

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONTROLLU SALIM YAPAN
KLOORHEKSİDİN ÇİPİN ERİŞKİN PERİODONTİTİS
TEDAVİSİNDEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Periodontoloji (Dişhekimliği) Programı

DOKTORA TEZİ

Dişhekimi Nezih AZMAK

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gül ATILLA

İZMİR – 2000

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONTROLLU SALIM YAPAN
KLOORHEKSİDİN ÇİPİN ERİŞKİN PERİODONTİTİS
TEDAVİSİNDEKİ ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Periodontoloji (Dişhekimliği) Programı

DOKTORA TEZİ

Dişhekimi Nezih AZMAK

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gül ATILLA

İZMİR – 2000

ÖNSÖZ

Bu araştırmanın planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Gül Atilla'ya, mikrobiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesine olanak sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Altınay Bilgiç'e, tüm mikrobiyolojik çalışmaları yürüten Sayın Doç. Dr. Alper Tünger'e, istatistiksel değerlendirmeleri yapan Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nden Sayın Uzman Timur Köse'ye, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü Biyometri-Genetik Anabilim Dalı'ndan Yard.Doç. Dr. Hülya Atıl ve Ar. Gör. Çiğdem Yakupoğlu'na, biyokimyasal enzim analizlerini gerçekleştiren Helsinki Üniversitesi Periodontoloji Bölümünden Prof. Dr. Timo Sorsa'ya ve doktora eğitimimde büyük emeği geçen Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada kullanılan Periochip'i ücretsiz olarak sağlayan Eczacıbaşı Procter & Gamble'a teşekkürü borç bilirim.

Dt. Nezih AZMAK

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7

BÖLÜM II

GEREÇ VE YÖNTEM	27
-----------------	----

BÖLÜM III

BULGULAR	38
----------------	----

BÖLÜM IV

TARTIŞMA	49
SONUÇ	62
ÖZET	64
SUMMARY	67
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	88

GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontal hastalıkların enfeksiyöz karakterde olduğu ve etiolojisinde primer olarak mikrobiyal dental plağın rol oynadığı çok önceden beri bilinmektedir.^{54,87,135,149} Supragingival plak birikimini takiben kaçınılmaz olarak gingivitis oluşmakta, bazı gingivitis lezyonları ise ilerleyerek periodontitise dönüşmektedir.^{78,87}

Dişeti kenarında supragingival mikrobiyal plağın uzun süre bulunması, subgingival mikroflorada kalitatif ve kantitatif değişikliklere yol açmakta, bu da periodontal yıkımı oluşturmaktadır.⁸¹ Periodontitisteki periodontal cep, bakteri birikimi için uygun bir anatomik bölge oluşturur. Cep derinliği arttıkça, hastanın subgingival bakteri plağını ağız hijyeni araçları ile uzaklaştırması imkansızlaşır. Derinliği 4-5 mm'ye ulaşan bir periodontal cepte sadece ağız hijyen yöntemlerinin uygulanması ile yapılan periodontal tedavi yetersiz kalmaktadır.^{75,109} Bu nedenle, periodontal cebin varlığında yapılacak olan tedavi, plak mikroorganizmaları ve ona karşı gelişen konak cevabı arasındaki dengenin sağlanmasını amaçlamalıdır.

Periodontitisin tedavisi konvansiyonel olarak diş ve kök yüzeylerindeki yumuşak ve sert birikintilerin (plak ve diştaşı) mekanik debridman işlemi ile uzaklaştırılması ve hastanın etkin bir supragingival plak kontrolünü sağlaması şeklindedir.⁷⁰ Bu şekilde, dişetin enflamasyonu ortadan kalkmakta, sondalanan cep derinliği azalmakta ve klinik ataşman kaybı durdurularak bir miktar da kazanç sağlanabilmektedir.^{64,69,115}

Ancak, geleneksel periodontal tedavi sırasında bazı durumlarda kök yüzeyinde diştaşı ve subgingival mikrobiyal plak veya mikroorganizmaların ürünleri kalabilmekte, bunlar da arzulanan klinik sonuçların elde edilmesini

engellemektedir.^{7,26,98} Son yıllarda bazı spesifik mikroorganizmaların periodontitisin etiolojisinde rol aldığı anlaşılmıştır. Bu mekanik periodontal tedavinin antimikrobiyal ajanlarla desteklenmesi konusu gündeme gelmiştir.^{45,112} Bu düşüncede amaç, tedavi girişimi sonrasında kök yüzeyindeki rekolonizasyonun önlenmesidir.

Herhangi bir antimikrobiyal ajanın etkili olabilmesi için öncelikle cep içerisine kolayca ulaşabilmesi ve burada yeterli konsantrasyon seviyesinde bulunması gerekmektedir.^{36,96} Bunların yanısıra antimikrobiyal ajanın etkinliğinde, ajanın ortamda tedaviye etkili olacak kadar uzun zaman kalabilmesi de kritik önem taşımaktadır. Antimikrobiyal ajan olarak günümüze değin, sistemik antibiyotikler, ağız gargaraları, subgingival irrigasyonlar ve lokal salım sistemlerinin kullanımı uygulanagelmıştır. Bu güne kadar yapılan araştırmalara göre; sistemik kullanımının getirdiği dezavantajların olmaması, düşük dozda ve uzun bir süre terapötik dozda etkisinin sürmesi gibi avantajlarından dolayı bu uygulamaların içerisinde en etkin yöntemin lokal salım sistemleri olduğu kabul edilmektedir.

Tetrasiklin, minosiklin, metronidazol, doksisisiklin ve klorheksidin günümüzde lokal olarak uygulanan antimikrobiyal ajanlar arasındadır.^{51,53} Bunlardan klorheksidin etkin bir antiseptik olarak bilinmekte ve Avrupa’da yaklaşık otuz yıldır ağız gargarası olarak kullanılmaktadır.⁶¹ Günümüzde, klorheksidin kimyasal plak kontrolünde en etkin ajan olduğu kabul edilmektedir.^{23,76,85,86,163} Son yıllarda klorheksidin glukonatın lokal salım sistemi olarak uygulanmasını mümkün kılan yeni bir ürün kullanıma sunulmuştur. Klorheksidin glukonat içeren klorheksidin çip “biodegradable” özellikte olup, 7-10 gün boyunca yavaş salım yapmaktadır.¹³⁹ Bugüne kadar, klorheksidin çipin cerrahisiz periodontal tedaviye olan ilave etkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır ve bu ürünün etkisini gerek mikrobiyolojik ve gerekse de dişeti oluğu sıvısı enzim içeriği açısından inceleyen araştırmaya yapılan literatür taramasında rastlanamamıştır. Bu nedenle klorheksidin çip uygulamasının cerrahisiz periodontal tedaviye olan ilave etkisini klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametreler açısından inceleyebilmek ve verileri istatistiksel olarak değerlendirebilmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalığın etkeninin mikroorganizmalar olduğu kabul edilmiş ve 1970'li yıllardan beri bu mikroorganizmalar araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.^{15,82,95}

Ağız boşluğunda bugüne kadar yaklaşık 300 değişik bakteri türü saptanmış olmasına karşın, periodontal hastalığın etyolojisinde bazı spesifik mikroorganizmaların rol oynadığı belirlenmiştir.^{15,95,107} Son yirmi yılda, belirli tip periodontal hastalıklarla mikroorganizmalar arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için araştırmalar yapılmış ve erişkin periodontitis ile *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Bacteriodes forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ve *Treponema*, *Fusobacterium*, *Eubacterium selenomanas* gibi bakteriler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, inatçı periodontitis ile *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forythus*, *C. rectus* arasındaki ilişkinin varlığı da bildirilmiştir.^{15,22,54,151,165}

Araştırmacılar, aktif periodontal yıkım olan bölgelerde pasif bölgelere kıyasla daha fazla *C. rectus*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* saptandığını bildirmişlerdir.¹³² Slots ve Listgarten,¹³³ erişkin periodontitisli bölgelerde *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis*'in daha yüksek prevalansta olduğunu saptamışlardır.

Periodontitisin gerek cerrahisiz gerekse de cerrahi ve periodontal tedavisinde uygulanan diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzleştirmesi (KYD) işlemleri periodontal enfeksiyonları kontrol edebilmek için gerekli girişimdir. Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra beklenen başarılı klinik iyileşme, patojen subgingival mikrobiyal plağın tamamen uzaklaştırılması ile doğrudan ilişkilidir.^{56,98} Subgingival plaktaki mikroorganizmaların çoğu mekanik tedavinin etkisi ile baskılanırken bazıları da yok edilir.¹³¹ Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra bazı derin periodontal ceplerde subgingival patojen mikrobiyal rekolonizasyon, özellikle etkin bir supragingival plak kontrolü varlığında, aylar sonra oluşabilir.^{89,131} Tek seanslık DYT ve KYD işlemlerinden sonra, günlük supragingival plak kontrolünü yeterli uygulamayan bireylerde, patojen subgingival mikrofloranın 42-60 gün içerisinde rekolonize olduğu bildirilmiştir.¹²⁵ Bazı derin periodontal ceplerde DYT ve KYD işlemleri ve iyi bir supragingival plak kontrolüne rağmen 120-240 günlük zamanda subgingival rekolonizasyonun gerçekteştiği saptanmıştır.⁸⁹ Bu rekolonizasyona, cerrahisiz periodontal tedavi sırasında kök yüzeyinde kalan rezidüel subgingival plak neden olarak gösterilmiştir.⁸⁹

Sondalanan cep derinliğinin 5 mm'nin üzerinde olduğu bölgelerde alet manipülasyonun zorlaşması bunun yanısıra, kök yüzeyinde fissür, konkavite ve düzensizliklerin varlığı, furkasyon girişinin ve çatısının darlığı DYT ve KYD işlemlerinin uygulanmasını güçleştirmekte ve sonuç olarak tedavinin etkinliğini azaltmaktadır.^{7,26,98} Periodontal tedavi sırasında cep içinde kalan rezidüel plakta yer alan veya yumuşak dokulara penetre olan yada dentin tübüllerinde bulunan mikroorganizmaların yeniden çoğalması periodontal hastalığın tekrarlamasına neden olmaktadır.⁴

Araştırıcılar, DYT ve KYD işlemlerinin yukarıda belirtilen olumsuzluklarını ortadan kaldırmak ve böylece periodontal tedavinin başarısını uzun süre devam ettirebilmek için antimikrobiyal ajanlardan yararlanmayı düşünmüşlerdir.^{45,53,112}

Günümüzde, periodontal hastalığın tedavisinde antimikrobiyal ajanların kullanılması DYT ve KYD işlemlerinin yerini almaktan çok, onu desteklemek amacını taşımaktadır.^{2,20,50,66,97,119}

Antimikrobiyal ajanların etkili olabilmesi için, öncelikle onların subgingival mikrofloraya ulaşabilmesi gereklidir. Bu ise, sistemik ve lokal antimikrobiyal ajan uygulamalarıyla sağlanabilir.

1. Sistemik Uygulamalar

Sistemik antibiyotiklerin; iyi bir mekanik periodontal tedaviye rağmen ataşman kaybının devam ettiği durumlarda (İnatçı Periodontitis), periodontal yıkımın artma riskinin var olduğu hastalarda (Juvenil Periodontitis) ve Erken Yerleşen Periodontitis formlarında kullanılmaları önerilmektedir.^{24,112,126}

Periodontopatojenlere etkisinden dolayı periodontal tedaviyi desteklemek amacıyla sistemik antibiyotik kullanımı uygulanmıştır.¹³⁴ Sistemik kullanım ile antimikrobiyal ajanın dişeti oluğu sıvısında yüksek konsantrasyona ulaşamaması, ilaç etkileşimlerinin olması, mikroorganizmaların direnç kazanması gibi istenmeyen etkilerden dolayı son yıllarda antimikrobiyallerin sistemik kullanımının yerine lokal uygulamaları araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.^{2,36,48,105,111,152}

2. Lokal Uygulamalar

Lokal antimikrobiyal ajan uygulamasının periodontal tedavide etkin olabilmesi için, etken ajanın yeterli konsantrasyon ve sürede, ve hedef mikroorganizmalara etki edebilecek şekilde subgingival bölgede aktif olarak bulunması gerekmektedir. Bu özelliklerden bir ya da bir kaçının olmayışı lokal antimikrobiyal ajanın etkisiz kalmasına neden olmaktadır.¹¹⁶

Lokal uygulama sisteminin başarısı için antimikrobiyal ajanın subgingival bölgede yeterli konsantrasyon ve sürede salım yapabilmesi önkoşuldur. Ağız gargaralarındaki antiseptikler subgingival floraya etkisizdir, çünkü gargaralar

sulkus/cep içine sadece ortalama 0.2 mm kadar ulaşabilirler.^{106,166} Temel ağız bakım aracı olan diş fırçaları da subgingival bölgeye ancak ortalama 0.9 mm kadar ulaşabilmektedir.¹⁶¹

Lokal antimikrobiyal uygulama yöntemlerinden biri olan irrigasyon sistemi şırınga basıncı ile yapılan uygulama olduğundan, cebin tüm alanına ulaşma problemini kısmen ortadan kaldırmış gibi görülebilir. Ancak konvansiyonel irrigatör uçları ile uygulanan irrigasyon solusyonu 7 mm'den daha derine ulaşamadığından, bu sınırın ötesindeki bakteri florasına etkili olamamaktadır.³² Bu nedenle pulsatif jet irrigatörler geliştirilmiş, bunların modifiye uçlarının solusyonu periodontal cep tabanına daha etkili şekilde ulaştırdığı bildirilmiştir.⁶⁵ Irrigasyon sistemlerinin uygulamalarında 5 dakikalık süre içerisinde bakterisid etki gösteren antimikrobiyal ajanlar daha çok tercih edilmektedir. Caufield ve ark.,²¹ *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *F. nucleatum*'un üzerinde 5 dakika içerisinde bakterisid etki göstermesi için gerekli olan in vitro antimikrobiyal konsantrasyonunu membran transfer tekniğini kullanarak saptamışlardır. Bu araştırmacılar iodine'nin terapötik olarak kullanılan %0.25-0.5'lik konsantrasyonlarının test edilen mikroorganizmalar üzerinde 5 dakika içerisinde bakterisid etki gösterdiğini, bunun yanında klinikte uygulanabilen povidon-iodine ve hidrofilik polimer polivinylpyrolidon'un da hızlı bir şekilde benzer etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca klorheksidin irrigasyonu için ticari olarak kullanılan %0.5-2'lik konsantrasyonlarının ve stannöz floridin'in %0.5-20'lik konsantrasyonlarının da 5 dakika içerisinde bakterisid etki gösterdiği gözlenmiştir.¹⁰² Bunların aksine araştırmacılar, metronidazol ve amoksisillin'in bakterisid aktivite gösterebilmesi için 60 dakika veya daha uzun süre mikroorganizmalarla temas içinde olması gerektiğini saptamışlardır.¹⁰²

Periodontal cepteki çevresel faktörler de antimikrobiyal ajanın in vivo konsantrasyonunu etkileyebilmektedir. Bu faktörlerden en önemlisi dişeti oluşu

sıvısı ve bunun akış hızıdır. Dişeti oluğu sıvısı periodontal cebe saatte 20 µl hacimle akar¹² ve enflamasyon varlığında bu sıvının miktarı daha da artmaktadır.²⁵ Orta derinlikteki bir periodontal cepte (hacmi 0.5 µl) dişeti oluğu sıvısı saatte 40 defa yenilenir. Bu turnover hızı tükürüğünkünden daha fazladır, tükürüğün turn-over hızı saatte 28 kezdir.⁴⁵ Oosterwaale ve ark.,¹⁰⁰ sodyum fluorosan boyayı subgingival bölgeye enjekte etmişler ve 5 dakika sonunda boyanın dişeti oluğu sıvısındaki seviyesinin yaklaşık 100 kat azaldığını saptamışlardır. Bu kadar hızlı bir şekilde konsantrasyonunun azaldığı bir ortamda antimikrobiyal etki sağlamak oldukça zordur. İrrigasyon sisteminde antimikrobiyalın subgingival flora ile temasta kalabilme zamanının çok kısa olmasından dolayı, irrigasyon sonrasında elde edilen klinik ve mikrobiyolojik sonuçların, kullanılan solüsyonun tedavi edici etkisinden çok mekanik yıkama etkisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir.¹²⁸

Lokal Salım Sistemleri: Gargaralar, diş macunları, jeller ve irrigasyon sistemleri ile uygulanan antimikrobiyal ajanın periodontal cep içerisinde yeterli konsantrasyonda ve sürede kalması kontrol edilemediğinden, cep içinde uzun süre antimikrobiyal ajanın kalmasını sağlayan lokal salım sistemlerinin kullanımı günümüzde önem kazanmıştır.

Lokal salım sistemleri ilacın salım süresine göre 2 gruba ayrılır.⁹⁶

1. Yavaş salım sistemleri (Slow-release): 24 Saatten daha kısa süre salım yapabilen sistemlerdir.

2. Kontrollü salım sistemleri (Controlled-release): Bir taşıyıcı sistem ile salım miktarı kontrol edilebilen ve 24 saatten daha uzun süre salım yapabilen sistemlerdir.

Antimikrobiyal ajanın periodontal cep içindeki konsantrasyonu açısından kontrollü salım sistemleri, yavaş salım sistemlerinden çok farklıdır. Kontrollü salım sistemlerinde yüksek antimikrobiyal ajan konsantrasyonu 7-10 gün süre içinde değişmeden veya bir miktar azalsa da minimum inhibitör

konsantrasyonunun (MIC) üzerinde olacak seviyede kalır. Buna “**Sıfırıncı derece kinetik**” (Zero-order kinetic) denir. Yavaş salım sistemlerinde ise bu konsantrasyon 24 saat içinde hızla azalır. Buna da ”**Birinci derece kinetik**” (First-order kinetic) adı verilir.^{11,45,153}

Lokal salım sistemleri; uygulama biçimlerinden dolayı hasta uyumunun daha iyi olması, farmakokinetik cevabın artması, hastalıklı bölgeye doğrudan etkisi ve ajanın diğer yöntemlere göre daha düşük dozda uygulanmasına karşın yüksek konsantrasyonunun sağlanması gibi üstünlüklere sahiptirler.^{32,45}

Lokal salım sistemlerinde aktif antimikrobiyal ajanı taşıyıcı olarak solüsyon, diyaliz tübü, içi boş fibriller, akrilik strip, monolitik fibriller, rezorbabl sellüloz, kollagen ve biodegradable jel kullanılmıştır.¹¹⁶ Periodontolojide kullanılan yavaş ve kontrollü salım sistemlerinde tetrasiklin ve yarı sentetik türleri, metronidazol, ofloksasin, klindamisin, amoksisillin + klavulanik asid, klorheksidin, metilen mavisi, setilpyridinium klorid ve sanguinarinin antimikrobiyal ajan olarak etkileri incelenmiştir.

Son yıllarda üzerlerinde çalışmaların yoğunlaştığı antimikrobiyallerin lokal uygulamalarını inceleyecek olursak:

Tetrasiklin: Düşük konsantrasyonda (%0.5-5) kısa süreli yapılan tetrasiklin (TCN) irrigasyonlarının DYT ve KYD işlemleri ile sağlananın ötesinde klinik iyileşmeye katkısının olmadığı bildirilmiştir.²⁸ Bunun yanında DYT ve KYD işlemleri ile birlikte yüksek tetrasiklin HCl konsantrasyonuna sahip (%10) irrigasyon solüsyonlarının 5 dakikadan daha uzun sürede kullanımı ile sadece DYT ve KYD işlemleri ile elde edilenden daha iyi klinik sonuçlar alındığı bildirilmiştir.²⁸

Minabe ve ark.,⁹² erişkin periodontitisli 33 dişe KYD işlemi uygulandıktan sonra 1 hafta aralıklarla, 4 defa lokal olarak TCN içeren kollagen film ve plasebo film uygulamışlardır. Sonuçta 4. ve 7. haftada yapılan incelemede TCN içeren

film uygulanan grupta, plasebo grup ile kıyaslandığında, kanamanın ve spiroket sayılarının anlamlı olarak azaldığını belirlemişlerdir.

Jeong ve ark.⁶⁷ çalışmalarında, sondalanan cep derinliği 4-6 mm arasında olan 64 tek köklü dişi rastgele 4 gruba ayırmışlardır. İlk gruba DYT ve KYD işlemleri, 2. gruba tek başına TCN jel, 3. gruba DYT ve KYD ile birlikte TCN jel, son gruba da yine DYT ve KYD ile birlikte TCN ve sitrik asidli bir jel uygulamışlardır. Klinik parametreler ve subgingival florada olan değişiklikleri değerlendirdiklerinde, TCN ve sitrik asid içeren jel uygulamasının dişeti sağlığını kazanmakta daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Ünsal ve ark.,¹⁵⁶ erişkin periodontitisli bireylerde DYT ve KYD uygulanan grubu DYT ve KYD ile birlikte %40'lık TCN pasta uygulanan grup ile klinik ve mikrobiyolojik parametreler açısından karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine aynı araştırmacılar, 26 juvenil periodontitisli hastada DYT ve KYD işlemlerinin tek başına ve %40'lık TCN pasta ile birlikte uygulanmasının klinik sonuçlarını incelemişlerdir. Her iki grupta da ortalama sondalanan cep derinliğinde belirgin bir azalma görmüşler, fakat gruplar arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır.¹⁵⁷

TCN emdirilmiş monolitik etilen vinil asetat fibrillerinin (Actisite® Periodontal Fiber, ALZA Corp., PaloAlto, LA) cep içerisinde kontrollü salımı ile 10 gün boyunca 1300 mg./ml'nin üzerinde TCN konsantrasyonu sağlandığı gösterilmiştir.¹⁵³ Yapılan bazı araştırmalarda DYT ve KYD'ni takiben yapılan TCN fibril uygulamalarının, tek başına DYT ve KYD işlemleri ile elde edilen klinik sonuçlardan genellikle farklılık göstermediği bildirilmektedir.^{33,48,58} Bunun aksine bazı araştırmalarda da TCN fibrillerin DYT ve KYD işlemleri yapılmadan uygulanmasının, klinik açıdan DYT ve KYD işlemleri kadar etkili olduğu iddia edilmektedir.^{46,48,58} DYT ve KYD işlemlerine olumlu yanıt vermeyen bölgelerde ise, DYT ve KYD ile TCN fibril uygulamasından oluşan kombine tedavi sonucu sadece DYT ve KYD'ne göre, sondalanan cep derinliğinin daha fazla azaldığını

ve ataşman kazancında daha yüksek değerler elde edildiğini bildiren çalışmalar da vardır.^{27,97,123,159} Michualowicz,⁹¹ periodontal tedaviden 12 ay sonra, kombine tedavi (DYT+KYD+TCN fibril) uygulanan grupta sadece DYT ve KYD işlemlerinin uygulandığı gruba göre iyileşen bölge sayısının daha çok olduğunu bildirmiştir. Buna karşın Sanz ve ark.,¹²³ DYT ve KYD işlemleri ile birlikte TCN fibril uygulamasının (deney grubu), tek başına DYT ve DYT işlemlerine (kontrol grubu) göre 3.ayda daha iyi klinik iyileşme sağladığını, ancak 6. ayda kontrol ve deney grupları arasında iyileşme bakımından fark olmadığını bildirmişlerdir. Lowenguth ve ark.⁸³ ise, tek başına TCN fibril, tek başına DYT ve KYD ve bu iki uygulamanın birlikte yapıldığı kombine tedavi gruplarını mikrobiyolojik açıdan karşılaştırmışlar ve 12 ay sonunda tedavi grupları arasında fark bulamamışlardır.

