1996). Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment, *Curr Op Periodontol*, 3: 85-96
145. Sasaki, T., Ramamurthy, N.S., Golub, L.M. (1992). Tetracycline administration increases collagen synthesis in osteoblasts of diabetic rats: a quantitative autoradiograph study, *Calcif Tissue Int*, 50:411- 419
146. Saxer, U.P., Mühlemann, H.R. (1975). Motivation and education, *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 85, 905-919.
147. Schneir, M., Ramamurthy, N.S., Golub, L.M. (1990). Minocycline treatment of diabetic rats increases skin collagen production and mass, *Matrix*, 10:112-123
148. Schroeder, K., Ramamurthy, N.S., Tofil, P., Smith, R., Lee, H.M., Golub, L.M. (1992). Low-dose doxycycline prevents attachment loss in adult periodontitis (abstract), *J Dent Res*, 71 (Spec. Issue).IADR 1936A

149. Schweigerer, L., Ferrara, N., Haaparanta, T., Neufeld, G., Gospodarowicz, D. (1988). Basic fibroblast growth factor: expression in cultured cells derived from corneal endothelium and lens epithelium, *Exp Eye Res*, 46: 71-80
150. Seymour, G.J. (1987). Possible mechanisms involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease, *J Dent Res*, 66:2-9
151. Seymour, R.A., Heasman, P.A. (1997). Pharmacological control of periodontal disease (II). Antimicrobial agents, *J Dent*, 24:237-248
152. Shah, M., Foreman, D.M., Ferguson, M.W. (1995). Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring, *J Cell Sci*, 108:985-1002
153. Sharma, K., Ziyadeh, F.N. (1995). Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor beta as a key mediator, *Diabetes*, 44:1139-1146
154. Shlopov, B.V., Stuart, J.M., Gumanovskaya, M.L., Hasty, K.A. (2001). Regulation of cartilage collagenase by doxycycline, *J Rheumatol*, 28: 835-842
155. Shlopov, B.V., Smith Jr, G.N., Cole, A.A., Hasty, K.A. (1999). Differential patterns of response to doxycycline and transforming growth factor β_1 in the down-regulation of collagenases in osteoarthritic and normal human chondrocytes, *Arthritis Rheum*, 42:719-727
156. Skaleric, U., Kramar, B., Petelin, M., Pavlica, Z., Wahl, S.M. (1997). Changes in TGF- β_1 levels in gingiva, crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs, *Eur J Oral Sci*, 105:136-142
157. Slots, J. (1979). Subgingival microflora and periodontal disease, *J Clin Periodontol*, 6:351-382

158. Slots, J., Mashimo, P., Levine, M.J., Gengo, R.J. (1979). Periodontal therapy in humans. I: Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing and of adjunctive tetracycline therapy, *J Periodontol*, 50:495-509
159. Slots, J., Rams, T.E. (1990). Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages, *J Clin Periodontol*, 17:479-493
160. Slots, J., Ting, M. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment, *Periodontol 2000*, 20:82-121
161. Slots, J., Van Winkelhoff, A.J. (1993). Antimicrobial therapy in periodontics, *J Calif Dent Assoc*, 21:51-56
162. Smith, G.N., Mickler, E.A., Hasty, K.A., Brandt, K.D. (1996). Inhibition by doxycycline of a truncated form of recombinant MMP-13, *Arthritis Rheum*, 36(suppl. 9), S226
163. Smith, R.J., Justen, J.M., Sam, L.M., et.al. (1991). Platelet-derived growth factor potentiates cellular responses of articular chondrocytes to interleukin-1, *Arthritis Rheum*, 34:697-706
164. Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (1993). Effect of therapy on periodontal infections, *J Periodontol*, 64:754-759
165. Somermann, M.J., Foster, R.A., Vorsteg, G.M., Progebin, K., Wynn, R.L. (1988). Effects of minocycline on fibroblast attachment and spreading, *J Periodontal Res*, 23:154-159
166. Sporn, M.B., Roberts, A.B. (1993). A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing, *J Clin Invest*, 92:2565-2566
167. Steinsvoll, S., Halstensen, T.S., Schenck, K. (1997). TGF-beta 1-containing cells from patients with periodontitis, *J Dent Res*, 76(5):1139-1139