Özet olarak, TCN fibril uygulamalarıyla periodontal hastalığın ilerlemesinin önlenebileceğini veya hastanın takip dönemindeki zaman aralıklarının arttırılabileceğini belirten araştırma sayısı kısıtlıdır. Ancak, başlangıç periodontal tedavisine olumlu yanıt vermeyen hastalarda yardımcı olması amacıyla TCN fibril kullanımının, tek başına DYT ve KYD işlemleri uygulanan bölgelere göre daha iyi klinik sonuç verdiği ileri sürülmektedir.^{27,91,97,123,159} Oysaki, olgu raporları dışında bu olumlu sonuçların 6 aydan daha fazla sürdüğünü bildiren uzun dönemli araştırmalar yoktur.^{53,123}

Metronidazol: Metronidazol'un (MET) subgingival lokal salım sisteminde kullanılması amacıyla taşıyıcı matriks olarak jeller, kollagen diyaliz tübü, çinkooksit ojenol pastası, etil sellüloz filmi ve akrilik strip kullanılmıştır.^{116,134}

Son yıllarda üretilen, ticari ismi Elyzol® dental jel (Dumex, Kopenhag, Danimarka) olan, %25'lik MET jel ile ilgili çeşitli araştırma sonuçları yayınlanmıştır.^{5,20,99,105,119,146,147,167}

Bazı klinik araştırmalar, sadece MET jel kullanımı ile DYT ve KYD işlemlerine eşdeğer bir klinik gelişme sağlanabildiğinden bahsetmişlerdir.^{5,72} Bazı

mikrobiyolojik araştırmalarda da, DYT ve KYD işlemleri ile birlikte MET jel uygulamasının subgingival anaeroblari etkin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir.^{105,147} Ancak, MET jel ile birlikte DYT ve KYD uygulaması tek başına DYT ve KYD uygulaması ile karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{20,99,119,146} Stelzel ve ark.¹⁴⁶ yaptıkları 9 ay süreli araştırmalarında, DYT ve KYD ile birlikte MET jel uygulanan tedavi grubunda, tek başına DYT ve KYD uygulanan gruba göre sondalama derinliğinde daha fazla azalma olduğunu ve sondalamada kanama olan bölgelerin oranının daha fazla azaldığını bildirmişlerdir. Noyan ve ark.⁹⁹ tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre DYT ve KYD ile birlikte MET jel uygulaması sonrasında sondalanan cep derinliğinde azalmanın ve ataşman kazancının daha fazla olduğunu, enfeksiyonun da mikrobiyolojik olarak yine en iyi kombine tedavi yapılan bireylerde baskılandığını saptamışlardır. Yılmaz ve ark.¹⁶⁷ yaptığı araştırmanın klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeleri de Noyan'ın rapor ettiği sonuçlarla paralellik göstermiştir. Bu araştırmacıların aksine Riep ve ark.,¹¹⁹ ister kombine tedavi yapsın, ister tek başına DYT ve KYD işlemleri yapsın, iki tedavi yönteminin de olumlu klinik sonuçlar verdiğini, ve sondalanan cep derinliğinde azalma ve ataşman kazancı ile *P. gingivalis*'in azaltılması açısından iki grup arasında farklılık olmadığını saptamışlardır.

Buduneli,²⁰ 18 erişkin periodontitisli hastanın 80 dişini araştırmasına dahil etmiş ve DYT ve KYD ile birlikte MET jel uygulamasını tek başına DYT ve KYD uygulaması ile 12 aya varan çeşitli zaman aralıklarında karşılaştırmıştır. Araştırmacı, her iki grupta da tüm klinik parametrelerde olumlu gelişmelerin sağlandığını, ve sondalama derinliğinde azalma, ataşman kazancı ve sondalamada kanama açısından iki grup arasında fark saptanamadığını bildirmiştir. Aynı araştırmada *P. gingivalis*, *P. intermedia* / *P. nigrescens* varlığı kültür yöntemi ile değerlendirilmiş, her iki tedavi grubunda da bu bakterilerin etkin bir şekilde ortadan kaldırıldığı, iki grup arasında fark bulunamadığı rapor edilmiştir.

Minosiklin: Minosiklin'in (Min) yavaş salım yapan %2'lik jel formunun (Dentomycine®) kullanımı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır.^{50,152,155,158} Bu araştırmalarda özellikle, Min jelin DYT ve KYD ile beraber kullanımı (kombine tedavi) ile tek başına DYT ve KYD uygulaması karşılaştırılmıştır.

Steenberge ve ark.,¹⁵⁸ başlangıçta sondalanan cep derinliği ≥ 7 mm olan bölgelerde kombine tedavi (DYT+KYD+Min jel uygulaması) sonucu, tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre, sondlanan cep derinliğindeki azalmanın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunun aksine, Timmermans ve ark.¹⁵² 18 ay süreli araştırmalarında, DYT ve KYD işlemleri ile birlikte Min jel uygulamasının tek başına DYT ve KYD'ne kıyasla klinik sonuçlar açısından avantajlı olmadığı bildirilmiştir. Graca ve ark.'nın⁵⁰ sonuçları da Timmermans ve ark.'nın¹⁵² ile benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar genel olarak, Min jelin DYT ve KYD uygulamasına olumlu katkısının olduğunu gösterememektedir. Uysal¹⁵⁵ ise, erişkin periodontitisli hastalarda DYT ve KYD işlemlerine ek olarak sistemik ve lokal Min uygulamasının, tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre istatistiksel anlamda daha fazla ataşman kazancı ve dişeti oluşu sıvısında daha az endotoksin seviyesini sağladığını saptamıştır. Bu araştırmacı Min jel uygulamasının DYT ve KYD işlemlerinin yerini alamayacağını, fakat DYT ve KYD ile beraber uygulanması ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilebileceğini ileri sürmüştür.

Doksisiklin: % 10'luk doksisiklin hiklatın lokal salınan antimikrobiyal ajan olarak etkinliğini araştıran sınırlı sayıda araştırma vardır.^{39,110} Polson ve ark.,¹¹⁰ sondalanan cep derinliğindeki azalma ve klinik ataşman kazancı değerlerine bakıldığında, doksisiklin hiklat içeren lokal antimikrobiyal ajanın sanguinarin içerenden daha iyi sonuçlar verdiğini saptamışlardır. Garrett ve ark.'nın³⁹ çalışmasında ise, tek başına doksisiklin polimer uygulaması ile DYT ve KYD uygulaması karşılaştırılmış, iki tedavi seçeneği arasında klinik periodontal parametreler bakımından fark bulunamadığı bildirilmiştir.

Sanguinarin: Polson ve ark.,¹¹¹ %5 sanguinarin içeren biyoçözünür lokal salım sisteminin tek başına kullanımı ile DYT ve KYD uygulamasını karşılaştırmışlardır. Bu araştırmacılar 14, 30, 60 ve 90. günlerde sondalanan cep derinliği, sondalamada kanama ve klinik ataşman kazancını değerlendirmişler ve her iki grupta adı geçen kriterlerde anlamlı olumlu gelişmeler olmakla birlikte, %5 sanguinarin kullanılan grupta diğer gruptan farklı olarak daha olumlu klinik sonuçların saptanmadığını bildirmişlerdir.

Günümüzde periodontitis tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanları kısaca gözden geçirdikten sonra, son yıllarda ticari preparatı üretilen ve araştırmamızda kullandığımız klorheksidin çipin içeriğinde bulunan klorheksidin glukonatin özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Klorheksidin: Klorheksidin (CHX) glukonat (1,6-di 4-klorofenil-diguanidohekzan) tıpta ve veterinerlikte 1953 yılından beri geniş spektrumlu bir antiseptik olarak kullanılan sentetik bir antimikrobiyal ajandır. Yaklaşık 30 yıldır Avrupa'da dişhekimliği alanında kullanılmaktadır. Klorheksidin kimyasal plak kontrolündeki etkinliğini gösteren ve dişeti enflamasyonunu azalttığını bildiren çok sayıda araştırma mevcuttur.^{23,76,85,86,163} Geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olan klorheksidin, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, mayalar, dermatofitler ve fakültatif aerob ve anaeroblara etkilidir.^{19,30,34,59} Antibakteriyel etkisini, hücre membranının permeabilitesini arttırdıktan sonra intrasellüler sitoplazmik makromolekülleri koagule ederek gösterir.⁵⁹

Bazı antimikrobiyal ajanların periodontal cebin yumuşak ve/veya sert doku duvarlarına tutunabilme özelliği vardır. Bu özellik o ajan için rezervuar özelliği oluşturur. Uygulanan ajanın bir kısmı periodontal cep içerisinde tutunur, bir kısmı serbest haldedir ve bu iki hal arasında bir denge vardır. Cebin içerisindeki serbest ajanın konsantrasyonu dişeti oluşu sıvısının akışından dolayı azaldığı zaman, rezerv ajan yavaş yavaş bioaktif formda salınır, böylece ajanın periodontal cepten

uzaklaşmasının yarılanma ömrü uzamış olur. Bu özelliğe antimikrobiyal ajanın devamlılığı (substantivity) denir.⁴³

Dişhekimliğinde, antimikrobiyal ajanların oral dokulara bağlanabilmesi, bağlı ve serbest ajan arasında bir dengenin olması ve ajanın aktif formda ortama salınması özellikleri ilk olarak klorheksidin için gösterilmiştir.^{14,121} Ajanın bu özelliğine onun konsantrasyonu, oral dokularla temas süresi, pH ve temperatur gibi parametreler etkili olabilmektedir.¹⁴ Klorheksidinin uygulandığı alanda dokulara bağlanabilmesi ve uzun süre etkin konsantrasyonda bulunabilmesi, onun plak inhibisyonu yapmasında önemli bir etkidir.⁴²

Hayvan çalışmaları klorheksidinin gastrointestinal yol ile çok zayıf şekilde emildiğini ve primer atılım yolunun feçes olduğunu göstermiştir.¹⁶⁴ Klorheksidinin karsinojen yapıların oluşmasına neden olmadığını gösterilmesinin yanında, uzun süre kullanımdan sonra teratojenik değişikliklere neden olmadığı da saptanmıştır.³⁵

2 yıla kadar varan uzun süreli çalışmalarda klorheksidin ağız gargarasının dental plak oluşumunu ve gingivitisini engellediği, bu sürede bakteri rezistansına da rastlanmadığı bildirilmiştir.^{1,9,17,41,85}

Klorheksidinin ağız gargarası olarak kullanımına bağlı olarak en sık rastlanan yan etkileri; dişler ve dil üzerinde renklemenin oluşabilmesi, ağızda kötü tad oluşması ve mukozal erozyonların oluşabilmesidir.³⁷ Buna karşın “biodegradable” bir taşıyıcı ile periodontal cep içine yerleştirildiğinde, uzun dönem kullanımda bile, hiçbir yan etkinin gözlenmediği bildirilmiştir.^{66,140}

Değişik konsantrasyonlardaki (%0.02, 0.2, 2.0) klorheksidin irrigasyonunun etkileri çeşitli araştırmalarda test edilmiştir.^{16,57,88,122,141,162} %0.2 ve %2.0’lik konsantrasyonlardaki klorheksidin irrigasyonu sonrası sondalanan cep derinliğinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu azalmanın %2’lik klorheksidin konsantrasyonunun kullanıldığı grupta 24. haftaya kadar devam ettiği

belirtilmiş,^{57,75,162} %0.2'lik klorheksidin konsantrasyonunun kullanıldığı grupta 8. haftadan sonra cep derinliğinde tekrar artma olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Bunun yanında, DYT ve KYD uygulaması ile birlikte periodontal cep içerisine klorheksidin irrigasyonu veya klorheksidin jel uygulamasının klinik açıdan önemli bir kazanç sağlamadığını bildiren araştırmalar da vardır.¹⁴¹ Klorheksidin irrigasyonunun başarısızlığının, cep irrigasyonu sonrasında klorheksidin konsantrasyonunun etkin konsantrasyon seviyesinin altında kalması ve cep içerisindeki enflamasyonda var olan serum proteinlere klorheksidin bağlanmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir.¹⁶⁰ Dişeti enflamasyonunun ve kanamasının DYT ve KYD uygulaması ile ortadan kaldırılmasından sonra, cep içerisinde tekrarlanan klorheksidin irrigasyonu uygulamaları ile daha iyi klinik sonuçların elde edilmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Oosterwaal ve ark.,¹⁰¹ %2'lik CHX jel, %1.25'lik amin florür jel, %4'lük kalay florür jel ve plasebo jeli karşılaştırarak, 4., 12. ve 36. haftalarda klinik ve mikrobiyolojik etkilerini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar DYT ve KYD uygulamasından hemen sonra subgingival jel uygulamaları yapılan tedavi grupları arasında sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi bakımından anlamlı fark saptanamadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında, yukarıda adı geçen jellerin uygulamasından 30 dakika sonra bakterisid etkinin devam ettiğini ve plasebo grubuna oranla antimikrobiyal jellerin uygulandığı gruplarda siyah pigmentli bacteroides'lerin sayısında belirgin azalma olduğunu saptamışlardır.¹⁰² Ünsal ve ark.¹⁵⁶ da, DYT ve KYD ile beraber %1 klorheksidin jeli uyguladıkları grubu sadece DYT ve KYD yapılan gruba karşılaştırmışlar ve gruplar arasında klinik ve mikrobiyolojik açıdan fark bulamamışlardır. Görüldüğü gibi klorheksidin bir başka uygulama şekli olan klorheksidin jel uygulamaları da klinikte arzulanan sonuçların elde edilmesini sağlayamamıştır.

Lokal salım sistemi olarak dializ tüpünün kullanıldığı çalışmalarda, klorheksidinin %0.2-40 arasında değişen konsantrasyonlarının subgingival mikroflora ve klinik parametrelere olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir.³ Ancak dializ t b  aracılığı ile sağlanan salım sisteminde, ajan salımı sadece 24 saat süreyle olabilmektedir.  zcan ve ark.¹⁰³ %20 klorheksidin içeren hidroksipropilenmetil sellüloz membranları derin periodontal ceplerin içerisine subgingival olarak uygulamışlar ve 6. hafta sonunda klorheksidin uygulanan bölgelerde sondalanan cep derinliğinin azaldığını aynı zamanda hareketli mikroorganizma sayısının da oldukça düştüğünü bildirmişlerdir. Stabholz ve ark.’nın¹⁴³ çalışmasında, etilselluloz “non-biodegradable” filmler aracılığıyla subgingival bölgede yavaş salım yapan klorheksidin uygulanmış ve periodontal cep içerisinde 3 gün bırakılmıştır. 2 yıl içerisinde her 3 ayda bir klorheksidin içeren filmler tekrar uygulanmaya devam edilmiş ve araştırma süresinin sonunda tek başına DYT ve KYD uygulanan bölgelere göre bu bölgelerin sondalanan cep derinliği ve ataşman seviyelerinde daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir.¹⁴³ Klorheksidin içeren kollajen taşıyıcının uygulandığı başka bir araştırmada da, özellikle derin ceplerde olumlu klinik sonuçların alındığı bildirilmiştir.¹⁴²

Steinberg ve ark.¹⁴⁵ 1990 yılında, periodontal cep içerisinde yavaş salım ile klorheksidini ortama veren biyoçözünür bir ip geliştirmişlerdir. Bu ip literatürde klorheksidin ip olarak adlandırılmaktadır.

Stanley ve ark.¹⁴⁴ yaptıkları in vitro araştırmada, 125  g/ml’lik konsantrasyondaki klorheksidinin cep mikroflarasının %99’unu inhibe ettiğini saptamışlardır. Soskolne ve ark.’nın¹³⁹ yaptıkları farmakokinetik bir çalışmada, klorheksidin çipin cep içerisine uygulanmasından 2 saat sonra dişeti oluğu sıvısı klorheksidin konsantrasyonunun 2007  g/ml tepe değerine ulaştığı, devam eden 96 saatte konsantrasyonun 1300-1900  g/ml arasında seyrettiği ve 8 gün boyunca da 125  g/ml’nin altına düşmediği bildirilmiştir.

Klorheksidin antimikrobiyal ajan olarak kullanıldığı araştırmalarda, ajanın cep içerisinde 3 gün kalması ile bakteriyal florada ani ve önemli bir değişiklik olduğu ve bu durumun 7 gün kadar sürdüğü, ancak 14 gün sonra cep florasının hızlı bir şekilde başlangıç mikrobiyal içeriğine geri döndüğü bildirilmiştir.¹³⁸ Cep içerisindeki klorheksidin salım süresi 9 güne çıkarıldığında ise mikrobiyal floradaki değişiklik 11 hafta devam etmektedir.¹⁴² Benzer olarak Goodson ve ark.'nın⁴⁹ yaptığı araştırmada, TCN fibrillerin cep içerisinde bulunma süresi 10 güne çıkarıldığında uzun süreli etkinin sağlanabildiği, kısa süreli uygulamaların ise etkisiz kaldığı bildirilmiştir. Araştırmalar bir antimikrobiyal ajanın etkin olabilmesi için cep içinde bulunması gereken sürenin 7-10 gün olduğunu belirtmektedirler.^{49,138,142} Klorheksidin glukonat içeren klorheksidin çip, cep içerisinde en az 8 gün boyunca minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIC) üzerinde salım yapabildiği ve 7-10 gün boyunca cep içerisinde kalabildiğinden önemli bir lokal salım sistemidir.⁴³

İlaçların inhibisyon konsantrasyonu ile ilgili araştırmalar bakterilerin kültür ortamında geliştiği in vitro ortamlarda yapılmaktadır. Ancak bakteriler, periodontal cep içerisinde olduğu gibi organize bir biofilm içerisinde ise, bu bakterileri yok edebilmek için çok daha büyük ilaç konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır.^{6,18} Bazı araştırmacılar organize biofilm içinde gelişen patojenlerin MIC değerleri hakkında veri olmadığını, ancak diğer biofilm enfeksiyonlarından sağlanan tahminlerle kültür ortamında gelişen bakterilere göre biofilm tabakası içerisindeki bakterilere etkili olabilmesi için MIC seviyesinin en az 50 kat fazla olması gerektiğini bildirmişlerdir.^{6,18}

Antibiyotiklerin yan etkileri ilacın lokal konsantrasyonu ile de ilgilidir. Bir ilacın terapötik etki gösterdiği aralık, MIC'nu ile toksisite veya yan etkilerin olduğu konsantrasyonun arasındadır. Lokal uygulamadan sonra ilacın konsantrasyonuna bağlı en sık görülen yan etki dirençli bakterilerin gelişmesidir. Bu, terapötik konsantrasyon aralığının her iki ucunda da oluşabilmektedir.

Konsantrasyonun MIC seviyesinde olduğu antibiyotik uygulanmasından sonra dirençli mikroorganizmalar gelişebileceği gibi, çok yüksek konsantrasyonlardaki antibiyotik uygulaması ile de ilaca karşı hassaslığını kaybetmiş maya benzeri organizmaların artışı gerçekleşebilir.⁴³ Bu yüzden lokal antibiyotik uygulamalarında ajanın konsantrasyonuna bağlı yan etkilerin olabileceği dikkate alınmalıdır.⁴³

Yeni bir lokal salım sistemi olan “klorheksidin çip”, 2 yıllık uygulama sonrasında bile bakteri rezistansının gelişmemesi, cep içerisinde yeterli bulunma süresi olan 7-10 gün boyunca uygulandığı bölgede biyoçözünür olması, cep içerisinde en az 8 gün boyunca MIC değerinin üzerindeki konsantrasyonda salım yapması ve hekimin uygulama kolaylığı gibi önemli avantajlara ve özelliklere sahiptir.^{43,66,140}

Klorheksidin çip: Klorheksidin çip (Periochip, Perio Products Ltd. İsrail) biyoçözünür bir membran içinde klorheksidin glukonat içeren ince sert bir filmidir (4×5×0.35 mm). Bir klorheksidin çip içinde 2.5 mg klorheksidin glukonat, 3.4 mg çapraz bağlı hidrolize jelatin, 0.5 mg gliserin ve 0.96 mg saf su vardır, ağırlığı 7.4 mg. dır. Periodontal cep içerisine yerleştirildiğinde çip biyolojik olarak çözünmeye başlar. İçerisindeki jelatin matriksin çözüldüğü sürede, içeriğindeki aktif klorheksidin 7 gün boyunca yavaşça ortama salınır. Böylece klorheksidin çip, içerdiği antimikrobiyal ajanın kontrollü salımı ile istenilen bölgede etkili olabilmektedir.

Klorheksidin çipin farmakokinetiği: Stanley ve ark.,¹⁴⁴ 125 µg/ml klorheksidin konsantrasyonunun cep mikroflorasının %99'unu inhibe ettiğini in vitro çalışmalarında bildirmişlerdir. Soskolne ve ark.,¹³⁹ klorheksidin çipin farmakokinetiği ile ilgili yaptıkları in vivo araştırmalarında, klorheksidin çip uygulamasından 2 saat sonra dişeti oluğu sıvısı klorheksidin konsantrasyonunun 2007 µg/ml'ye kadar çıktığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmada uygulamayı takip eden 96. saatte ise dişeti oluğu sıvısı klorheksidin konsantrasyonunun

1300-1900 µg/ml arasında seyrettiği, uygulamadan sonraki 8. günde bu konsantrasyonun 125 µg/ml'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar çalışmanın sonunda periodontal cep içerisinde çip artığına rastlamamışlardır.

Lerner ve ark.⁷⁷ yaptıkları in vitro araştırmada, klorheksidin çipin çapraz bağlı protein matriksinden iki ana fazda salındığını gözlemlemişlerdir. İlk büyük salım 24 saat içerisinde olmakta ve klorheksidinin yaklaşık % 40'ı bu aşamada salınmaktadır. Araştırmacılar, bu kadar yüksek oranda klorheksidin salımında, diffüzyonun etkisinin olduğunu düşünmüşlerdir. İlk fazı, çipin enzimatik degradasyonu ile paralellik gösteren daha yavaş ve sabit hızdaki klorheksidin salımı fazının takip ettiğini bildirmişlerdir.

Klorheksidin çipin klinik uygulaması: Günlük plak kontrolü yapan hastalarda klorheksidin çipin DYT ve KYD uygulamasına olan ilave etkisini klinik açıdan değerlendiren, bu güne kadar yayınlanmış, iki çok merkezli araştırma yapılmıştır. Soskolne ve ark.'nın¹⁴⁰ Avrupa'da gerçekleştirdiği araştırmada, en az birer bölgesinde 5-8 mm sondalanan cep derinliği olan maksiller kuadrantlar ve bu kuadrantlarda 5-8 mm sondalama derinliğinin yanında sondalamada dişeti kanaması olan tek köklü dişler çalışmaya alınmıştır. 118 hastanın maksiller kuadrantlarında bu kriterlere göre seçilen bölgelerin birine sadece DYT ve KYD işlemleri yapılmış (kontrol grubu), diğerine DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanmıştır (deney grubu). Kontrol ile deney gruplarını oluşturan bu bölgeler 6 ay boyunca takip edilmiştir. Deney grubunda hem 3. hem de 6. ayda sondalanan cep derinliğindeki azalmanın kontrol grubundakinden daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel anlam taşıdığı saptanmıştır. Klinik ataşman kazancının da yine deney grubunda kontrol grubundan daha fazla olduğu ve iki grup arasındaki farkın 6. ayda istatistiksel anlam taşıdığı bildirilmiştir.

Jeffcoat ve ark.'nın⁶⁶ A.B.D'de yaptıkları çok merkezli ve çift kör araştırmalarına, ağızlarında en az 4 bölgede 5-8 mm cep derinliği ve sondalamada

kanama olan toplam 447 hasta dahil edilmiştir. Başlangıçta hastalara ağız hijyeni eğitimi verilmiştir. Bu araştırmada da, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grup ile, tek başına DYT ve KYD uygulanan grup ve DYT ve KYD ile beraber plasebo çip uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 6. ayda yapılan klinik değerlendirmede, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grupta sondalanan cep derinliği ve ataşman seviyesi açısından diğer iki gruptan daha olumlu veriler elde edilmiş ve aradaki farkların istatistiksel anlamlı olduğu bulunmuştur. Klorheksidin çip uygulanan grup ile diğer iki grup arasındaki farkın 9. ayda biraz daha arttığı ve istatistiksel olarak anlamlılığın devam ettiği saptanmıştır.

Palcanis ve ark.¹⁰⁴ 35 hastada gerçekleştirdikleri araştırmalarında, DYT + KYD ve klorheksidin çip uygulanan grubu, tek başına DYT ve KYD işlemleri uygulanan grupla ve DYT ve KYD işlemleri ile beraber plasebo çip uygulanan grupla dijital çıkarma radyografisi kullanarak karşılaştırmışlardır. Sonuçta tek başına DYT ve KYD uygulanan gruba oranla klorheksidin çipin kullanıldığı grupta 9. ayda daha az alveoler kemik rezorpsiyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP), fizyolojik ve patolojik durumların her ikisinde de ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımından sorumludur.¹³ Periodontal hastalıklar subgingival mikroflora ve onların ürünleri ile başlamasına karşın, irreversible periodontal doku yıkımının moleküler mediyatörleri mikroorganizmalara verilen konak cevabından kaynaklanmaktadır.¹³⁶ Enflame dişeti ve dişeti oluşu sırasında MMP'lerin ana kaynağının enflamatuar hücreler olduğu gösterilmiştir.^{13,90} Özellikle periodontopatojen bakteriler ve onların virülans faktörleri PMN granüllerinden MMP'lerin salımı ve aktivasyonunu tetikleyebilir. Bu enzimler dişeti enflamasyonu esnasındaki ekstrasellüler matriks yıkımı ve doku şekillenmesinde rol oynayan proteinazlardır.^{13,90} Enflamatuar hücrelerin (PMN, monosit ve makrofajlar) yanısıra dişeti fibroblastları ve epitel

hücreleri de bu proteinazların kaynağıdır.^{13,137,90} Erişkin periodontitis tanısı konmuş bölgelerden alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerindeki interstisiyel kollagenazın (MMP-8) asıl olarak polimorfonükleer lökositlerden kökenli olduğu gösterilmiştir.¹³⁷ Bu nedenle, MMP-8 için nötrofil kollagenazı adı da sıklıkla kullanılmaktadır.

Periodontitisli bölgelerde dişeti oluğu sıvısı MMP seviyelerinin patolojik olarak arttığı, başarılı periodontal tedavi sonrası ise MMP seviyesinin düştüğü belirlenmiştir.⁹³ Bu nedenle MMP aktivitesinin farmakolojik açıdan inhibisyonu periodontal tedavide istenilen klinik sonuçların elde edilebilmesinde önemlidir. Tetrasiklinlerin antimikrobiyal etkisinin yanında metalloproteinazları inhibe ettiği bilinmektedir.¹²⁰ Tetrasiklinin dişeti oluğu sıvısında yüksek konsantrasyona ulaşmasının MMP'lerin inhibe edilebilmesinde önem taşıdığı bildirilmiştir.¹²⁰ Lokal antimikrobiyal ajanlar uyguladıkları bölgelerde yüksek konsantrasyona ulaştıklarından ve lokal uygulamalar sistemik uygulamaların yan etkilerini taşımadıklarından dolayı, son yıllarda lokal antimikrobiyallerin MMP'ler üzerine olan etkisi konusu araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Pourtaghi ve ark.¹¹³, DYT ve KYD ile birlikte %25'lik tetrasiklin fibril, %2'lik minosiklin jel, %25'lik metronidazol jel uyguladıkları 3 lokal antimikrobiyal uygulama grubunu tek başına DYT ve KYD uyguladıkları grup ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, lokal antimikrobiyallerin uygulandığı gruplarda dişeti oluğu sıvısı MMP seviyesinin önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Bu sonuç, DYT ve KYD işlemleri ile birlikte uygulanan lokal antimikrobiyal ajanın, tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre MMP'lerin inhibisyonunda daha avantajlı olduğunu ortaya koymuştur.

Gendron ve ark.,⁴⁰ gerçekleştirdikleri in vitro çalışmada, klorheksidinin MMP-2, 8 ve 9'un aktivitelerine etkisini araştırmışlar, klorheksidinin doza bağlı olarak MMP-8 aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Etkin bir antimikrobiyal

ajan olarak kabul edilen klorheksidin MMP'ler üzerine olan in vivo etkisi ise merak edilen konu olma özelliğini sürdürmektedir.

Çalışmamız, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulamasının klinik ve mikrobiyolojik periodontal parametreler üzerine etkisini araştırmak, ayrıca bu uygulamanın dişeti oluğu sıvısı toplam MMP-8 seviyesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran ve yaşları 36-62 arasında değişen (ortalama 44.8 ± 6.93) 10 erkek, 8 kadın toplam 18 hastaya ait 36 diş araştırmaya dahil edildi. Araştırmanın amacı ve uygulanacak yöntem hakkında hastalara bilgi verilerek katılım için onayları alındı.

Hastaların seçiminde herhangi bir sistemik rahatsızlıklarının bulunmamasına, son altı ay içerisinde mikrobiyal florayı etkileyecek ilaçları kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Ayrıca son 6 ayda periodontal tedavi uygulanmamış olmasına, bilinen klorheksidin allerjisinin olmamasına, bayan hastaların gebelik veya laktasyon döneminde olmamasına özen gösterildi. Araştırmaya alınan hastalarda 35 yaşın üzerinde ve erişkin periodontitisli olmaları koşulu arandı.

Erişkin periodontitis tanısını koymak için, hastaların klinik ve radyolojik tetkikleri yapıldı. Horizontal ve vertikal kemik kayıplarının yaygınlığı ile mevcut mikrobiyal dental plak miktarının uyumlu olmasına ve her yarım çenede en az iki dişte, her dişin de en az bir yüzünde ≥ 6 mm sondalanan cep derinliği ve ≥ 4 mm ataşman kaybının olmasına dikkat edildi.¹¹⁷ Sadece tek köklü dişlerin aproksimal bölgeleri çalışma bölgeleri olarak araştırmaya dahil edilirken, endodontik veya protetik restorasyon içeren dişler değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca hastalara sigara içme alışkanlıklarının olup olmadığı soruldu ve günde 10 ve daha fazla sigara içenler sigara içicisi olarak belirlendi.

Subgingival flora yapısı periodontal sondalama ile bozulabileceğinden, hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce mikrobiyolojik örnekler alındı.

Mikrobiyolojik işlemler

Mikrobiyolojik örnekler, klinik ve radyolojik olarak derin periodontal ceplerin olduğu ve araştırma protokoluna uygun olan tüm tek köklü dişlerden alındı. Mikrobiyolojik örnek alınacak aproksimal bölge steril pamuk rulo ile izole edildikten sonra, steril küret ve pamuk peletler ile supragingival plak uzaklaştırıldı ve bölge hava ile kurutuldu. Daha sonra cep içerisine direnç hissedilinceye kadar yerleştirilen 30 numara steril kağıt konların[†] 15 saniye bekletilmesiyle mikrobiyolojik örnekler alındı. Bu işlem, örnek alınan her bölgede üç kez tekrarlandı (Resim 1).



Resim 1. Subgingival örnek alınması esnasında, kağıt konun periodontal cep içerisine yerleştirilmesi

Periodontal cepten çıkarılan subgingival flora ile kontamine kağıt konlar, steril küçük şişelerde bulunan 5 cc hacimli tiyoglikolat[‡] besiyerine konularak en

[†] Roeke Paper Points (Roeke D – 89122 Langenau, Almanya)

[‡] Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

kısa zamanda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarına ulaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Tiyoglikolat Besiyeri

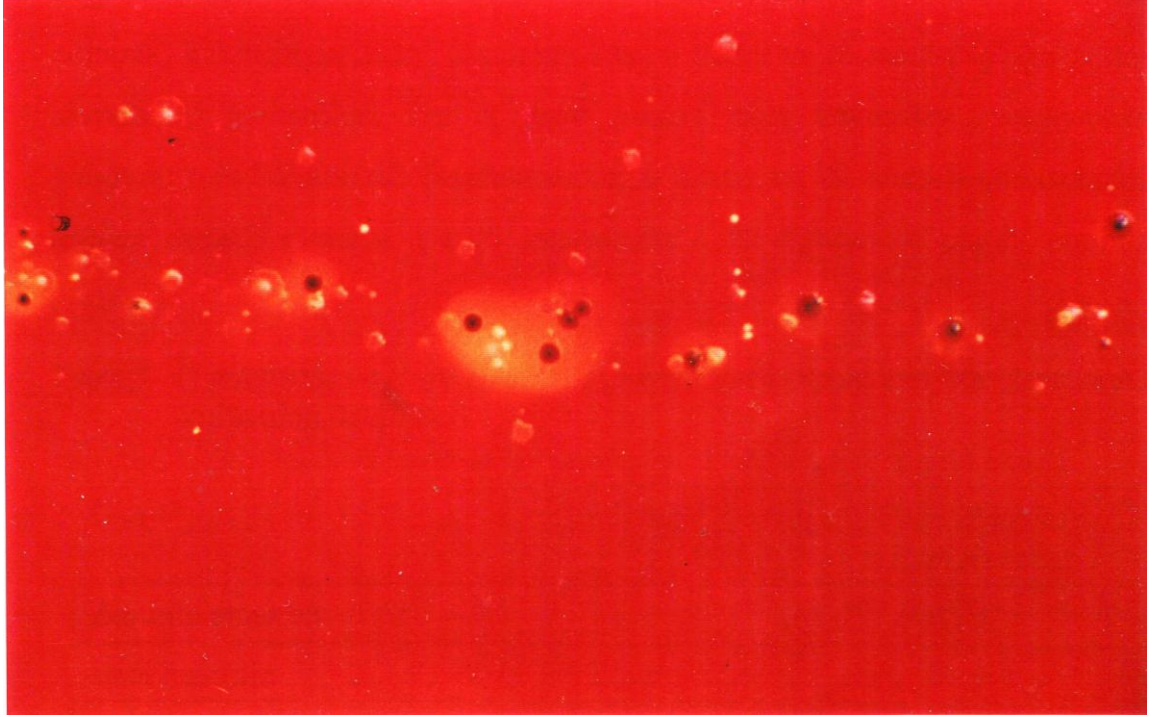
İçerik	Miktar (g/lt)
Maya ekstresi	5.000
Tripton	15.000
Glikoz	5.500
Sodyum tiyoglikolat	0.500
Sodyum klorür	2.500
L-sistin	0.500
Resazurin	0.001
Agar	0.750

Mikrobiyoloji laboratuvarında subgingival plak örneği içeren tiyoglikolat besiyeri şişeleri 60 saniye süresince vorteks ile karıştırıldı ve 10 µl'lik ölçekli özeler ile Centers for Disease Control and Prevention (CDC) anaerob kanlı agar besiyerine (Tablo 2) ekimleri yapıldı.

Tablo 2. CDC Anaerob Kanlı Agar

İçerik	Miktar
Triptikaz soy agar	15.0000 g
Fiton	5.0000 g
Sodyum klorür	5.0000 g
Agar	20.0000 g
Maya ekstresi	5.0000 g
Hemin	0.0005 g
K ₁ vitamini	0.0010 g
L-sistin	0.4000 g
Distile su	1 lt
Defibrine koyun kanı	50 ml

Ekilen plaklar anaerobik jar [#] içinde 37°C'de 48–96 saat boyunca inkübe edildi. Anaerob ortam oluşturmak amacı ile anaerob ortam kiti* kullanıldı. İnkübasyon süresinden sonra plaklardaki tüm siyah pigmentli ve beta hemolitik kolonilerin sayıları kaydedildi (Resim 2).



Resim 2. CDC anaerobe kanlı agar besiyerinde siyah pigmentli kolonilerin görünümü

Bu kolonilerin her birinden, önce Gram boyalı preparatlar hazırlandı ve asılı damla yöntemi ile bakterilerin hareketleri incelendi. Aynı zamanda, bu mikroorganizmaların aerotoleranslarını belirlemek amacı ile, CDC anaerob kanlı agar besiyerine subkültürleri yapıldı ve aerob koşullarda 48 saat süre ile inkübe edildi. Siyah pigmentli, beta hemolitik koloni yapısında, aerob ortamda üreyemeyen, Gram negatif basil morfolojisinde ve hareketsiz bakterilerin CDC anaerob kanlı agar besiyerinde, antibiyotik duyarlılıkları belirlendi. Bu amaçla,

[#] Anaerobar Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

* Anaerogen Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

penisilin (2 U), rifampin (15 µg) ve kanamisin (1 µg) diskleri^ξ kullanıldı ve plaklar 35°C'de 24–48 saat boyunca inkübe edildi. Sonuç olarak, rifampine duyarlı (zon çapı ≥ 10 mm), kanamisin ve penisiline dirençli (zon çapı < 10 mm) bakteriler *Prevotella intermedia* / *Prevotella nigrescens* olarak tanımlandı.⁷³

Rifampin ve penisiline duyarlı, kanamisine dirençli bakterilerin tanımlanması için API[¶] sisteminden yararlanıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan kitler 37°C'de, aerob koşullarda 4 saat boyunca inkübe edilerek, bakterilerin indol, β-galaktozidaz 6 fosfat ve N-asetil-β-glukozaminidaz aktiviteleri kaydedildi. Bu üç testi pozitif olan bakteriler *Porphyromonas gingivalis*; indol pozitif, β-galaktozidaz 6 fosfat ve N-asetil-β-glukozaminidaz testleri negatif olanalar ise *P. intermedia* / *P. nigrescens* olarak tanımlandı (Tablo 3).⁷³

Tablo 3. *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* kökenlerinin tanımlamalarında kullanılan özellikleri

	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. intermedia</i> / <i>P. nigrescens</i>
Zorunlu anaerob	+	+
Beta hemoliz	+	+
Hareket	-	-
Siyah pigment	+	+
Penisilin (2 U) duyarlılık	Duyarlı	Duyarlı veya dirençli
Rifampin (15 µg) duyarlılık	Duyarlı	Duyarlı
Kanamisin (1 µg) duyarlılık	Dirençli	Dirençli
İndol	+	+
β-galaktozidaz 6 fosfat	+	-
N-asetil-β-glukozaminidaz	+	-

^ξ An – Ident Oxoid (Unipath Ltd, Basingstroke, Hampshire, İngiltere)

[¶] Rapid ID32A BioMérieux

Tiyoglikolat besiyeri içindeki örneklerin 10 µl'lik ekimlerinden sonra, primer ekim plaklarında üreyen ve sayıları kaydedilen, değerlendirme sonucunda *P. gingivalis* veya *P. intermedia* / *P. nigrescens* olarak tanımlanan bakterilerin her bir örnek için koloni sayıları hesaplandı. En yüksek hastalık aktivitesine sahip dişleri araştırmaya dahil etmek amacı ile, mikrobiyolojik sonuçlara göre en fazla *P. gingivalis*, *P. intermedia* / *P. nigrescens* kolonisi içeren periodontal cepli dişler seçildi ve ikinci seansta klinik ölçümlere geçildi.

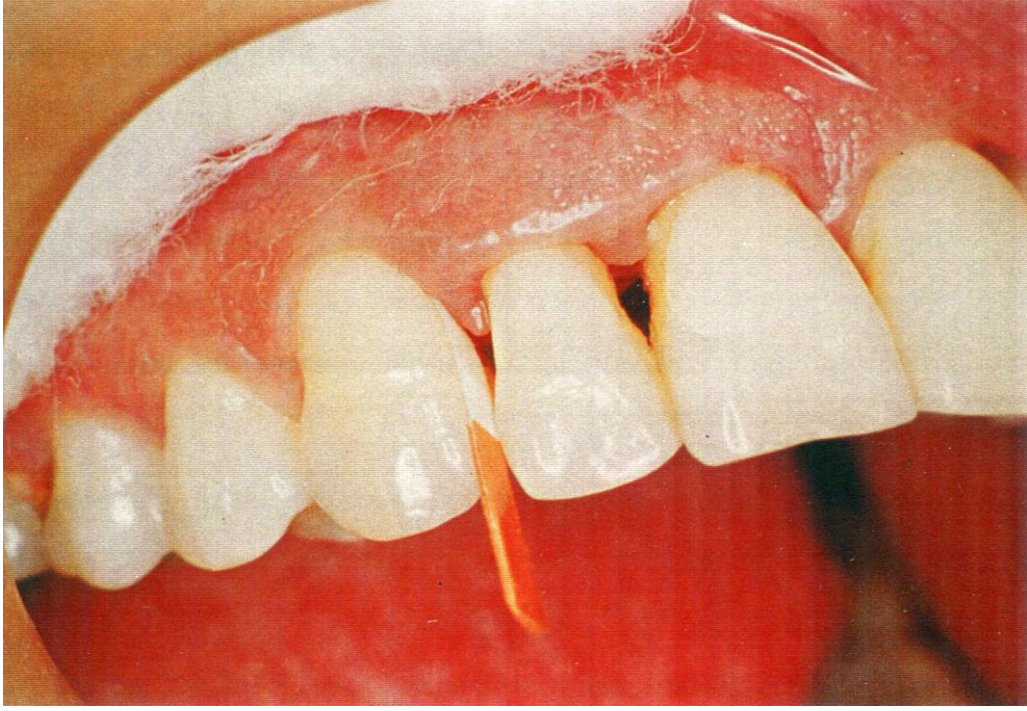
Klinik işlemler

Mikrobiyolojik örnek sonuçlarına göre farklı kuadrantlarda bulunan iki aproksimal bölge seçildi. Uygun eşleşmelerin yapılabilmesi amacıyla, seçilen bölgelerde sondalanan cep derinliği değerlerinin mümkün olduğunca birbirine yakın olmasına dikkat edildi. Her hastada belirlenen bu iki bölgenin rastgele olarak biri deney diğeri kontrol bölgesi olarak seçildi.

Mikrobiyolojik örneklerin alınmasından hemen sonra bütün ağızda yaklaşık 1 saatlik sürede supragingival diş yüzeyi temizliği yapıldı. Bu ilk randevudan 14 gün sonrası için hastalar başlangıç randevusuna çağrıldı.

Başlangıç randevusunda yapılacak klinik periodontal değerlendirmeler sırasında sondalama işlemine bağlı olarak dişeti oluğu sıvısı miktarı artabileceği için başlangıç randevusunda, klinik ölçümlerin yapılmasından hemen önce dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındı.