168. Steinsvoll, S., Halstensen, T.S., Schenck, K. (1999). Extensive expression of TGF- β_1 in chronically-inflamed periodontal tissue, *J Clin Periodontol*, 26:366-373
169. Sutter, V.L., Jones, J.M., Ghoniem, A.T. (1983). Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease, *Antimicrob Agents Chemother*, 23:483-486
170. Taketazu, F., Kato, M., Gobl, A., Ichijo, H., ten Dijke, P., Itoh, J., et.al. (1994). Enhanced expression of transforming growth factor-beta type II receptor in the synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis, *Lab Invest*, 70:620-630
171. The American Academy of Periodontology. (1996). The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration, *J Periodontol*, 67:545-553
172. The American Academy of Periodontology. (1997). Treatment of gingivitis and periodontitis (position paper), *J Periodontol*, 68:1246-1253
173. The American Academy of Periodontology. (2000). Parameter on periodontal maintenance, *J Periodontol*, 71;5(Suppl): 849-850
174. The American Academy of Periodontology. (2000). Sonic and ultrasonic scaling in periodontics (position paper), *J Periodontol*, 71:1792-1801
175. Thomas, J., Metheny, R., Karakiozis, J., Wetzel, J., Crout, R. (1998). Long-term sub-antimicrobial doxycycline (Periostat) as adjunctive management in adult periodontitis: I. Effects on subgingival bacterial population dynamics, *Adv Dent Res*, 12:32-39 A
176. Thomas, J., Walker, C., Bradshaw, M. (2000). Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility, *J Periodontol*, 71:1472-1483

177. Thomas, J., Walker, C., Crout, R., Metheny, R., Karakiozis, J., Wetzel, J., Powala, C., Bradshaw, M. (1998). Effect of sub-antimicrobial dose doxycycline on periodontal microbial resistance, *J Dent Res*, 77 (spec. issue), 795 B
178. Torre-Amione, G., Beauchamp, R.D., Koeppen, H., Park, B.H., Schreiber, H., Moses, H.L., Rowley, D.A. (1990). A highly immunogenic tumour transfected with a murine transforming growth factor type β_1 cDNA escapes immune surveillance, *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:1486-1490
179. Tsai, C.C., Ho, Y.P., Chen, C.C. (1995). Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis, *J Periodontol*, 66:852-859.
180. Turner, M., Chantry, D., Katsikis, P., Berger, A., Brennan, F.M., Feldmann, M. (1991). Induction of the interleukin-1 receptor antagonist protein by transforming growth factor- β , *Eur J Immunol*, 21:1635-1639
181. Vaday, G.G, Schor, H., Rahat, M.A., Lahat, N., Lider, O. (2001). Transforming growth factor-beta suppresses tumor necrosis factor alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in monocytes, *J Leukoc Biol*, 69(4):613-621
182. van der Velden, U., Winkel, E.G., Abbas, F. (1985). Bleeding / plaque ratio. A possible prognostic indicator for periodontal breakdown, *J Clin Periodontol*, 12: 861-866.
183. van der Zee, E., Everts, V., Beertsen, W. (1997). Cytokines modulate routes of collagen breakdown. Review with special emphasis on mechanisms of collagen degradation in the periodontium and the burst hypothesis of periodontal disease progression, *J Clin Periodontol*, 24:297-305
184. van der Zee, E., Everts, V., Hoeben, K., Beertsen, W. (1995). Cytokines modulate phagocytosis and intracellular digestion of collagen fibrils by fibroblasts in rabbit periosteal explants, *J Cell Sci*, 108:3307-3315