Dişeti oluğu sıvısı örnekleme yöntemi: Bu işlem için kağıt stripler (Periopaper strip, Proflow Inc. NY) kullanıldı. Örnek alınacak bölge pamuk rulolarla izole edildi ve kuru hava spreyi ile çok kısa süreli kurutuldu. Kağıt strip cep içine 1 mm yerleştirilerek 30 saniye beklendi (Resim 3). Bu süre sonunda kağıt stripe toplanan dişeti oluğu sıvısı miktarı, önceden kalibre edilmiş olan Periotron 6000 (Proflow Inc. NY) cihazı ile tayin edildi. Örnekler daha sonra hemen eppendorf tüpler içine alındı ve analize kadar -40°C'de bekletildi.



Resim 3. Dişeti oluğu sıvısı alınması için, kağıt stripin periodontal cep içine yerleştirilmesi

Dişeti oluğu sıvısı MMP-8 tayini: Dişeti oluğu sıvısı örneklerindeki toplam MMP-8 seviyesi Hanemaaijer ve ark.⁵⁵ tarafından tarif edilen şekilde zaman ayarlı immunoflorasan tekniği (IFMA) ile belirlendi. 8708 ve 8706 (Medix Biochemica) spesifik monoklonal MMP-8 antikorları ayrı ayrı antikor yakalayıcı ve izleyici olarak kullanıldı. İzleyici antikor europium-chelate maddesi ile işaretlendi. Deney tamponu, 20 mM Tris HCl, pH 7.5, 0.5 M NaCl, 5 mM kalsiyum klorür, 50 µM çinko klorür, %0.5 sığır serum albumin, %0.05 sodyum azid ve 20 mg/litre dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) içermekteydi. İşaretli antikor ile 1 saatlik inkübasyon yapıldıktan sonra, örnekler deney tamponu içinde sulandırıldı ve 1 saat süreyle inkübe edildi. Daha sonra ilave solusyon eklendi ve 5 dakika sonra 1234 Delfia Research Fluorometer (Wallac, Turku, Finlandiya) kullanılarak örneklerin floresanlık özellikleri ölçüldü. Monoklonal antikorların MMP-8'e özgünlüğü poliklonal MMP-8 antikorları ile aynıydı. Dişeti oluğu sıvısında toplam MMP-8 tayini ile ilgili işlemler Helsinki Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü'nde gerçekleştirildi.

Klinik periodontal ölçümler: Mikrobiyolojik örnek sonuçlarına göre seçilen deney ve kontrol bölgelerinden ilk olarak dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındı. Daha sonra klinik periodontal değerlendirmelere geçildi. Önce papil kanama indeksi değerleri saptandı.¹²⁴ Deney ve kontrol bölgelerinin Williams sondası ile sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi ölçümleri yapıldı. Aproksimal bölgede yapılan sondalama derinliği ve ataşman seviyesi tayininde, bukkal eğimde aproksimal temas noktalarına en yakın noktalardan ölçüm yapılmasına çalışıldı.

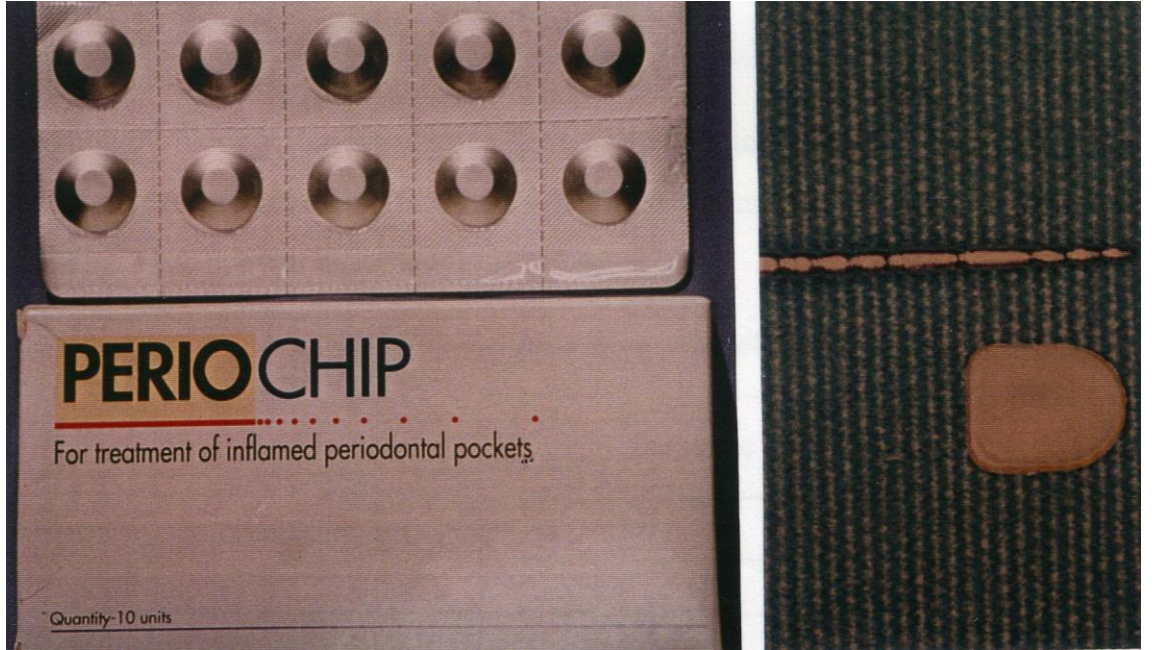
Mikrobiyal plak miktarını belirleyebilmek için, dişler bazik füksin ile boyanarak plak indeksi değerlendirmesi yapıldı.¹¹⁴ Klinik periodontal parametrelerin tayinini takiben Modifiye Bass tekniğine göre fırçalama tekniği ve uygun arayüz temizlik aracı kullanmaları için, hastalara ağız hijyeni eğitimi verildi. Araştırma süresince kimyasal plak kontrolü yapmamaları konusunda hastalar uyarıldı.

Diş yüzeyi temizliği (DYT) ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (KYD) işlemleri, klorheksidin çip uygulaması: Başlangıç randevusunda kontrol ve deney bölgelerinden dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındıktan ve klinik periodontal değerlendirmeler yapıldıktan sonra, DTY ve KYD işlemlerinin yapılmasına geçildi. Hastaların ağızındaki tüm dişlerde DYT ve bunu takiben lokal anestezi altında her dişte 5 dakika sürecek şekilde KYD işlemleri yapıldı. KYD işleminde pürüzsüz, sert bir kök yüzeyi elde edilmesi hedeflendi. Kontrol grubu dişlerine sadece DYT ve KYD yapıldı, deney grubu dişlerinde ise DYT ve KYD işlemlerinden sonra seçilen aproksimal bölgelerde periodontal cep içerisine klorheksidin çip (Periochip)¹ yerleştirildi. Uygulamadan sonra klorheksidin çipin cep içerisinden çıkmaması için, hastalardan deney bölgelerinde 10 gün boyunca dişipi kullanmamaları istendi.

¹ Perio Products Ltd. Israil

Hastalar başlangıç randevusundan 2 gün sonrası için tekrar çağrıldı ve bu randevuda dişeti oluğu sıvısı örnekleri tekrar alındı. Bu randevuda klorheksidin çipin cep içerisindeki varlığı kontrol edildikten sonra, hastalara çip uygulamasını takiben kötü tad, ağrı gibi herhangi bir yakınmalarının olup olmadığı soruldu. Çip uygulanan bölgede dişetinde kızarıklık, ödem gibi herhangi bir reaksiyon ve dişlerde renk değişikliği olup olmadığı kontrol edildi.

Klorheksidin çipin ticari formu olan Periochip'in ambalaj kutusunda klorheksidin glukonat içeren 10 adet çip bulunmaktadır. 5x4x0.5 mm boyutlarındaki çipin şekli bir mermiye benzetilebilir (Resim 4). Uygulama sırasında çip presel ile tutulup yarım yuvarlak olan kenarı cebin apikaline bakacak şekilde periodontal cebin içine yerleştirilir (Resim 5). Bu işlem kısa sürede yapılmalıdır, çünkü cep içerisine yerleştirilmeye çalışılan çip ortamın ıslaklığı ve nemine yumuşamaya başlar. Uygulama esnasında çipin tamamının cep içerisinde olması, ortamdaki kolayca çıkmasını engeller.



Resim 4. Klorheksidin çipin (Periochip) ticari formu ve boyutu



Resim 5. Klorheksidin çipin periodontal cep içerisine yerleştirilmesi

Çalışma planımıza göre, hastalar klorheksidin çip uygulamasından 10 gün sonra tekrar çağrıldı ve kontrol edildiler. Bu randevuda da dişeti oluğu sıvısı örnekleri alındı.

Başlangıç randevusunda yapılan klinik periodontal ölçümler ve mikrobiyolojik değerlendirmeler 1., 3. ve 6. aylarda tekrarlandı. Dişeti oluğu sıvısı örnekleri ise başlangıç randevusunda alındıktan sonra 2. ve 10. günlerde, daha sonra 1., 3. ve 6. aylarda toplandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta takip çizelgesi

	ilk muayene	başlangıç	2. gün	10. gün	1. ay	3. ay	6. ay
Mikrobiyolojik örnek alınması	x				x	x	x
Klinik ölçümler		x			x	x	x
Dişeti oluğu sıvısı örneği alınması		x	x	x	x	x	x
DYT + KYD		x					
Klorheksidin çip uygulaması		x					

İstatistiksel Değerlendirmeler

Araştırmanın kontrol ve deney gruplarında farklı sürelerle ait klinik ve mikrobiyolojik veriler Split plot varyans analizi, Friedman testi, Wilcoxon-matched pairs signed-ranks test ve t-testi ile hem grupların kendi içlerinde hem de gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Kontrol ve deney gruplarına ait dişeti oluğu sıvısından elde edilen MMP-8 değerleri ise SAS istatistik programında Split plot analizi ve LSD (Least Significant Difference) testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırmaya 22 erişkin periodontitisli hasta dahil edildi. Ancak hasta takip süresinde 4 hasta antibiyotik kullandıkları veya kontrol seanslarına zamanında katılmadıkları için araştırmadan çıkarıldı. Böylece 18 erişkin periodontitisli hastada 18'i kontrol 18'i deney olmak üzere, toplam 36 bölge 6 ay boyunca takip edilerek araştırma tamamlandı.

Klorheksidin çip uygulamasını takiben 6 hastada uygulama gününde ağrı, 1 hastada da acı tad yakınması saptandı.

Her hastanın kontrol ve deney grubu bölgelerine ait sondalanan cep derinliği, klinik ataşman kazancı, papil kanama indeksi, plak indeksi, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* koloni sayısı ortalamaları hesaplandı. Başlangıçtaki klinik ve mikrobiyolojik değerler arasında kontrol ve deney grubu bölgeler arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı saptandı.

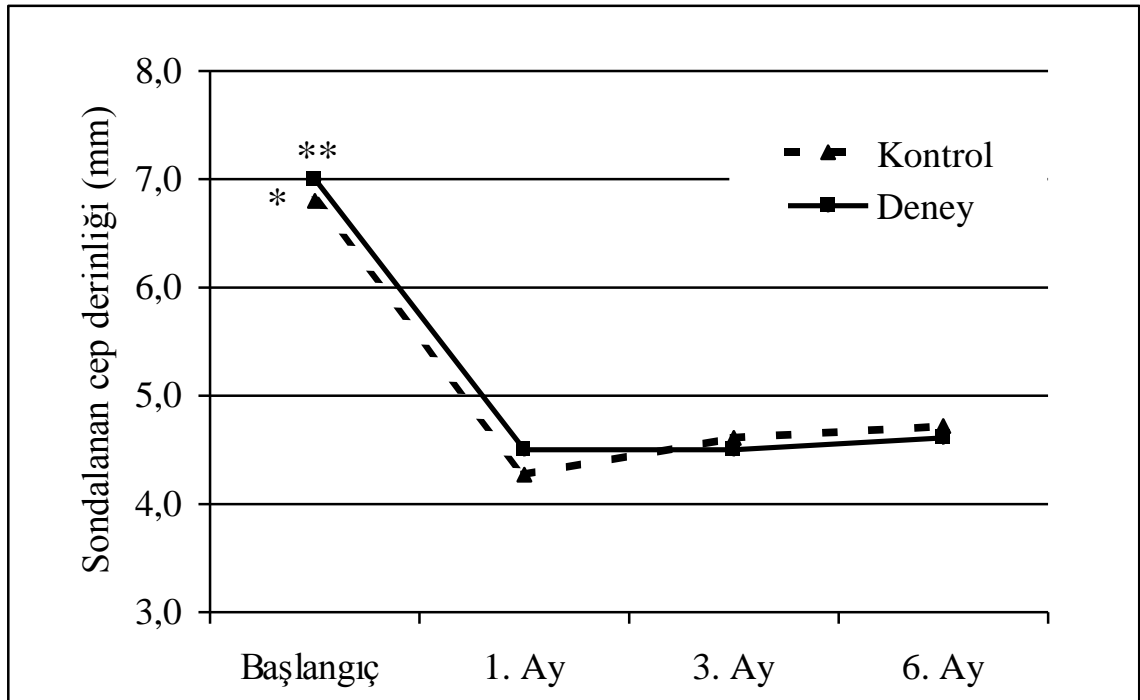
Tedaviden sonraki 1. ayda sondalanan cep derinliği değerleri gerek kontrol gerekse de deney grubunda istatistiksel anlamda azaldı (sırasıyla, $p=0.0000$, $p=0.0000$) ve bu azalma zaman içinde önemli bir değişiklik gözlenmeden devam etti (Tablo 5, Grafik 1). Başlangıç değerlerine göre 6. ayda sondalanan cep derinliğindeki azalma kontrol grubunda ortalama 2.11 mm, deney grubunda ortalama 2.39 mm olarak saptandı (Grafik 2). Ancak iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Sondalanan cep derinliğinde 2 mm ve daha fazla azalma olan bölgelerin oranı tedaviden sonraki 1. ayda kontrol grubunda %88.9, deney grubunda ise %94.4 olarak saptandı (Grafik 3). 6. ayda ise deney grubunda bu oran değişmezken, kontrol grubunda bu oranın %77.8'e düştüğü belirlendi (Grafik 3).

Tablo 5. Sondalanan cep derinliği ortalamaları (mm) (ortalama \pm standart hata)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	6.83 \pm 0.22*	7.00 \pm 0.16**
1. ay	4.27 \pm 0.17	4.50 \pm 0.16
3. ay	4.61 \pm 0.16	4.50 \pm 0.18
6. ay	4.72 \pm 0.21	4.61 \pm 0.18

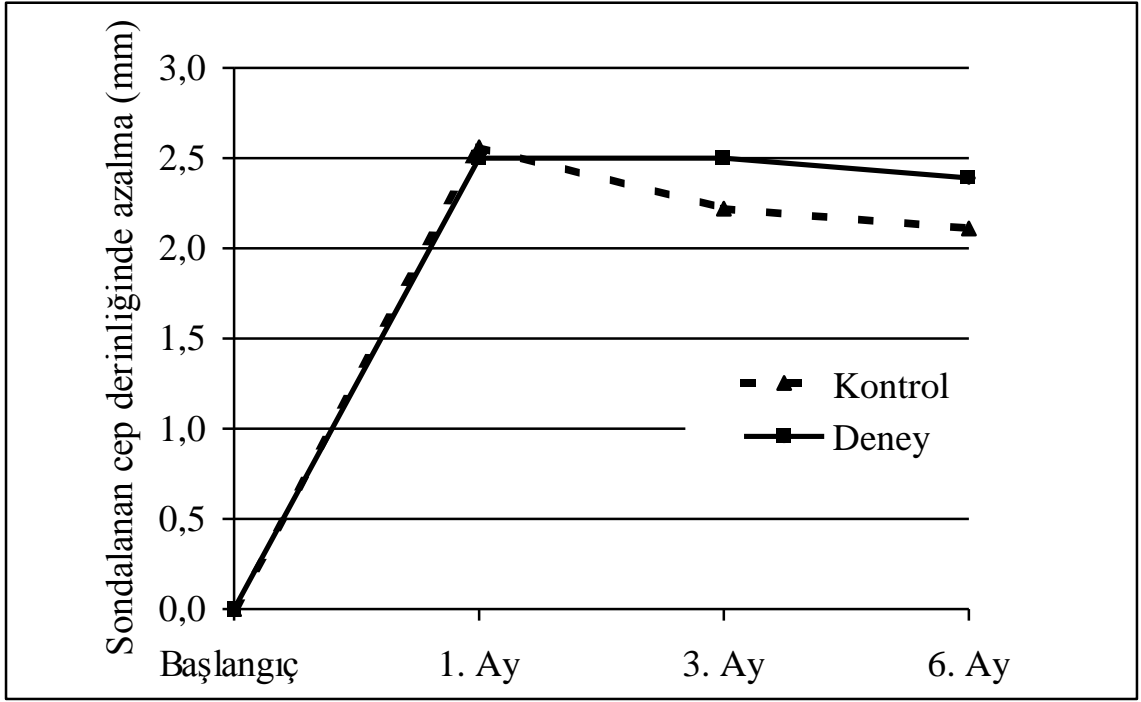
* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p < 0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p < 0.05$)

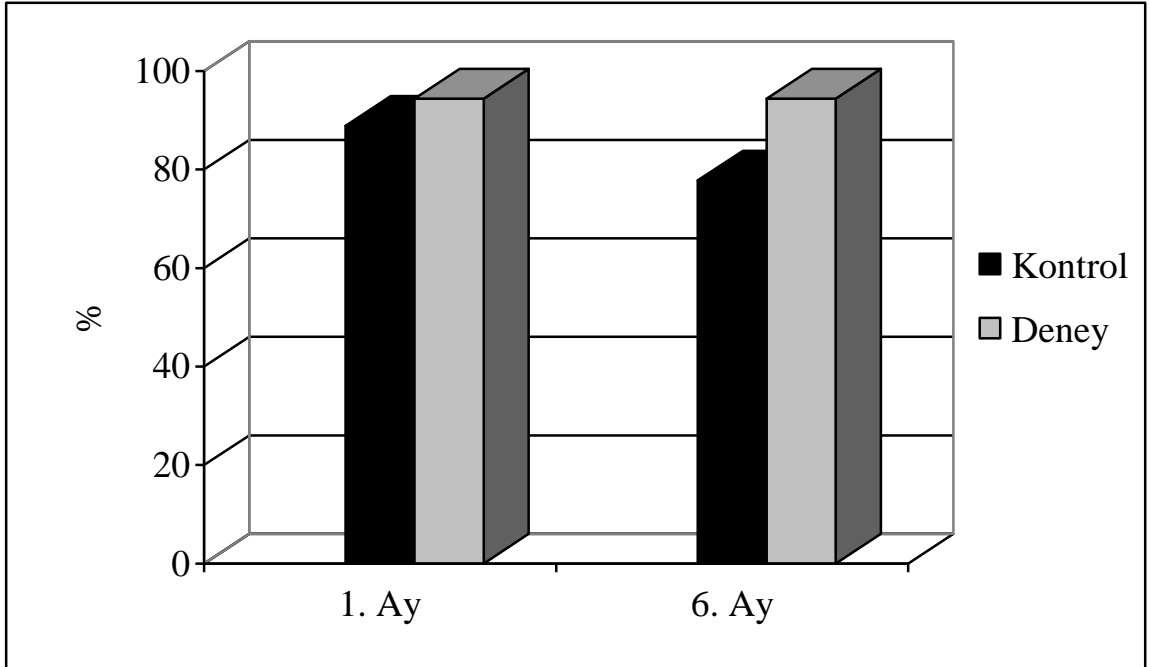
**Grafik 1.** Sondalanan cep derinliği ortalamaları (mm)

* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p < 0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p < 0.05$)



Grafik 2. Sondalanan cep derinliğinde azalma ortalamaları (mm)

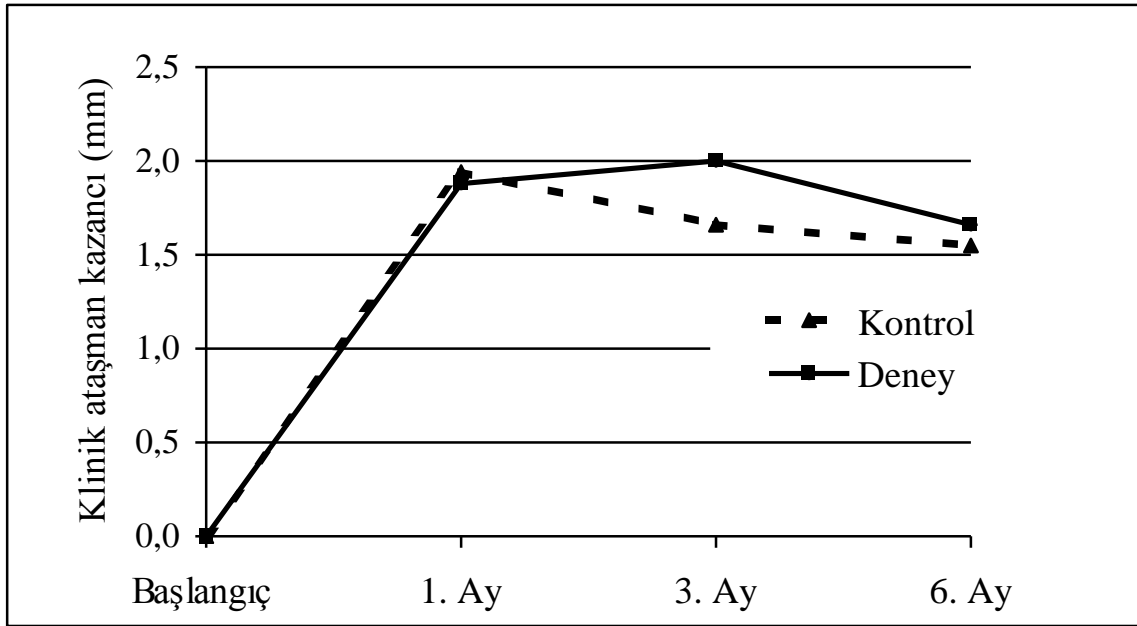


Grafik 3. Sondalanan cep derinliğinde 2 mm ve daha fazla azalma olan bölgelerin oranı (%)

Ataşman seviyesi değerleri incelendiğinde, tedaviden 1 ay sonra kontrol ve deney grubunun her ikisinde de istatistiksel anlamda ataşman kazancı olduğu saptandı ($p<0.05$) ve bu kazanç takip süresince devamlılığını sürdürdü (Tablo 6, Grafik 4). İki grup arasındaki en farklı ataşman kazancı 3. ayda gözlemlendi, kontrol grubunda 1.66 mm'lik ataşman kazancına karşın deney grubunda 2.00 mm'lik kazanç olduğu belirlendi (Tablo 6). Ataşman kazancı miktarının 6. ayda da her iki grupta benzer seviyede olduğu saptandı. Takip süresinin tüm zaman dilimlerinde gruplar arasında ataşman kazancı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Klinik ataşman kazancı ortalamaları (mm) (ortalama \pm standart hata)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	-	-
1. ay	1.94 \pm 0.17	1.88 \pm 0.17
3. ay	1.66 \pm 0.22	2.00 \pm 0.21
6. ay	1.55 \pm 0.21	1.66 \pm 0.19



Grafik 4. Klinik ataşman kazancı ortalamaları (mm)

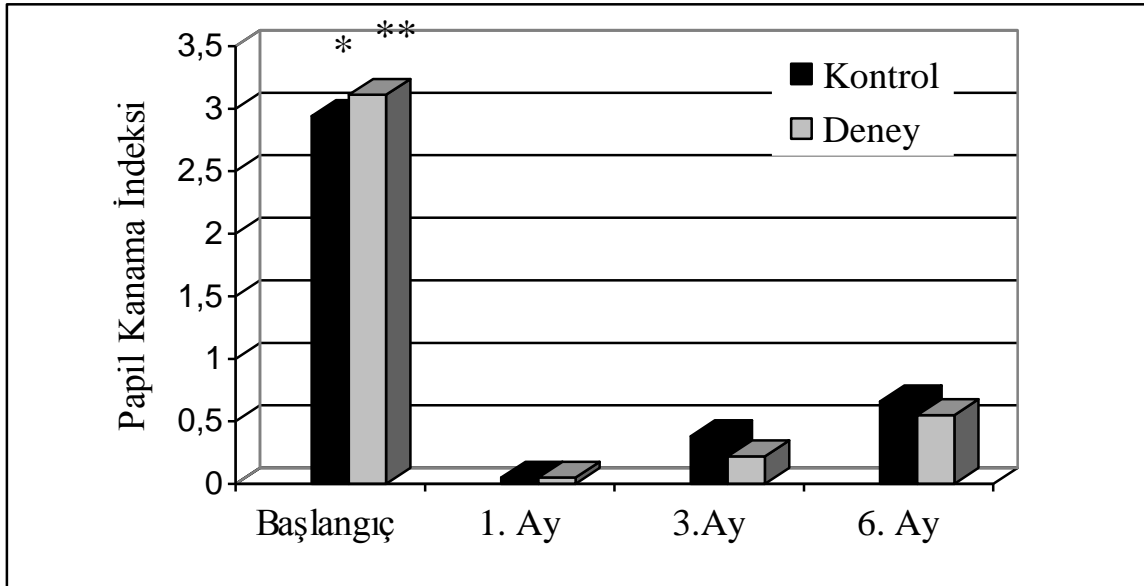
Papil kanama indeksi değerlendirmesinde; tedaviden sonraki 1. ay kontrol seansında hem kontrol hem deney gruplarında önemli seviyede azalma olduğu (sırasıyla $p=0.0000$, $p=0.0000$) ve bu azalmanın iki grup için de 6 ay süresince istatistiksel anlamda fark göstermeden devam ettiği saptandı ($p>0.05$) (Tablo 7, Grafik 5).

Tablo 7. Papil kanama indeksi ortalamaları (ortalama \pm standart hata)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	$2.94 \pm 0.17^*$	$3.11 \pm 0.15^{**}$
1. ay	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.05
3. ay	0.38 ± 0.11	0.22 ± 0.10
6. ay	0.66 ± 0.16	0.55 ± 0.14

* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)



Grafik 5. Papil kanama indeksi ortalamaları

* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

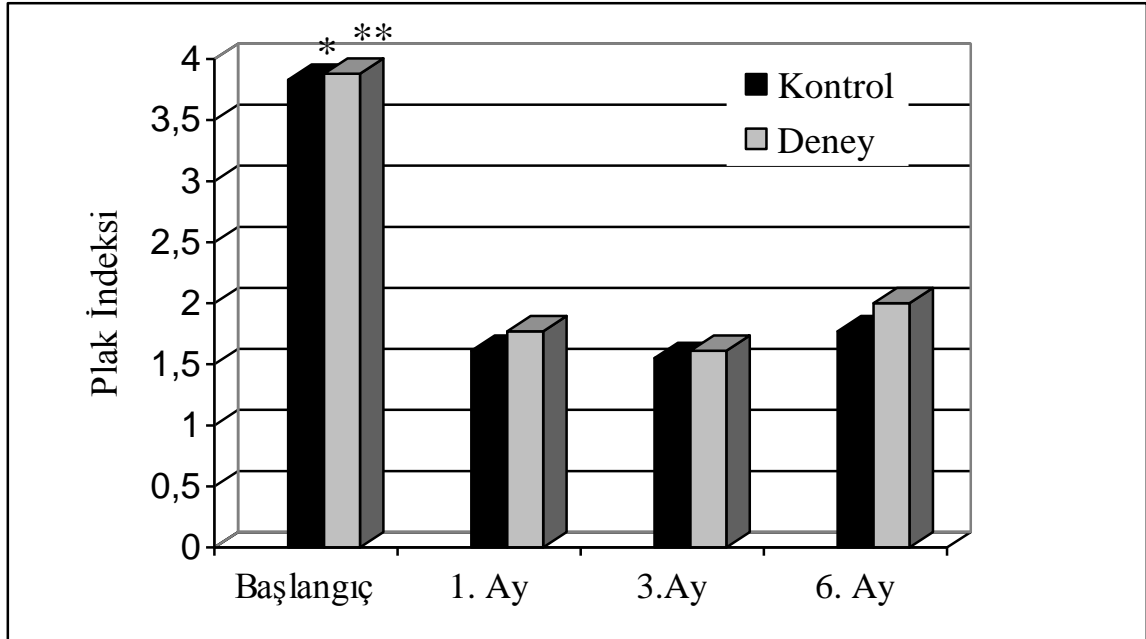
Kontrol ve deney gruplarında 1. ay sonunda başlangıca göre plak indeksi değerlerinde istatistiksel anlamda azalma olduğu (sırasıyla $p=0.0000$ $p=0.0000$) ve bu azalmanın 6 ay boyunca önemli bir değişiklik göstermeden devam ettiği saptandı ($p>0.05$). (Tablo 8, Grafik 6).

Tablo 8. Plak indeksi ortalamaları (ortalama \pm standart hata)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	3.83 \pm 0.14*	3.88 \pm 0.13**
1. ay	1.61 \pm 0.14	1.77 \pm 0.12
3. ay	1.55 \pm 0.12	1.61 \pm 0.11
6. ay	1.77 \pm 0.10	2.00 \pm 0.11

* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

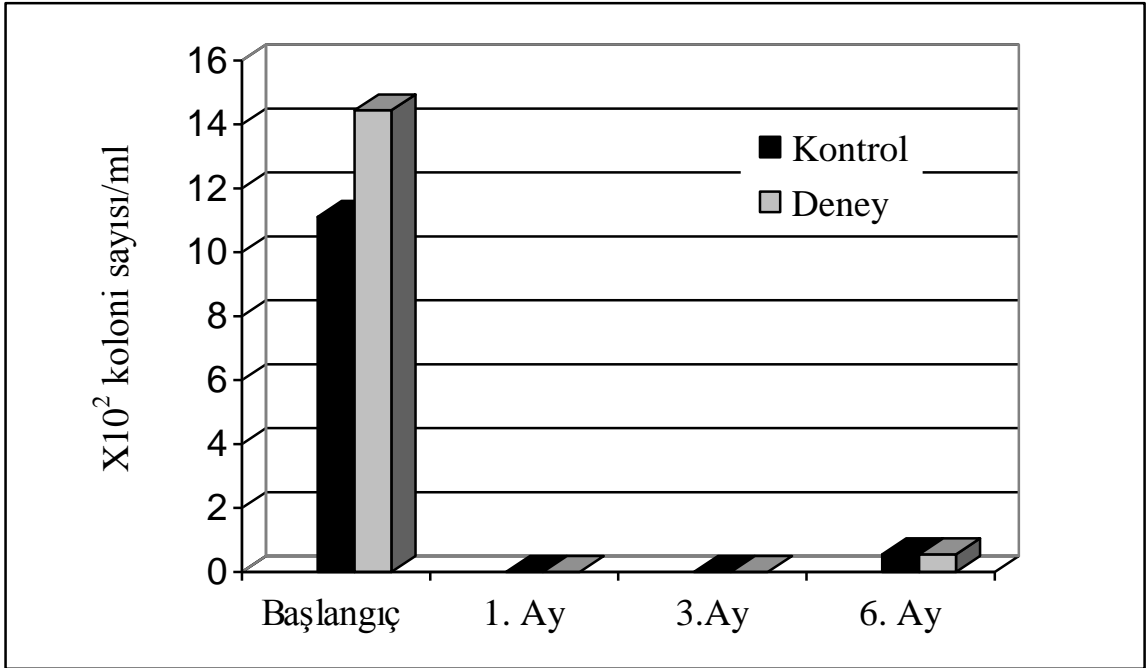


Grafik 6. Plak indeksi ortalamaları

* Kontrol grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

** Deney grubunda 1., 3. ve 6. ay değerlerinden istatistiksel anlamda farklılık ($p<0.05$)

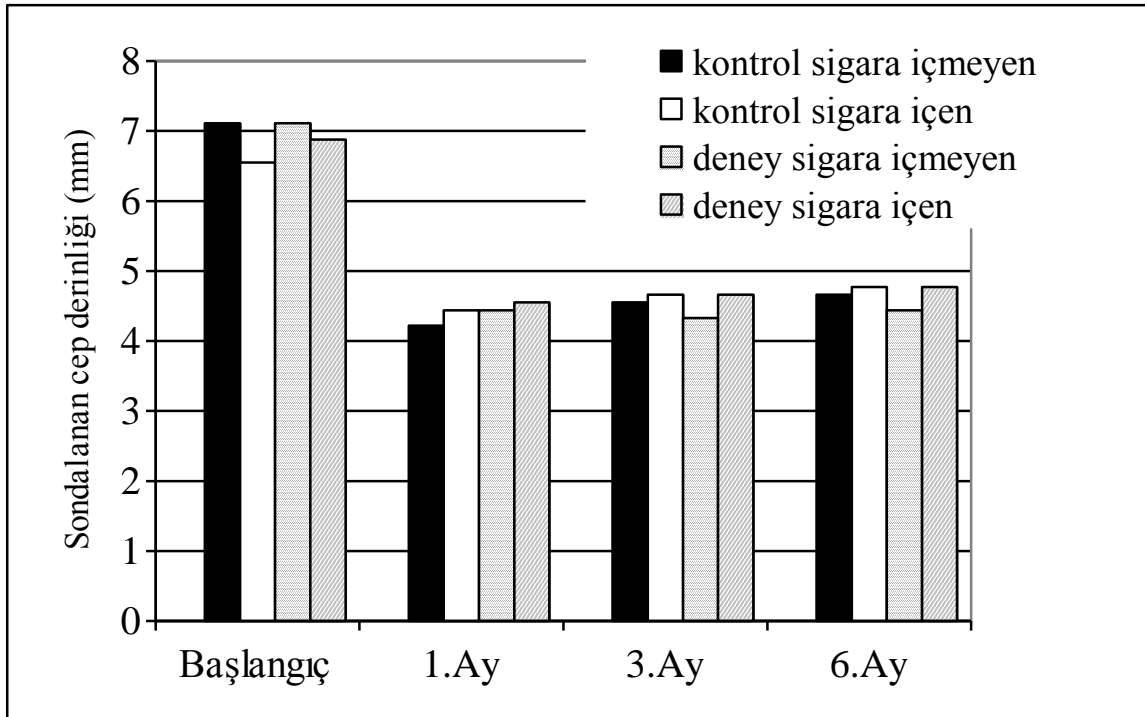
Başlangıçta *P. gingivalis* koloni sayısı deney grubunda ortalama 14.44 ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml), kontrol grubunda ise ortalama 11.11 ($\times 10^2$ koloni sayısı/ml) olarak bulundu. 1. ve 3. aylardaki mikrobiyolojik tetkiklerde kontrol ve deney grubu bölgelerin hiçbirinde *P. gingivalis* varlığı saptanmadı. 6. ayda bir hastanın kontrol ve deney bölgelerinin her ikisinde de 10 koloni *P. gingivalis* varlığı saptandı (Grafik 7).



Grafik 7. *P. gingivalis* koloni sayıları ortalamaları ($\times 10^2$ kolonisayısı/ml)

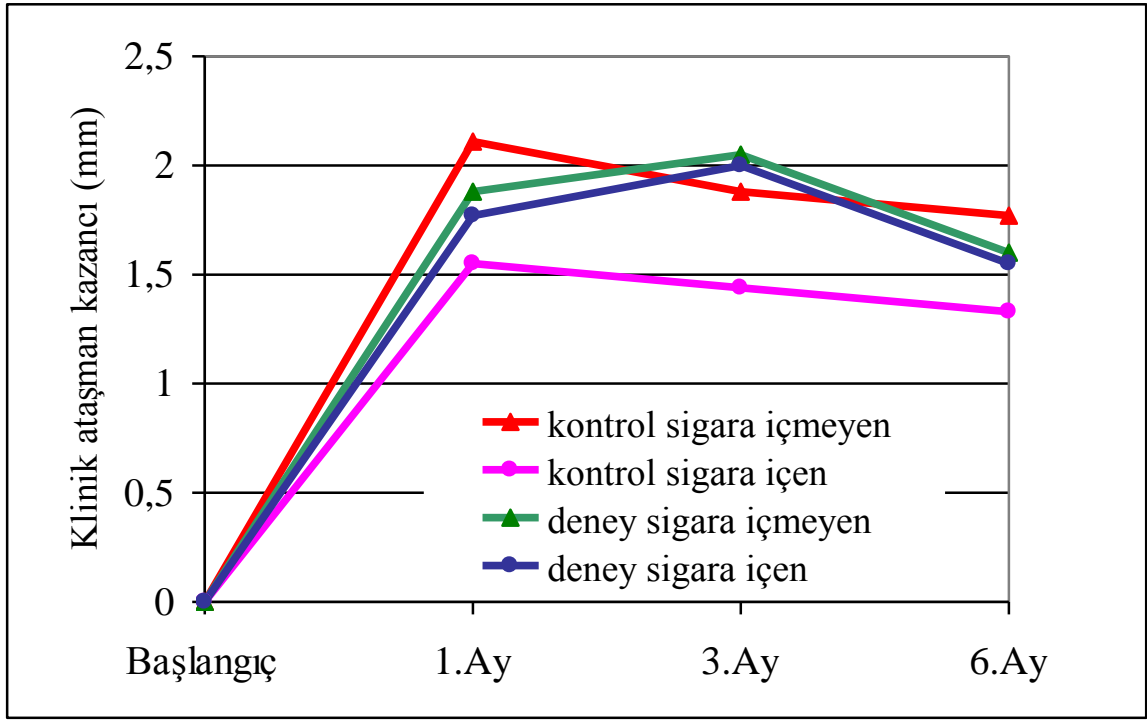
Başlangıçta örnek alınan kontrol ve deney bölgelerinden sadece 3 tanesinde *P. intermedia* / *P. nigrescens* varlığı saptanırken, çalışma süresince başka hiçbir bölgede bu mikroorganizmaların varlığı gözlenmedi. Bu nedenle bu patojen ile ilgili istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Kontrol ve deney gruplarında sigara içen ve içmeyen hastalara ait sondalanan cep derinliği değerleri birbiriyle karşılaştırıldı ve sigara içiminin bu iki tedavi uygulaması üzerine olan etkisi incelendi. Gerek kontrol gerekse de deney gruplarında sigara içmeyen hastaların sondalanan cep derinliğinin sigara içenlere kıyasla tüm kontrol seanslarında daha fazla azaldığı saptandı (Grafik 8). Ancak sigara içen ve içmeyen gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel anlam taşımadığı belirlendi ($p>0.05$).



Grafik 8. Sigara içen ve içmeyen hastaların sondalanan cep derinliği ortalamaları (mm)

Kontrol ve deney gruplarında sigara içen ve içmeyen hastalar klinik ataşman kazancı açısından karşılaştırıldığında, gerek kontrol gerekse de deney gruplarında sigara içmeyen hastalarda daha fazla klinik ataşman kazancı olduğu belirlendi (Grafik 9). Ancak, klinik ataşman kazancı açısından sigara içenlerle içmeyenler arasındaki farklar istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).



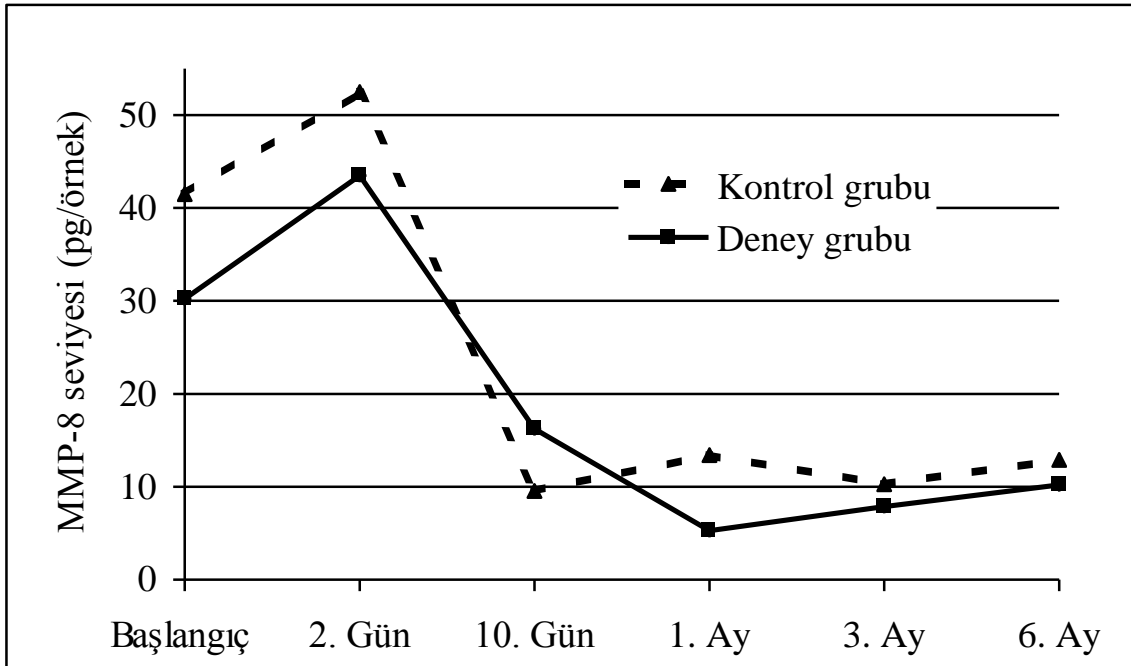
Grafik 9. Sigara içen ve içmeyen hastaların klinik ataşman kazancı (mm) ortalamaları

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplam MMP-8 seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol ve deney gruplarında başlangıçta ve 2. günde elde edilen değerler daha sonraki kontrol seanslarında elde edilen değerlerden istatistiksel anlamda daha yüksek bulundu ($p < 0.05$), (Tablo 9, Grafik 10). Bu sonuç, gerek tek başına DYT ve KYD uygulaması gerekse de DYT ve KYD ile beraber klorheksidin çip uygulamasından 10 gün sonra dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin önemli düzeyde düştüğünü ortaya koydu. Tedavi sonrası 10. günde DYT ve KYD uygulanan kontrol grubunda, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan deney grubuna oranla, MMP-8 seviyesinin oldukça düşük olduğu saptandı, ancak fark istatistiksel anlam taşımıyordu ($p > 0.05$). Tedavi sonrası 1. ayın sonunda ise DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grupta MMP-8 seviyesi kontrol grubuna göre oldukça düşük bulundu. İki grup arasındaki farkın yine istatistiksel anlam taşımadığı belirlendi ($p > 0.05$). Kontrol ve deney gruplarında 3. ve 6. ay sonunda MMP-8 seviyelerinin çok farklı olmadığı ($p > 0.05$), fakat deney grubunda bu değerlerin daha düşük olduğu belirlendi. Grupların zamandan benzer şekilde etkilenmelerinden dolayı, kontrol seanslarında iki grubun MMP-8 seviyeleri ortalamaları arasında saptanan farklılıkların istatistiksel anlamlı olmadığı bulundu ($p > 0.05$).