185. van Dyke, T.E., Lester, M.A., Shapira, L. (1993). The role of host response in periodontal disease progression: Implications for future treatment strategies, *J Periodontol*, 64:792-806
186. van Vlassealer, P., Punnonen, J., de Vries, J. (1992). Transforming growth factor- β directs Iga switching in human B cells, *J Immunol*, 148:2063-2067
187. van Winkelhoff, A.J., Rams, T.E., Slots, J. (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics, *Periodontol 2000*, 10:45-78
188. Varga, J., Rosenbloom, J., Jimenez, S.A. (1987). Transforming growth factor- β (TGF- β) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts, *Biochem J*, 247:597-604
189. Wahl, S. (1992). TGF- β in inflammation. A cause and a cure, *J Clin Immunol*, 12:1-14
190. Wahl, S.M., Allen, J.B., Welch, G.R., Wong, H.L. (1992). Transforming growth factor- β in synovial fluids modulates Fc γ RIII (CD 16) expression on mononuclear phagocytes, *J Immunol*, 148:485-490 A
191. Wahl, S.M., Costa, G.L., Mizel, D.E., Allen, J.B., Skaleric, U., Mangan, D.F. (1993). Role of transforming growth factor beta in pathophysiology of chronic inflammation, *J Periodontol*, 64:450-455
192. Wahl, S.M., Wong, H., Mc Cartney-Franchis, N. (1989). Role of growth factors in inflammation and repair, *J Cell Biochem*, 40:193-199
193. Walker, C., Hefti, A., Thomas, J., Nango, S., Lennon, J., Wetzels, J., Powala, C. (1998). Effect of sub-antimicrobial dose doxycycline on periodontal flora, *J Dent Res*, 77 (spec. issue),795
194. Walker, C., Karpinia, K. (2002). Rationale for use of antibiotics in periodontics, *J Periodontol*, 73:1188-1196

195. Walker, C., Nango, S., Lennon, J., Yu, C., Preshaw, P., Hefti, A., Novak, J., Powala, J. (2000). Effect of sub-antimicrobial dose doxycycline (SDD) intestinal and vaginal flora, *J Dent Res*, 79 (spec. issue), IADR abstr. no. 3718,608
196. Walker, C.B. (1996). The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora, *Periodontol 2000*, 10:79-88
197. Walker, C.B., Gordon, J.M., McQuilkin, S.J., Niebloom, T.A., Socransky, S.S. (1981). Tetracycline: Levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria, *J Periodontol*, 52:613-616
198. Walker, C.B., Gordon, J.M., Socransky, S.S. (1983). Antibiotic susceptibility testing on subgingival plaque samples, *J Clin Periodontol*, 10:422-432
199. Walker, C.B., Pappas, J.D., Tyler, K.Z., Cohen, S., Gordon, J.M. (1985). Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria. In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents, *J Periodontol*, 56(suppl.):67-74
200. Westergren-Thorsson, G., Sarnstrand, B., Fransson, L.A., Malmström, A. (1990). TGF- β enhances the the production of hyaluronan in human lung but not in skin fibroblasts, *Exp Cell Res*, 186:192-195
201. Williams, R.C. (1990). Periodontal disease, *N Engl J Med*, 322:373-376
202. Williams, R.C. (1999). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for altering periodontal bone loss, *J Dent Res*, 78:638-642
203. Wilson, T.G.Jr. (1996). Compliance and its role in periodontal therapy, *Periodontol 2000*, 12:16-23
204. Wilson, T.G.Jr. (1996). Supportive periodontal treatment introduction-definition, extent of need, therapeutic objectives, frequency and efficacy, *Periodontol 2000*, 12:11-15 A

205. Wrana, J.L., Sodek, J., Ber, R.L., Bellows, C.G. (1986). The effects of platelet-derived transforming growth factor beta on normal human diploid gingival fibroblasts, *Eur J Biochem*, 159(1):69-76
206. Wright, H.J., Chapple, I.L.C., Matthews, J.B. (2003). Levels of TGF- β_1 in gingival crevicular fluid during a 21-day experimental model of gingivitis, *Oral Dis*, 9:88-94



ÖZGEÇMİŞ

1975 yılı Marmaris doğumluyum. İlköğrenimimi Marmaris Atatürk İlkokulu'nda 1986'da, ortaokul ve lise öğrenimimi Salihli Sekine Evren Anadolu Lisesi'nde 1993 yılında tamamladım. Aynı yıl öğrenime başladığım Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 1998'de dönem 1.'si olarak mezun oldum. 1999 yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. 1999 Aralık ayında atandığım Sağlık Bilimleri Enstitüsü tahsisili araştırma görevlisi kadrosunda 2003 yılına kadar bulundum. 2004 yılında atandığım Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi kadrosunda çalışmaya devam etmekteyim.