Tablo 9. Dişeti oluşu sıvısı örneklerinin toplam MMP-8 seviyeleri ortalamaları (pg/örnek)

	KONTROL GRUBU	DENEY GRUBU
Başlangıç	41.48±7.96 ^a	30.22± 7.96 ^a
2. gün	52.48± 7.96 ^a	43.48± 7.96 ^a
10. gün	9.53± 7.96 ^b	16.24± 7.96 ^b
1. ay	13.39± 7.96 ^b	5.28± 7.96 ^b
3. ay	10.28± 7.96 ^b	7.86± 7.96 ^b
6. ay	12.89± 7.96 ^b	10.21± 7.96 ^b

^{a,b}: aynı sütundaki farklı harflerle işaretlenen gruplar arasındaki farklılık önemlidir (p<0.05)



Grafik 10. Dişeti oluşu sıvısı MMP-8 seviyeleri ortalamaları (pg/örnek)

TARTIŞMA

Bu araştırmada, erişkin periodontitisli bölgelerde DYT ve KYD işlemlerine ek olarak kullanılan klorheksidin ip uygulamasının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Periodontal hastalığın temel etyolojik faktörünün mikrobiyal dental plak ve onun ürünlerinin olduğu bilindiğinden, istenen düzeyde iyileşme sağlayabilmek için öncelikle bu lokal iritanların mekanik olarak uzaklaştırılması gerekmektedir. Dar ağızlı ve derin ceplerin olduğu, kök yüzeyinde konkavite ve düzensizliklerin bulunduğu, furkasyon girişinin ve çatısının dar olduğu durumlarda periodontal alet maniplasyonu zorlaşmakta, DYT ve KYD işlemlerinin etkin olarak yapılması güçleşmekte ve bu durum eklentilerin tamamen uzaklaştırılmasını imkansız kılmaktadır.^{7,26,98} Ayrıca, kök yüzeyinde tedavi sonrasında kalan sert eklentiler pürüzlü yüzeyleri ile plağın barınmasına ortam hazırlarlar.^{7,26} Tüm bu nedenlerden dolayı, özellikle orta ve ileri Őiddette periodontitis olgularının tedavisi amacıyla, cep ortamındaki plak mikroorganizmalarının daha etkin bir Şekilde yok edilebilmesi için antibiyotik veya antiseptik kullanımına periodontal tedavide yer verilmiştir.^{45,51,112} Bugüne kadar periodontal tedavide antibiyotikler sistemik ve lokal olarak uygulanmışlardır.^{10,45,51,112,155} Ancak sistemik kullanılan antibiyotiklerin periodontal hastalıklı bölgede yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi için yüksek dozlarda kullanılmaları gerekmektedir. Antibiyotikler yüksek dozda kullanıldıklarında bakteri rezistansı gelişmesi, ilaç etkileşimleri ve istenmeyen yan etkiler olabilmekte, bunun yanısıra sistemik uygulama için iyi bir hasta uyumunun olması da gerekmektedir.³⁶ Bu nedenlerle, periodontal tedavide antibiyotiklerin

lokal kullanımları yoluna gidilmiştir.^{45,51,112} Antimikrobiyal ajanların içinde en etkili olanlardan biri olarak kabul edilen klorheksidinin gargara ve irrigasyon formları periodontitisin tedavisinde yeterli derecede etkili bulunamamıştır.^{16,141} Bu araştırmacılar olumsuz etkinin nedenini, ilacın periodontal cep içerisinde yeterli süre ve konsantrasyonda bulunamamasına bağlamışlardır. Tek başına sistemik antimikrobiyal ajan uygulaması ile yeterli klinik iyileşmenin sağlanamadığı yapılan araştırmalarda bildirilmiştir.^{2,10,134} Sistemik uygulamanın yanısıra gargara ve irrigasyon formlarının yeterli etkinliği gösterememelerinden dolayı, antimikrobisallerin uygulanması için lokal salım sistemleri geliştirilmiştir.^{45,53,128}

20 yıl önce Goodson ve ark.⁴⁷ lokal salım yapabilen antibakteriyel sistemler fikrini ilk olarak ortaya atmışlardır. Çeşitli araştırma grupları^{46,154} lokal salım yapan tetrasiklin fibriller üzerine çalışmış, periodontal tedavide bu fibrillerden faydalanılmaya başlandıktan sonra diğer antimikrobiyal ürünler de araştırma konusu yapılmıştır.^{5,39,66,110,111,140,158} Tetrasiklin fibrillerden sonra geliştirilen lokal salım sistemleri; metronidazol ve minosiklin jel,^{5,147,152,158} doksisiklin polimer^{39,110} ve klorheksidin çiptir.^{66,140}

Lokal antimikrobiyal ajanlar ile DYT ve KYD işlemleri birlikte uygulandığında klinik tedavi sonuçlarında olumlu gelişmelerin olduğunu bildiren çeşitli araştırmalar mevcuttur.^{27,97,99,123,159,167} Periodontal tedavi sonuçlarına olumlu katkıları olduğu ileri sürülen bu ürünlerin tercih edilmesinde, etkinliklerinin yanısıra uygulama kolaylıklarının ve maliyetlerinin de dikkate alınması gerekir. Tetrasiklin fibrillerin cep içine uygulanması zaman alıcı (tek diş için ortalama 10-15 dakika) bir işlem olup, uygulamadan 10 gün sonra bu fibrillerin cep içerisinden hekim tarafından çıkarılması gerekmektedir. Minosiklin ve metronidazol jellerin uygulamalarında kısa süreli aralıklarla tekrarların yapılması gerekmekte, bu ise aynı ağızda birkaç dişe uygulamanın gerektiği durumlarda tedavi süresini ve maliyetini arttırmaktadır. Oysa ki klorheksidin çip, oldukça kolay ve kısa sürede (tek diş için ortalama 1 dakikadan az) uygulanması,

cep içine uygulandıktan sonra “biodegradable” özelliğe sahip olması nedeniyle hekim tarafından çıkarılmasının gerekmemesi gibi avantajlara sahiptir.

Çeşitli araştırmacılar, klorheksidin içeren etil selluluz yapıdaki filmleri geliştirmiş ve farmakolojik açıdan test etmişlerdir.^{38,138,142} Bu filmlerden terapötik ajanın salımının; kullanılan çözücüye, filmin içerisindeki ilaç konsantrasyonuna ve filmin boyutlarına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Stabholz ve ark.¹⁴² DYT ve KYD işlemlerinden sonra periodontal ceplerin içine klorheksidin film yerleştirmiş ve tedaviden 11 hafta sonra bu grupta, tek başına DYT ve KYD işlemleri uygulanan gruba kıyasla, daha iyi klinik sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Yine aynı araştırmacının yaptığı 2 yıl süreli bir başka çalışmada, idame tedavisi süresince klorheksidin film uygulanan bölgelerde uygulanmayanlara göre daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir.¹⁴³ Steinberg ve ark.,¹⁴⁵ klorheksidin glukonat içeren ve formaldehit ile çapraz bağlantılı byco protein matriksi yapısındaki taşıyıcısı olan, “biodegradable” özellikte kontrollü salım yapabilen bir ürünü 1990 yılında geliştirmişlerdir. Klorheksidin bu taşıyıcıdan salımı, proteinin çapraz bağlantılarının derecesine bağlıdır. Steinberg ve ark.’nın¹⁴⁵ bu araştırması esas alınarak, kontrollü lokal klorheksidin salımı yapan klorheksidin çip (PerioChip, Perio Products Ltd., İsrail) ürünü ise 1995 yılında geliştirilmiştir.

Lokal salımlı antimikrobiyal ajanlarla ilgili yapılan bazı araştırmalarda DYT ve KYD işlemleri yapılmaksızın lokal salım sistemi uygulaması tek başına tedavi seçeneği olarak denenmiş ve bu bölgeler DYT ve KYD işlemleri yapılan kontrol grubu bölgelerle karşılaştırılmıştır.^{146,157} Bu araştırmalara karşın, Greene,⁵² Moore ve ark.,⁹⁴ Noyan ve ark.,⁹⁹ Jeffcoat ve ark.,⁶⁶ Soskolne ve ark.¹⁴⁰ tek başına lokal antimikrobiyal uygulamasının DYT ve KYD işlemlerine alternatif bir tedavi girişimi olamayacağını bildirmişlerdir. Diğer taraftan Needleman ve ark.,⁹⁶ lokal uygulamalar esnasında subgingival bölgedeki mikrobiyal plak ve diştaşı varlığının cep içine ilaç penetrasyonunu engellediğini ve böylece cepte bakteri repopülasyonunun hızlandığını ileri sürmüşlerdir. Cep içerisinde bulunan

mikroorganizmalar kök yüzeyinde biofilm tabaka halinde bulunur.⁵⁴ Tonetti,¹⁵⁴ bakteriyel biofilmi yok edebilmek için lokal salım yapan antimikrobiyal ajanların uygun konsantrasyonda kullanılması gerektiğini savunmuş, bunun da lokal antimikrobiyal ajanın DYT ve KYD işlemleri ile beraber uygulanması sonucu sağlanabileceğini ileri sürmüştür. Çeşitli araştırmacıların ileri sürdüğü gibi, DYT ve KYD işlemleri periodontal tedavinin temelini oluşturur.^{26,64,98} Lokal salım sistemi ile antimikrobiyal ajanın uygulanmasının tek başına uygulanan alternatif bir tedavi seçeneği olarak periodontal tedavide yer alamayacağı görüşünden hareketle araştırmamızda, lokal klorheksidin çip uygulamasının gerçek etkinliğini araştırabilmek için ileri periodontitisli bölgelerde DYT ve KYD işlemlerine ek olarak klorheksidin çip uygulaması yapılmıştır.

Soskolne ve ark.¹⁴⁰ ve Jeffcoat ve ark.'nın⁶⁶ çok merkezli çalışmalarından farklı olarak, araştırmamızda sadece tedavinin başlangıcında periodontal ceplere klorheksidin çip uygulaması yapılmış, 3. ayda klorheksidin çip uygulaması tekrarlanmamıştır. Klorheksidin dışındaki lokal antimikrobiyal ajanların tekrarlayan uygulamaları sonrasında bakteri rezistansı gelişebileceğinden dolayı bu ajanların uygulamaları genellikle tek seferde yapılmaktadır.^{5,39,46,50,58,105,110,111} Oysaki Soskolne ve ark.¹⁴⁰ ile Jeffcoat ve ark.,⁶⁶ tekrarlayan klorheksidin çip uygulamalarının olumlu klinik katkısından söz etmişlerdir. Bugüne kadar klorheksidine karşı bakteri rezistansının geliştiği rapor edilmediğinden dolayı, derin ceplerde klorheksidin çipin 3 ayda bir tekrarlayan uygulamaları önerilmektedir.^{66,140} Ancak Zafiroopoulos ve ark.,¹⁶⁸ DYT ve KYD işlemlerine ek olarak bir ve iki klorheksidin çip uygulamasının yapıldığı grupları, sadece DYT ve KYD uygulanan grupla klinik açıdan karşılaştırmışlar, 6. ayın sonunda iki klorheksidin çip uygulanan grupta, tek çip uygulanan grupta ve kontrol grubunda sondalanan cep derinliğindeki azalmayı farklı bulmamışlardır. O nedenle biz de araştırmamızda bir klorheksidin çip uygulamasının sonuçlarını değerlendirmeyi yeğledik. Çünkü hastalara ömür boyu birkaç aylık aralıklarla lokal antimikrobiyal

ajan uygulanmasının özellikle ülkemiz koşullarında bir tedavi gerekliliği olamayabileceğini düşünmekteyiz.

Lokal antimikrobiyal ajanlarla ilgili araştırmaların planlanmasında, hasta sayısının mı yoksa tedavi edilecek bölgelerin sayısının mı esas alınacağı tartışma konusu olmuştur. İdealde ikisinin benzer dağılımda olması sağlanmalıdır. Goodson ve ark.,⁴⁴ lokal salım sistemi ile ilgili yaptıkları araştırmalarında, her bir tedavi seçeneği için her hastada tek bölgenin seçilmesinin daha doğru olacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle araştırmamızdaki her hastada uygun olan bir deney ve bir kontrol bölgesi seçilerek araştırma sürdürülmüştür. Araştırma süresince, mikrobiyolojik çalışmaları etkileyeceğinden dolayı, kontrol seanslarında DYT ve KYD işlemleri yapılmamıştır.

Çok sayıda dişin incelendiği uzun süreli çalışmalarda hastaların klinik periodontal parametreleri kaydedilirken, dişetin enflamatuvar durumu daha çok “Sondalamada Kanama İndeksi”⁸ kullanılarak tayin edilmiştir.^{33,66,83,140} Ancak bu indeks sadece kanamanın var olup olmadığını değerlendirmekte, kanamanın miktarı hakkında bilgi verememektedir. Bundan dolayı araştırmamızda kanama miktarını 4 dereceli değerlendiren “Papil Kanama İndeksi”nin¹²⁴ kullanımı yeğlenmiştir. Mikrobiyal dental plak miktarının tayini için uzun süreli klinik çalışmalarda genellikle “Silness & Loe”nün¹²⁹ plak indeksi kullanılmaktadır. Ancak bu indekste kullanılan kriterlerin değerlendirilmesi bir ölçüye kadar subjektif olduğundan, araştırmacılar arasında farklı değerlendirmeler olabilmektedir. Bu nedenle araştırmamızda plak miktarını daha detaylı değerlendirebilmek için, 0-5 arası değişen değerlere sahip, plağın boyanarak saptandığı daha objektif kriterler içeren, “Quigley & Hein”in¹¹⁴ plak indeksi değerlendirmesi kullanılmıştır.

Son yıllarda yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda subgingival örnek alınması için daha çok periodontal küret ve kağıt kon kullanılmaktadır.^{29,83,105,118} Renvert

ve ark.,¹¹⁸ hastalardan subgingival mikrobiyolojik örnek alınmasında periodontal küret ile kağıt kon kullanımını karşılaştırmışlardır. Bu araştırmacılar tedavi öncesi ve sonrasında yaptıkları mikrobiyolojik incelemelerde, kağıt kon ile alınan örneklerde küretle alınanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla sayıda bakteri ve spiroket varlığını saptamışlardır. Küretle aldıkları plak örneklerinde, floradaki *P. gingivalis* sayısında azalma tespit etmişlerdir. Bunun olası nedeninin, tek bir küret darbesi ile subgingival mikrofloranın bütünlüğünün bozulup, *P. gingivalis*'in yaşam koşullarının değişmesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kağıt konlara göre küretle alınan örneklerde örnek alma standardizasyonu daha zor olmakta, bunun yanısıra kökün ve cebin morfolojisine bağlı olarak da örnekleme değişebilmektedir.¹¹⁸ Bu bilgilerden dolayı araştırmamızda subgingival mikrobiyolojik örnekler kağıt konlar kullanılarak alınmıştır.

Periodontal tedavi öncesi ve sonrasında subgingival bölgede olan mikrobiyolojik değişiklikleri inceleyen araştırmalarda genellikle DNA probe analiz yöntemi, kültür yöntemi veya karanlık saha mikroskobu kullanılmıştır.^{80,83,105} Pek çok araştırmada uygulanabilirliğinin kolay olması ve anında sonuç alınabilmesi gibi avantajlarından dolayı tercih edilen karanlık saha yöntemi mikroorganizmaların türleri hakkında bilgi verememektedir. Oysa kültür yöntemi, daha zahmetli olması ve geç sonuç vermesine karşın, mikroorganizmaların türlerinin tanımlanmasında sağlıklı sonuçlar vermektedir¹¹⁸. Bu nedenle araştırmamızda kültür yönteminin kullanılması tercih edilmiştir.

A. actinomycetemcomitans, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *B. forsythus* erişkin periodontitisten sorumlu patojenlerdir.^{54,132,151} Slots,¹³⁰ ileri periodontal lezyonların %42-52'sinde *P. intermedia*'nın, %59-89'unda da *P. gingivalis*'in baskın olduğunu bildirmiştir. Araştırmamızda da erişkin periodontitisin etyolojisinde rol alan *P. gingivalis* ve *P. intermedia* kültür yöntemi ile saptanmaya çalışılmıştır. Daha önceden *P. intermedia*'nın bir alt türü olarak bilinen ve yeni tanımlanmış bir tür olan *P. nigrescens*'in klonal dağılımı hakkında fazla bir bilgi bulunmamaktadır. Bu iki tür mikroorganizma rutin biyokimyasal testlerle

birbirinden ayırt edilememektedir. *P.intermedia* / *P.nigrescens* arasındaki ayırım serotiplendirme ve SDS-PAGE yöntemi ile protein profilleri belirlenerek yapılabilmektedir. Ancak mikrobiyolojik çalışmalarımızın yürütüldüğü laboratuvarında bu iki bakteriyi birbirinden ayırma imkanı olmadığı için, örneklerden izole edilen bu bakteriler biyokimyasal testlerle tanımlanarak *P. intermedia* / *P. nigrescens* birlikte değerlendirilmiştir.^{127,150,151}

Lamster,⁷⁴ dişeti oluşu sıvısından alınan her örneğin eşit sıvı miktarı içermediğini, bu nedenle dişeti oluşu sıvısı bileşenleri ile ilgili verilerin konsantrasyon olarak verilmesinin hatalı olacağını, dişeti oluşu sıvısı içinde tayin edilmeye çalışılan bu bileşenlerin toplam miktar olarak verilmesinin daha doğru olacağını ileri sürmüştür. Bu sebeple araştırmamızda elde edilen dişeti oluşu sıvısı örneklerindeki toplam MMP-8 seviyeleri pg/örnek olarak belirlenmiştir.

Periodontitisin klinik görünümüne genellikle gingivitis tablosu eşlik eder.^{87,149} Goodson ve ark.,⁴⁴ terapötik bir ajanın periodontitise olan etkisini test edebilmek için, periodontal tedavinin periodontitise olan etkisinin gingivitise olan etkisinden ayırt edilebilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmamızın klinik aşamasında, tedavi seçenekleri uygulanmadan 14 gün önce hastalara ağız hijyeni eğitimi verilmiş ve ağızdaki tüm dişlerde supragingival diş yüzeyi temizliği yapılmıştır. Bu işlemlerin amacı, Goodson ve ark.'nin⁴⁴ da belirttiği gibi, var olan periodontitise birliktelik gösteren gingival enflamasyonu ortadan kaldırmaktır.

Kontrollü salım sistemi olarak geliştirilen klorheksidin çipin DYT ve KYD uygulamasına olan ilave etkisini klinik açıdan değerlendiren bu güne kadar yayınlanmış iki araştırma vardır.^{66,140} Soskolne ve ark.¹⁴⁰ Avrupa'da gerçekleştirdikleri çok merkezli araştırmalarında, tek köklü dişler arasında en az bir dişte 5-8 mm sondalanan cep derinliğinin olduğu maksiller kuadrantları seçmişlerdir. Bu kuadrantlardaki 5-8 mm arasında sondalama derinliği olan ceplerde aynı zamanda sondalamada kanamanın olmasına da dikkat etmişlerdir. Erişkin periodontitis tanısı konmuş 118 hastada, bu kriterlere göre seçilen bölgelerin rastgele seçilen bir grubuna sadece DYT ve KYD uygulanmış (kontrol

grubu), diğer grubuna ise DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanmıştır (deney grubu). Kontrol ve deney gruplarını oluşturan bu bölgeler 6 ay boyunca takip edilmiştir. 3. ve 6. aylarda deney gruplarında sondalanan cep derinliği ≥ 5 mm ise klorheksidin çip uygulaması tekrarlanmıştır. Bu araştırmanın sonucunda, sondalanan cep derinliğindeki azalma kontrol ve deney gruplarında sırasıyla 0.7 mm ve 1.16 mm olarak bulunmuş, iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel anlam taşıdığı belirlenmiştir. Klinik ataşman kazancı ise kontrol grubunda 0.31 mm, deney grubunda ise 0.47 mm olarak saptanmış ve bu değerler arasında istatistiksel farklılık olduğu bulunmuştur.

Jeffcoat ve ark.⁶⁶ A.B.D’de yaptıkları çok merkezli ve çift kör araştırmalarına, ağızlarında en az 4 bölgede 5-8 mm cep derinliği ve sondalamada kanama olan toplam 447 hastayı dahil etmişlerdir. 9 ay süreli bu araştırmada, tek başına DYT ve KYD, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip ve DYT ve KYD ile birlikte plasebo çip uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Her 3 ay sonunda sondalanan cep derinliğinin ≥ 5 mm olduğu deney bölgelerinde klorheksidin çip uygulamaları tekrarlanmıştır. Bu araştırmada sondalanan cep derinliğindeki azalma miktarı kontrol grubunda 0.65 mm, deney grubunda ise 0.95 mm olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Klinik ataşman seviyesinde ise kontrol grubunda 0.58 mm’lik, deney grubunda da 0.75 mm’lik kazanç olduğu ve aradaki bu farkın istatistiksel anlamlılık taşıdığı rapor edilmiştir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, sondalanan cep derinliğindeki azalma miktarları kontrol grubunda 2.11 mm, deney grubunda ise 2.39 mm dir. Kontrol grubuna ait sondalanan cep derinliğindeki bu azalma, cerrahisiz periodontal tedavi sonuçlarını veren pek çok araştırma^{60,108,115} sonuçları ile paralellik göstermiştir. Soskolne ve ark.¹⁴⁰ ve Jeffcoat ve ark.’nın⁶⁶ çok merkezli araştırma sonuçları ile bu bulgularımız karşılaştırıldığında, araştırmamızdaki kontrol ve deney gruplarının sondalanan cep derinliğindeki azalma miktarlarının daha fazla olduğu

ortaya çıkmıştır. Araştırmamızda sondalanan cep derinliğinin başlangıç değerleri yukarıdaki her iki araştırmanın başlangıç değerlerinden daha yüksek olduğundan, dolayısı ile daha derin ceplere uygulanan DYT ve KYD işlemleri sonrasında sondalama derinliğindeki azalmanın daha fazla olması doğaldır. Bunun yanında, araştırmamızda DYT ve KYD uygulamasının her hastada aynı hekim tarafından yapılması ile uygulama farklılıklarının ortadan kaldırılmasının da rolü olabilir.

Soskolne ve ark.'nın¹⁴⁰ araştırmasında, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan deney grubunda 6. ayın sonunda elde edilen klinik ataşman kazancı miktarının sadece DYT ve KYD uygulanan kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda fazla olduğu bildirilmiştir. Jeffcoat ve ark.'nın⁶⁶ araştırmasında ise, klinik ataşman kazancının DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grupta daha fazla olduğu bulunmuş, sadece 9. aya ait grupsal farklılıkların istatistiksel anlam taşıdığı bildirilmiştir. Araştırmamızda 3. ve 6. aylara ait klinik ataşman kazancının deney grubunda daha fazla olduğu, ancak bu değerlerin kontrol grubundan istatistiksel anlamda farklı olmadığı saptanmıştır (3. ayda; kontrol grubunda 1.66 mm, deney grubunda 2.00 mm, 6. ayda ise; kontrol grubunda 1.55 mm, deney grubunda 1.66 mm). Araştırmamızda kontrol grubundaki klinik ataşman kazancı değerleri, cerrahisiz periodontal tedavi uygulamalarının klinik bulgularını rapor eden araştırmaların^{60,108,115} sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir.

Araştırmamızda DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulaması yapılan deney bölgelerinde, tek başına DYT ve KYD'nin uygulandığı kontrol bölgelerine göre, sondalanan cep derinliğinde daha fazla azalmanın olduğunu ve klinik ataşman kazancının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak iki gruba ait olan sondalanan cep derinliği ve ataşman kazancı değerleri arasında istatistiksel anlamda fark saptanamamıştır. Araştırmacılar, periodontal tedavi sonrasında sondalanan cep derinliğinde 2 mm ve daha fazla azalma olmasının klinik açıdan önemli bir gelişme olduğunu bildirmektedirler.^{66,79,140} Bu nedenle araştırmamızda

sondalanan cep derinliğindeki azalmanın 2 mm ve daha fazla olduğu bölgelerin oranı değerlendirildiğinde; kontrol grubunda bu oran tedavi sonrasındaki 1. ayda %88.9 iken 6. ayda hafif bir düşütle %77.8 olarak saptanmıştır. Deney grubunda ise 1.ayda %94,4 olan oran araştırma boyunca değişiklik göstermeden 6. ayda da aynı (%94.4) kalmıştır. Soskolne ve ark.'nın¹⁴⁰ araştırmalarında da, 3. ve 6. aylara ait sondalanan cep derinliğinde 2 mm ve daha fazla azalma olan bölgelerin oranının kontrol grubuna göre DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grupta daha fazla olduğu rapor edilmiştir (3. ay; kontrol grubu %15, deney grubu %26, 6. ay; kontrol grubu %21, deney grubu %35). Jeffcoat ve ark.⁶⁶ ise araştırmalarında, 9. aya ait bu oranları kontrol grubunda %8, deney grubunda %19.1 olarak bildirmiştir. Bu araştırmalarda bildirilen oranların araştırmamızdakilerden oldukça düşük olması, bu araştırmalarda başlangıç sondalanan cep derinliği değerlerinin araştırmamızdaki değerlerden daha düşük olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızda dişetin enflamasyonunu değerlendiren papil kanama indeksi değerleri ile plak indeksi değerleri, başlangıçtaki DYT ve KYD işlemlerinden sonra istatistiksel anlamda azalmıştır. Cerrahisiz periodontal tedaviden sonra deney ve kontrol bölgelerinin plak ve papil kanama indeksi ortalamalarında gözlenen bu önemli azalmalar araştırma boyunca devam etmiş, Soskolne ve ark.¹⁴⁰ ve Jeffcoat ve ark.'nın⁶⁶ araştırma verilerine paralellik göstermiştir. Hastaların sık kontrollere çağırılması ve dolayısı ile ağız bakımı konusunda motivasyonlarının üst seviyede tutulması, izlenen sürede indeks değerlerinin düşük olmasında önem taşıyabilir.

Araştırmamızın mikrobiyolojik sonuçları değerlendirildiğinde, 3. aydaki mikrobiyolojik değerlendirmede, kontrol ve deney bölgelerinin hiçbirinde *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* varlığına rastlanmamıştır. 6. aydaki değerlendirmede ise, sadece bir hastanın kontrol ve deney bölgesinde *P. gingivalis* varlığı saptanmıştır. Kontrol ve deney gruplarımızda tedavi sonrasındaki 6 ay

boyunca *P. gingivalis* ve *P. intermedia* / *P. nigrescens* isimli patojenler etkin bir şekilde baskılanmıştır. Bu açıdan araştırmamız, DYT ve KYD işlemlerinin mikrobiyolojik açıdan etkinliğini inceleyen çalışmalarla^{89,125,131,132} paralellik göstermiştir.

Araştırmamızda, kontrol ve deney gruplarına ait başlangıç dişeti oluğu sıvısı örneklerinde tayin edilen MMP-8 seviyelerinin 2. günde arttığı, 10 gün ve 6. aya kadar varan daha sonraki kontrollerde ise istatistiksel anlamda azaldığı saptanmıştır. Tedaviden sonra 2. günde elde edilen kontrol ve deney grubuna ait örneklerdeki dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesi artışı, başlangıçta uygulanan DYT ve KYD işlemleri sonucu meydana gelen mekanik travmadan kaynaklanmış olabilir. Kontrol ve deney gruplarında 10. gün ve daha sonraki kontrol seanslarında elde edilen dişeti oluğu sıvısı MMP-8 değerlerinin başlangıçtaki değerlere oranla istatistiksel anlamda azalması ise her iki gruba uygulanan DYT ve KYD işlemlerinin enflamatuvar dokular üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklanmış olabilir. Araştırmamızın sonuçları, dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin periodontal tedaviden sonra düştüğünü bildiren çalışmalarla^{63,90} uyum göstermiştir. Kontrol ve deney grupları arasında 10. gündeki ve 1. aydaki dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesi ile ilgili farklılıklar dikkat çekicidir. 10. günde deney grubunun dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin kontrol grubundakinden daha fazla bulunması, deney bölgelerinde klorheksidin çipin 8-10 gün boyunca mekanik irritasyon yaratmasından kaynaklanmış olabilir. 1. ayda ise, deney grubunun dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin, kontrol grubunun değerlerinin oldukça altına düştüğü saptanmıştır. Bu sonuç, klorheksidin çipin DYT ve KYD'ne ilave antienzimatik etkisinden kaynaklanmış olabilir. Araştırmamızda 1. aydan 6. aya kadar geçen sürede; 1. ayda kontrol grubuna göre oldukça düşük olan deney grubunun dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin 6. ayda kontrol grubunun değerlerine yaklaştığı saptanmıştır. Bu nedenle klorheksidin çipin antienzimatik etkisinin sürekliliğini sağlamak amacıyla, klorheksidin çip uygulamasının tekrarının uygun olabileceğini düşünüyoruz. Bu görüşümüz, klinik

sonuçlara bakarak klorheksidin çipin belli aralıklarla tekrar uygulanmasını öneren araştırmacıların^{66,140} görüşleri ile desteklenmektedir. Kontrol seanslarında kontrol ve deney grupları arasında dişeti oluşu sıvısı MMP-8 seviyeleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmaması hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Lowenguth ve ark.,⁸⁴ sigaranın periodontal tedavide klorheksidin çip uygulamasına olan etkisini araştırmışlardır. Bu araştırmacılar, sigara içmeyen hastalara göre sigara içen hastalarda DYT ve KYD ile beraber klorheksidin çip uygulandıktan sonra sondalanan cep derinliğinde daha küçük azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁸⁴ Araştırmamızda ise hastaların yarısının sigara kullandığı tespit edilmiş, ve gerek kontrol gerekse de deney gruplarında sigara içenler ile içmeyenler karşılaştırılmıştır. Kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de sigara içmeyenlerde sondalanan cep derinliğinin sayısal değer olarak daha fazla azaldığı görülmüş, ancak sigara içenler ile içmeyenler arasındaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı saptanmıştır. Aynı zamanda, kontrol ve deney gruplarındaki klinik ataşman kazancının, sigara içmeyenlerde daha fazla olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı bulunmuştur. Lowenguth ve ark.'nın⁸⁴ sonuçları ile kısmen çelişkili olan bu sonuçlarımız hasta sayımızdaki azlıktan kaynaklanmış olabilir.

Killooy,⁷¹ tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre DYT ve KYD ile birlikte lokal antimikrobiyal ajanların uygulanmasının daha iyi klinik sonuçlar doğurduğunu, ancak elde edilen kazançların küçük olduğunu ve bunun gerçekten klinik açıdan önem taşıyıp taşıyamayacağını sorgulanması gerektiğini bildirmiştir. Bu araştırmacı, DYT ve KYD ile birlikte kullanılan lokal antimikrobiyal ajan uygulamaları ile sondalanan cep derinliğindeki küçük azalmaların ve klinik ataşman seviyesinde elde edilen küçük kazançların cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben cerrahi periodontal tedavi gerekliliğini kısmen yada tamamen azaltabileceğini ileri sürmüştür.⁷¹ Bunun da, hasta ve hekim açısından zaman, para ve daha kolay benimsenen bir tedavi uygulaması

anlamına geldiğini vurgulamıştır. Soskolne ve ark.¹⁴⁰ ile Jeffcoat ve ark.'nın⁶⁶ araştırmaları ile birlikte araştırmamızda belirlenen 2 mm ve üzerinde sondalanan cep derinliği azalması olan bölgelerin oranı göz önüne alındığında, yukarıdaki görüş doğrultusunda, klorheksidin çipin DYT ve KYD ile birlikte erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

Araştırmamızda, DYT ve KYD işlemleri ile beraber klorheksidin çip uygulanan deney grubuna ait sonuçlar ile tek başına DYT ve KYD işlemlerinin uygulandığı kontrol grubuna ait sonuçlar klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmamızın mikrobiyolojik verileri, klorheksidin çipin DYT ve KYD işlemlerine ilave antimikrobiyal etki gösteremediğini ortaya koymuştur. Ancak klinik ve biyokimyasal değerlendirmelerde elde edilen verilere bakıldığında, istatistiksel anlam taşımasa da, kontrol grubuna göre deney grubunda periodontal tedavi sonrası sondalanan cep derinliğinin daha fazla azaldığı, ataşman kazancının daha çok olduğu ve daha düşük dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin bulunduğu saptanmıştır. Araştırmamızın bu sonuçlarına göre, günlük plak kontrolunu yapan hastalarda erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisinde DYT ve KYD işlemlerine ilave olarak klorheksidin çip uygulamasının yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisinde cerrahisiz periodontal tedavinin temel işlem olduğu hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır. Cerrahisiz periodontal tedaviye yardımcı olacak şekilde klorheksidin çip kullanımına daha sağlıklı karar verebilmek için hasta sayısı arttırılarak, gerek klinik gerekse de mikrobiyolojik parametrelerin yanısıra dişeti oluğu sıvısı ve dişeti dokusunda MMP-8 ve diğer MMP'ler ile onların inhibitör seviyelerinin de araştırılacağı ileri araştırmalara gereksinim olduğu inancındayız. Ayrıca belli aralıklarla yapılan klorheksidin çip uygulamasının dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesine etkisinin de araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

SONUÇ

Erişkin periodontitisli bölgelerin periodontal tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte klorheksidin çip uygulamasının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametreler üzerine etkisinin değerlendirildiği bu araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesinin yapıldığı kontrol grubunda 6 ay sonunda sondalanan cep derinliğinde azalma ortalama 2.11 mm ve diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile beraber klorheksidin çipin uygulandığı deney grubunda ise bu değer ortalama 2.39 mm olarak bulunmuştur. Klinik ataşman kazancı kontrol ve deney gruplarında sırasıyla ortalama 1.55 mm ve 1.66 mm olarak saptanmıştır. Sondalanan cep derinliği ve ataşman kazancı miktarları bakımından iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol ve deney gruplarında başlangıca göre 1. ayda sondlanan cep derinliğindeki azalmanın ve klinik ataşman kazancının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. 1. ayda her iki grupta elde edilen bu sonuçlar daha sonraki kontrol seanslarında önemli bir değişiklik göstermeden devam etmiştir.

Kontrol ve deney gruplarında plak ve papil kanama indeksi değerlerinin 1. ayda istatistiksel olarak azaldığı, araştırma boyunca da istatistiksel anlamda değişiklik göstermeden benzer seviyede kaldığı gözlenmiştir.

Başlangıçta, kontrol ve deney bölgelerinin hepsinde *P. gingivalis* ürerken sadece iki deney ve bir kontrol bölgesinde *P. intermedia* / *P. nigrescens* üremiştir. Kontrol ve deney bölgelerinin hiçbirinde 1. ve 3. aylarda her iki

mikroorganizmanın da varlığına rastlanmamıştır. 6. ayda ise *P. gingivalis*'in sadece 1 hastanın kontrol ve deney bölgesinde ürediği saptanmıştır.

Araştırmamızda, kontrol ve deney bölgelerinde dişeti oluğu sıvısı toplam MMP-8 seviyelerinin başlangıçtan sonraki 2. günde arttığı, 10. günde ise istatistiksel anlamda azaldığı saptanmıştır. Deney grubunun 1. ay dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin kontrol grubundakinden oldukça düşük olduğu bulunmuştur. Tedavi sonrası her iki grupta da düşen dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin, 1. 3. ve 6. aylarda deney grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlam taşımadığı belirlenmiştir.

Kontrol ve deney grupları arasında tüm klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametrelere ait bulgular değerlendirildiğinde, zaman etkileşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Sonuç olarak, istatistiksel anlam taşımaya da, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin çip uygulanan grupta sondalanan cep derinliğindeki azalmanın daha fazla olması, daha çok ataşman kazancı elde edilmesi ve dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin daha düşük olmasından dolayı klorheksidin çip, günlük plak kontrolü yapan hastalarda erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemlerine yardımcı olarak kullanılabilir.

ÖZET

Periodontal hastalıkların cerrahisiz periodontal tedavisi, hastanın günlük plak kontrolünü yapmasının yanısıra diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içermektedir. Bu işlemler dar ağızlı derin ceplerin olduğu, kök yüzeyinde konkavite ve düzensizliklerinin bulunduğu, furkasyon girişinin ve çatısının dar olduğu durumlarda her zaman yeterince etkili olamamaktadır. Bu nedenle cerrahisiz periodontal tedaviye destek olarak sistemik ve lokal antibiyotik uygulamalarına yönelinmiştir. Antimikrobiyal ajanın hedef bölgede yüksek konsantrasyona ulaşması ve sistemik uygulamanın yan etkilerinden kaçınılması amacıyla lokal antimikrobiyal uygulamaları araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.

Klorheksidin etkin bir antiseptik olup cep içi irrigasyonunda çeşitli konsantrasyonları denenmiştir. Fakat, klorheksidin irrigasyonu uygulamasında etkinliğin kısa süreli olduğu saptanmıştır. Son yıllarda geliştirilen ve kontrollü lokal salım ile cep içerisine klorheksidin glukonat salımı yapan klorheksidin çip, hedef bölgede 7-10 gün boyunca yüksek konsantrasyonda bulunabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisinde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ile beraber klorheksidin çip uygulamasının klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal periodontal parametrelere olan etkisini araştırmaktır.

Araştırmamızda, orta ve ileri derecede periodontitisli 18 hasta araştırmaya dahil edildi. Tek köklü dişlerde sondalanan cep derinliği ≥ 6 mm ve sondalamada kanaması olan aproksimal bölgelerden kağıt konlar ile mikrobiyolojik örnekler

alındı. Daha sonra her hastada farklı kuadrantlardaki 2 diş, biri kontrol, diğeri deney grubu diş olacak şekilde rastgele olarak seçildi. Başlangıçta hastalara ağız hijyeni eğitimi verildikten sonra, kontrol grubunu oluşturan dişlere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılırken, deney grubundaki dişlere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak klorheksidin çip uygulandı. Klinik incelemede sondalanan cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak ve papil kanama indeksi değerlendirildi. Mikrobiyolojik incelemede *P. gingivalis* ve *P. intermedia / P. nigrescens*'in koloni sayıları belirlendi. Kontrol ve deney grubu bölgelerinden dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınarak, immunoflorometrik yöntem (IFMA) ile dişeti oluğu sıvısı toplam MMP-8 seviyeleri tayin edildi.

Başlangıçta ve 1., 3. ve 6. aylarda yapılan klinik ve mikrobiyolojik incelemeler sonunda sondalanan cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı açısından deney bölgelerinde daha iyi sonuçlar elde edildi, ancak iki grup arasındaki farklılık istatistiksel anlamlı bulunmadı. Papil kanama indeksi ve plak indeks değerlerinin her iki grupta da tedavi sonrasında istatistiksel olarak azaldığı saptandı.

Kontrol ve deney grubu dişlerde tedavi uygulamalarından sonra 1. ve 3. aylarda *P. gingivalis* ve *P. intermedia / P. nigrescens* varlığına rastlanmaz iken, 6. ayda sadece bir hastanın kontrol ve deney bölgelerinde *P. gingivalis* kolonisinin var olduğu saptandı.

Kontrol ve deney gruplarında dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyelerinin başlangıca göre 2. günde arttığı, 10. günde ise istatistiksel anlamda azaldığı saptandı. Kontrol grubunda dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin 10. günden sonra çok az artış gösterdiği, deney grubunda dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin 1. ayın sonunda oldukça azaldığı, 3. ve 6. aylarda ise bu değer az miktarda da olsa arttığı belirlendi. İstatistiksel anlamda önem taşımasa da, 6. ayın

sonunda deney grubundaki dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulundu.

Araştırmamızda tek başına DYT ve KYD uygulamasına göre, DYT ve KYD ile birlikte klorheksidin ip uygulamasının klinik periodontal parametreler ve dişeti oluğu sıvısı MMP-8 seviyeleri üzerine daha olumlu etkiler yaptığı saptanmıştır. Bu olumlu değişikliklerin istatistiksel anlam taşımaması hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir. Araştırma sonuçlarımız, erişkin periodontitisli bölgelerin tedavisi için günlük plak kontrolunu yapan hastalarda DYT ve KYD'ne ek olarak klorheksidin ip uygulamasının yararlı olabileceğini, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara gerek olduğunu ortaya koymuştur.

SUMMARY

The conventional non-surgical treatment of periodontal disease is performed by scaling and root planning (SRP). Deep periodontal pockets with root surface concavities or furcation involvement prevents the effectiveness of SRP. This has led to the adjunctive use of antibacterial agents, usually in local or systemic forms, to overcome the limited efficacy of the SRP. There has been an increasing interest in local application of antibacterials in order to obtain high concentration of the drug at the target site and to minimise systemic side effects.

Chlorhexidine (CHX) is very effective antimicrobial agent and its topical solutions at various concentrations are used in periodontal pocket irrigations. However, the use of CHX solutions has not proven to have any lasting effect. A biodegradable chip for the controlled delivery of CHX has been developed. This chip releases CHX at high concentrations in the periodontal pocket over 7 to 10 days.

The purpose of this study was to determine the effect of CHX chip, when used as an adjunct to SRP, on clinical, microbiological and biochemical periodontal parameters in patients with adult periodontitis.

Eighteen patients with moderate to severe adult periodontitis were included in this study. In each patient, microbiological samples were obtained with paper points from approximal sites of single rooted teeth with ≥ 6 mm probing depth and bleeding on probing. Two teeth at different quadrants were selected as control and test sites randomly. The control sites received only SRP, while test sites received CHX chip as adjunct to SRP. Clinical measurements including probing depth,

clinical attachment level, papilla bleeding index (PBI) and plaque index (PI) were recorded. Microbiological findings of *P. gingivalis* and *P. intermedia* / *P. nigrescens* were evaluated using microbiological culture method. The collected gingival crevicular fluid (GCF) samples from control and test sites were analysed for total MMP-8 levels by immunofluoremetric assay (IFMA).

After the clinical measurements at baseline, 1. 3. and 6. months, the test sites exhibited more probing depth reduction and clinical attachment gain than the control sites. However, the difference between the two groups was not statistically significant. The mean PBI and PI values were decreased statistically in both control and test sites after the treatment.

In all sites of both groups *P. gingivalis* and *P. intermedia* / *P. nigrescens* colonies were not detected at 1. and 3. months after the treatment, while *P. gingivalis* colonies were observed in the control and test sites of one patients at 6. month.

The GCF total MMP-8 levels were increased at the 2. day and then decreased statistically at 10. day in both groups. From 10. day to 1. month, there was a slight increase in MMP-8 levels in the control group, while the MMP-8 levels in test group were reduced. At the 3. and 6. months, a slight increase was observed. Although non-statistical significance was found, the MMP-8 level in test group was less than the control group at 6. month.

In our investigation the adjunctive use of CHX chip to SRP was observed to have better effects on clinical periodontal parameters and GCF MMP-8 levels compared to SRP alone. Statistical insignificance may be due to the limited number of patients. According to our results it can be concluded that adjunctive use of CHX chip to SRP can be useful in the treatment of adult periodontitis patients, but further investigations are required.

KAYNAKLAR

1. Addy, M., “Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review”, J Clin Periodontol., 13, (1986), 957-964.
2. Addy, M., Ranton-Harper, P., “Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: An opinion and review of the concept” J Oral Rehabilitation., 23, (1996), 219-231
3. Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H.N., Coventry, J.F., “The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery”, J Periodontol., 53, 11, (1982), 693-699.
4. Adrians, P.A., De Boever, J.A., Loesche, W.J., “Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria”, J Periodontol., 59,4, (1988), 22-230
5. Ainamo, J., Lie, T., Ellingsen, B.H., et al., “Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effects of subgingival scaling in adult periodontitis”, J Clin Periodontol., 19, (1992), 723-729
6. Anwar, H., Strap, J., Costerton, “Establishment of ageing biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy”, Antimicrobial Agents Chemotherapy, 36, (1992), 1347-1351.
7. Atilla, G., “Diş yüzeyi temizliği ve flap operasyonundan sonra kök yüzeyinde kalan dıştaşı miktarlarının istatistiksel değerlendirilmesi”, G.Ü.Dişhekimliği Fak. Dergisi, Cilt 7, Sayı 2, (1990), 71-83
8. Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J., “Reproducibility of probing attachment level measurements”, J Clin Periodontol., 11, (1984), 475-485

9. Banting, D., Bosmo, M., Bollmer, B., "Clinical effectiveness of a 0.12% chlorhexidine mouthrinse over two years", *J Dent Res.*, (Spec.Issue), 68, (1989), 1716-1718.
10. Baylas, H., Kandemir, Ş., Tokbaş, A., "Metronidazol ile supra ve subgingival diş yüzeyi temizliğinin klinik ve mikrobiyolojik etkilerinin karşılaştırılması", *Oral*, Cilt 4, (Eylül 1987), 41-44
11. Benet, L.Z., Kroetz, D.L., Sheiner, L.B., "Pharmacokinetics", Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Ed. Gilman A.G., 9th edition, USA, The Mc Graw-Hill Companies Inc., (1996), 3-27.
12. Binder, T.A., Goodson, J.M., Sokransky, S.S., "Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase", *J Periodont Res*, 22, (1987), 14-19.
13. Bircedal-Hansen,H., "Role of matrix mettalloproteinases in human periodontal diseases", *J Periodontol.*, 64, (1993), 474-84.
14. Boesvoll, P., Lökken, P., Rölla, G., "Influence of concentration, time, temperature and PH on the retention of clorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses", *Arch Oral Biol.*, 19, (1974), 1025-1029.
15. Bollen, C.M.L., Quirynen, M., "Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. Areview of the literature" ; *J Periodontol.*, 67,11, (1996), 1143-1158
16. Braatz,L., Garrett,S., Claffey,N., Egelberg,J., "Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. 2nd Daily irrigation", *J Clin Periodontol.*, 12, (1985), 630-638.
17. Briner, W.W., Grossman, E., Buckner, R.Y., et.al., "Effect of chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque bacteria", *J Periodont Res.*, 21(Suppl.), (1986), 44-52.
18. Brown, M., Gilbert, P., "Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents", *J Applied Bacteriology*, 74(Suppl.), (1993), 87-97.

19. Budtz-Jorgensen, L e, H., "Clorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis", *Scand J Dent Res.*, 80, (1972), 457.
20. Buduneli, E., "Erişkin periodontitisli hastalarda k k yüzeyi d zleştirmesi ile birlikte subgingival metronidazol uygulamasının klinik ve mikrobiolojik değerlendirilmesi", E. . Sağlık Bilimleri Enstit s  Doktora Tezi, (1998).
21. Caufield, P.W., Allen, D.N., Childer, N.K., "In vitro susceptibilities of suspected periodontopathic anaerobes as determined by membrane transfer assay", *Antimicrob Agents Chemother*, 31, (1987), 1989-1993
22. Christerson, C.A., Fransson, C.L., Dunford, R.G., Zambon, J.J., "Subgingival distribution of pathogenic microorganisms in adult periodontitis", *J Periodontol.*, 63, 5, (1992), 418-425
23. Christie, P., Claffey, N., Renvert, S., "The use of 0.2% clorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis", *Journal of Clinical Periodontology*, 25, (1998), 15-23
24. Ciancio, S.G., "Non-surgical periodontal treatment, Discussion Section 2 in: Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics", Chicago, IL:American Academy of Periodontology, 2 ,(1989),1-12
25. Cimasoni, G., "Crevicular fluid updated", Basel, Karger, (1983).
26. Cobb, C.M., "Non-surgical pocket therapy: mechanical", *Ann Periodontology*, 1, 1 (1996), 443-490
27. Corsair, A., "Long-term effect of tetracycline fibers on recurrent lesions in periodontal maintenance patients", *Periodontol Clin Invest.*, 16, (1994), 8-13
28. Cristersson, L.A., Norderyd, O.M., Puchalsky, C.S., "Topical application of tetracycline-HCL in human periodontitis", *J Clin Periodontol.*, 20, (1993), 88-95.

29. Dahlen, G., Rosling, B., "Identification of bacterial markers by culture technique in evaluation of periodontal therapy", *International Dental Journal*, 48, (1998), 104-110
30. Davies, G., Francis, J., Martin, A., Rose, F., Swain, G., "1:6-Di4'-chlorophenyl-diguanidohexane. Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency", *Br J Pharmacol.*, 9, (1954), 192-196.
31. Dowell, V.R., Lombard, G.L., Thompson, F.S., Armfield, A.Y., "Media for isolation of obligatory anaerobic bacteria." In: *CDC Laboratory Manual Atlanta, Center for Disease Control 1977.*
32. Drisko, C.L., "Non-surgical pocket therapy: Pharmacotherapeutics" *Ann Periodontol.*, 1,1, (1996), 491-566
33. Drisko, C., Cobb, C., Killoy, R., et al., "Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers. Clinical response." *J Periodontol*, 66, (1995), 692-699
34. Emilson, C., "Susceptibility of various micro-organisms to clorhexidine", *Scand J Dent Res.*, 85, (1977), 255-265.
35. Faulkes, E., "Some toxicological observations in clorhexidine", *J Perio Res.*, 4, (1973), 131-148.
36. Fiorellini J.P., Paquette D.W., "The potential role of controlled-release delivery systems for chemotherapeutic agents in periodontics", *Periodontology and Restorative Dentistry*, 1992; 63-79
37. Flotry, L., Gjermo, P., Rölla, G., Waerhaug, J., "Side effects of chlorhexidine mouth-washes", *Scand J Dent Res.*, 79, (1971), 119-125.
38. Friedman, M., Golomb, G., "New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. . Development and kinetics of release" *J Periodont Res.*, 17, (1982), 323

39. Garrett, S., Adams, D., Bandt, C., et al., "Two multicenter studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene and scaling and root planing in the treatment of periodontitis", *J Periodontol.*, 70, 5, (1999), 490-503.
40. Gendron, R., Grenier, D., Sorsa, T., Mayrand, D., "Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine", *Clin Diagn Lab. Immunol.*, 6, 3, (1996), 437-439
41. Gjermo, P., "Chlorhexidine and related compounds", *J Dent Res.*, 68, (1989), 1602.
42. Gjermo, P., Bonesvoll, P., Rølla, G., "Relationship between plaque inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the oral cavity", *Arch Oral Biol.*, 19, (1974), 1031-1034.
43. Goffin, G., "Efficiency of a sustained local delivery of chlorhexidine Periochip as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontal disease", *International Dental Review*, (1997) Ed. P.A. Heasman
44. Goodson, J., Cugini, M., Kent, R., Armitage, G., Cobb, C., et al., "Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy (1)., Experimental design, methods and baseline data", *Journal of Periodontal Research*, 26, (1991), 361-370
45. Goodson, J.M., "Pharmacokinetic principles controlling efficiency of oral therapy", *J Dent Res.*, 68(spec. Iss.), (1989), 1625-1632
46. Goodson, J.M., Cugini M.A., Kent, R.L., et al. "Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response", *J Periodont Res.*, 26, (1991), 371-379
47. Goodson, J.M., Haffajee, A., & Socransky, S.S., "Periodontal therapy by local delivery of tetracycline", *Journal of Clinical Periodontology*, 6, (1979), 83-92

48. Goodson, J.M., Hogan, P., Dunham, S., "Clinical responses following periodontal treatment by local drug delivery", *J Periodontol.*, 56, (1985), 81-7
49. Goodson, J.M., Offenbacher, S., Farr, D.H., Hogan, P.E., "Periodontal disease treatment by local drug delivery", *J Periodontol.*, 56, (1985), 265-272.
50. Graca, M.A., Watts, T.L.P., Wilson, R.E., Palmer R.M., "A randomized controlled trial of a %2 minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria", *J Clin Periodontol.*, 24, (1997), 249-253.
51. Greene, P.R., "Locally delivered antimicrobials in perodontal therapy", *Dent Update.*, 24, (1997), 204-207
52. Greene, P.R., "Non-surgical periodontal therapy; essential and adjunctive methods" *Br. Dent J.*, 179, (1995), 28-34
53. Greenstein, G., Polson, A., "The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases. A comprehensive review", *J Periodontol.*, 69, 5, (1998), 507-520
54. Haffajee, A.D., Sockransky, S.S., "Microbial etiologic agents of destructive diseases", *Periodontol 2000*, 5, (1994), 78-111
55. Hanemaaijer, R., Sorsa, T., Konttinen, Y.T., et al., "Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by TNF- α and doxycycline", *Journal of Biological Chemistry*, 272, 31, (1997), 504-509
56. Harper, D.S., Robinson, P.J., "Correlation of histometric, microbial and clinical indicators of periodontal disease status before and after root plannig." *J Clin Periodontol.*, 14, (1987), 190-196
57. Haskel, E., Esquenas, J., Yussim, L., "Effects of subgingival chlorhexidine irrigation in chronic moderate periodontitis", *J Periodontol.*, 57, (1986), 305-310.

58. Heijl, L., Dahlen, G., Sundin, Y., Wenander, A., Goodson, J.M., “A quadrant comparative study of periodontal treatment using tetracycline – containing drug delivery fibers and scaling”, *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 111-116
59. Hennesy, T., “Antibacterial properties of chlorhexidine”, *J Periodont Res.*, suppl., 12, (1973), 61-67
60. Hill, R.W., Ramfjord, S., Morrison, E.C., et al., “Four types of periodontal treatment compared over two years”, *J Periodontol.*, 52, (1981), 655-662
61. Hugo, W.B., Longworth, A.R., “Some aspects of the mode of action of chlorhexidine”, *Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 16, (1964), 655-662
62. Hull, P., “Chemical inhibition of plaque”, *J Clin Perio.*, 7, (1980), 431-442.
63. Ingman, T., Tervahartiala, T., Ding, Y., “Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients”, *J Clin Periodontol.*, 23, (1996), 1127-1132.
64. Isidor, F., Karring, T., “Long-term effect of surgical and non surgical periodontal treatment. A 5 year clinical study”, *J Periodont Res.*, 21, (1986), 462-472
65. Itic, J., Serfaty, R., “Clinical effectiveness of subgingival irrigation with a pulsated jet irrigator versus syringe”, *J Periodontol.*, 63, 3, (1992), 174-181
66. Jeffcoat, M.K., Bray, K.S., Ciancio, S.G., et.al., “Adjunctive use of subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing pocket depth and improves attachment level compared with scaling and root planning alone”, *J Periodontol.*, 69, (1998), 989-997.
67. Jeong, S.N., Han, S.B., Lee, S.W., Magnusson, I., “Effects of tetracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy”, *J Periodontol.*, 65,9, (1994), 840-847.

68. Jousimies – Somer, H.R., Finegold, S.M., “Anaerobic gram – negative bacilli and cocci”, Manual of clinical microbiology, Eds. Balows, A., Hausler, W.J., Herrmann, K.L., Isenberg, H.D., Shadomy, H.J., 5th edition, Washington: American Society for Microbiology, (1991), 538-553
69. Kaldahl, W., Kalkwarf, K., Patil, K., Dyer, J., Bates, R., “Evaluation of four modalities of periodontal therapy; mean probing depth, probing attachment level and recession changes” J Periodontal., 12, (1988), 783-793
70. Kaldahl, W., Kalkwarf, K., Patil, K., “A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies”, J Periodont., 64, (1993), 243-253
71. Killoy, W.J., “The use of locally-delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results”, J Clin Periodontol., 25, (1998), 953-958.
72. Klinge, B., Attstrom, R., Karring, T., et al., ”3 regimens of topical metronidazole compared with subgingival scaling on periodontal pathology in adults”, J Clin Periodontol., 19, (1992), 708-714
73. Koneman, E.W., Aleen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn, W.C., Eds., “The anaerobic bacteria”, Color atlas and text book of diagnostic microbiology, 4th edition, Philadelphia: JB Lippincott Comp., (1992), 519-607.
74. Lamster, I.B., Oshrain, R.L. & Gordon. J.M., “Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting, based on analysis of individual crevicular sites” Journal of Clinical Periodontology, 13, (1986), 799-804.
75. Lang, N., Holtz, P., Rölla, G., Geering, A., et al., “Effects of supervised chlorhexidine mouth rinses in children”, Journal of Periodont Res., 17 (1982), 101

76. Lang, N.P., Brex, M.C., "Chlorhexidine digluconate-an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation", *Journal of Periodontal Research*, 21, (1986), 74-89
77. Lerner, E., Baralı, M., Landan, I., Palmer, M., Kolatch, B., Soskolne, A., "Chlorhexidine release profile from a Periochip", IADR abstract, (1996).
78. Lindhe, J., Hamp, S., Löe, H., "Plaque induced periodontal disease in beagle dogs-a 4 year clinical study, roentgenographical and histometric study", *J Perio Res.*, 10, (1975), 243-255
79. Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P., "Clinical Periodontology and Implant Dentistry" 3rd Ed., (1997), 488-503.
80. Listgarten, M.A., "Microbiological testing in diagnosis of periodontal disease." *J Periodontol.*, 63, (1992), 332-337
81. Loesche, W.J., "Chemotherapy of dental plaque infections", *Oral Science Rev.*, 9, (1976), 65-107
82. Loesche, W.J., "The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease", *Dental Update*, March, (1992), 98-74
83. Lowenguth, R., Caton, J., Chin, I., et al., "Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: Microbiological response", *J Periodontol.*, 66, (1995), 700-707
84. Lowenguth, R., Jeffcoat, M., Offenbacher, et al., "Influence of smoking on the efficacy of a periodontal chlorhexidine chip", *J Dent Res.*, 76, (IADR Abstracts), 199, 152
85. Löe, H., Schiott, C.R., "The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man", *Journal of Periodontal Research*, 5, (1970), 79-83

86. Løe, H., Schiott, C.R., Glavind, L., Karring, T., "Two years of oral use of chlorhexidine in man(I). General design and clinical effects", *Journal of Periodontal Research*, 11, (1976), 135-144
87. Løe, H., Teilade, E., Jensen, S., "Experimental gingivitis in man", *Journal of Periodontology*, 36, (1965), 177-187
88. Maccaulay, R.W.J., Newman, H.N., "The effect on the composition of subgingival plaque of a simplified oral hygiene system including pulsating jet subgingival irrigation", *J Clin Periodontol.*, 21, (1986), 375-385.
89. Magnusson, I., Lindhe, J., Yoneyama, T., Liljenberg, B., "Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets", *J Clin Periodontol.*, 11, (1984), 193-207
90. McCulloch, C.A.G., "Host enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodontitis", *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 497-506.
91. Michalowicz, B.S., Pihlstrom, B.L., Drisko, C.L., et al, "Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: Maintenance response", *J Periodontol.*, 66, (1995), 708-715
92. Minabe, M., Takeuchi, K., Tomamatsu, E., Hori, T., Umemoto, T., "Clinical effects of local applications of collagen film-immobilized tetracycline", *J Clin Periodontol.*, 16, (1989), 291-294.
93. Mohd, H., Said, S., Sander, L., Rönka, H., Sorsa, T., Kinane, D.F., "GCF levels of MMP-3 and MMP-8 following placement of bioresorbable membranes", *J Clin Periodontol.*, 26, (1999), 757-763.
94. Moore, J., Wilson, M., Kieser, J.B., "The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces.", *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 748-751
95. Moore, W. E. C., "Microbiology of periodontal disease", *J Periodont Res.*, 22, (1987), 335-341

96. Needleman, I.G., Pandya, N.V., Smith, S.R., Foyle, D.M., “The role of antibiotics in the treatment of periodontitis(Part 2-Controlled drug delivery)” *Eur J Prostodont Rest Dent.*, 3,3, (1995), 111-117
97. Newman, M.G., Kornman, K.S., Doherty, F.M., “A 6 month multi – center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planning in maintenance patients: clinical results”, *J Periodontol.*, 65, 7, (1994), 685-691
98. Nieminen, A., Sren, E., Wolf, J., Asikanen, S., “Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis”, *J Clin Periodontol.*, 22, (1995), 153-161
99. Noyan, O.,Yilmaz, S., Kuru, B., Kadir, T., Acar, O., Buget, E., “A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients”, *J Clin Periodontol.*, 24, (1997), 158-165.
100. Oosterwaal, P.J.M., Mikx, F.H.M., Renggli, H.H., “Clearance of a topically applied fluorecein dye from periodontal pockets”, *J Clin Periodontol.*, 17, (1990), 613-615.
101. Oosterwaal, P.J.M., Mikx, F.H.M., Van’t Hof, M.A., Renggli, H.H., “Composition of the antimicrobial effect of the application of chlorhexidine gel, amine fluoride gel and stannous fluoride gel in debrided periodontal pockets”, *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 245-251.
102. Osterwaal, P.J.M., Mikx, F.H.M., Van’t Hof, M.A., Renggli, H.H., “Short-term bactericidal activity of chlorhexidine gel, stannous fluoride gel and amine fluoride gel tested in periodontal pockets”, *J Clin Periodontol.*, 18, (1991), 97-100.
103. Özcan, G., Taner, I.L., Doğanay, T., et.al. “Use or membranes containing 20% Chlorhexidine and 40% Doxycyline for treatment of chronic periodontal pockets”, *J Nihon Univ. Sch. Dent.*, 36, 3 (1994), 191-8.

104. Palcanis, K., Weatherford, T.W., Reese, M., Jeffcoat, M., "A biodegradable chlorhexidine/gelatin chip for the treatment of adult periodontitis: effect on alveolar bone", *J Dent Res.*, 76, IADR abstract, 199, 152
105. Pedrazolli, V., Klian, M., Karring, T., et al., "Comparative clinical and microbiological effects of topical subgingival application of metranidazole %25 dental gel and scaling in the treatment of adult periodontitis", *J Clin Periodontol.*, 19, (1992), 715-722.
106. Perry, D.A., Newmann, M.G., Carranza, F.A., Mazza, J., Hamamoto, D., Yale, C., "Stannous fluoride adjunct to root planning: Clinical and microbiological effects", *J Dent Res.*, 63, (1984), 249, abstr.702
107. Petit, M.P.A., Van Streenbergen, T.J.M., Timmerman, M.F., de Graaf, J., Vander Velden, U., "Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients", *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 76-85
108. Philstrom, B.L., Ortis-Campos, C., Mc Hugh, R.B., "A randomized four year study of periodontal therapy", *J Periodontol.*, 52, (1981), 227-242
109. Pitcher, G., Newman, H., Strahan, J., "Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinses and direct irrigation", *J Clin Perio.*, 7, (1980), 300
110. Polson, A.M., Garret, S., Stoller, N., et al., "Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis 2.Clinical results", *J Periodontol.*, 68, (1997), 119-126.
111. Polson, A.M., Stoller, N.H., Hanes, P.J., et al., "2 Multi-center trials assessing the clinical efficacy of 5% sanguarine in a biodegradable drug delivery system", *J Clin Periodontol.*, 23, (1996), 782-788.

112. *Position paper(AAP), "Systemic antibiotics in periodontics", J Periodontol., 67, 8, (1996), 831-838*
113. Pourtaghi, N., Radvar, M., Mooney, J., Kinane, D.F., "The effect of subgingival antimicrobial therapy on the levels of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases in gingival crevicular fluid", J Periodontol., 67, (1996), 866-870.
114. Quigley, G.A., Hein, J.W., "Comparative cleaning efficiency of manual and power brushing", JADA, 65, (1962), 26-31
115. Ramfjord, S., Caffese, R., Morrison, E., et.al. "Four modalities of periodontal treatment compared over five years", J Clin Periodontol., 14, (1987), 445-452
116. Rams, E.T., Slots, J., "Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket", Periodontology 2000, 10, (1996), 139-159
117. Ranney, R.R., "Classification of periodontal diseases." Periodontology 2000, 2, (1993), 13-25.
118. Renvert, S., Wikstrom, M., Helmersson, M., Dahlen, G., Claffey, N., "Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques", J Periodontol., 63, 10, (1992), 797-801
119. Riep, B., Purucker, P., Hoffenmuller, W., Bernioulin, J.P., "Repeated local metradinozole application combined with scaling and root planning in maintenance patients", J Clin Periodontol., 26, 11, (1999), 710-5.
120. Rifkin, B.R., Vernillo, A.T., Gloub, L.M., "Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: A potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs", J Periodontol., 64, (1993), 819-827.
121. Röllä, G., Löe, H., Schiöl, C., "Retantion of chlorhexidine in the human oral cavity", Arch Oral Biol., 16, (1971), 1109-1116.

122. Sanders, P.C., Linden, G.J., Newman, H.N., "The effects of simplified mechanical oral hygiene regime plus supragingival irrigation with chlorhexidine or metranidazole on subgingival plaque", *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 237-242.
123. Sanz, M., Serrano, C., Garcia, C., Echievarria, C., O'Connor, A., "Clinical and microbiological efficacy of tetracycline fiber therapy in relapsing periodontal sites during supportive periodontal therapy", *J Dent Res.*, 76 (Spec. Issue), (1997), 153 (Abst. 1116)
124. Saxer, U., Mühlemann, H., "Motivation und aufklärung", *Schweiz Monatsschr Zahnheilkunde.*, 85, (1975), 905-919.
125. Sbordone, L., Ramaglia, L., Gulletto, E., Iacono, V., "Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis", *J Periodontol.*, 61, (1990), 579-584
126. Schenkein, H.A., Van Dyke, T.E., "Early-onset periodontitis: Systemic aspects of etiology and pathogenesis", *Periodontology* 2000, 6, (1994), 7-25
127. Shah, H.N., Gharbia, S.E., "Biochemical and chemical studies on strains designed *Prevotella intermedia* and proposal of a new pigmented species, *Prevotella nigrescens* sp. nov.", *Int J Syst Bacteriol.*, 42, 4, (1992), 542-546
128. Shiloah, J., Hovious, L.A., "The role of subgingival irrigations in the treatment of periodontitis", *J Periodontol.*, 64,9, (1993), 835-843.
129. Silness, P., Løe, H., "Periodontal disease in pregnancy", *Acta Odontol. Scan.*, 22, (1964), 121-135
130. Slots, J., "Bacterial specificity in adult periodontitis", *J Clin Periodontol.*, 13, (1986), 912-917
131. Slots, J., "Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planning and of adjunctive tetracycline therapy", *J Periodontol.*, 50, (1979), 494-509

132. Slots, J., Emrich, L.J., Genco R.J., Rosling, B.G., "Relationship between some subgingival bacteria and periodontal pocket depth and gain or loss of periodontal attachment after treatment of adult periodontitis", *J Clin Periodontol.*, 12, (1985), 540-552
133. Slots, J., Listgarten, M.A., "Bacteroides gingivalis, Bacteroides intermedius and Actinobacillus actinomycetamcomitans in human periodontal diseases", *J Clin Periodontol.*, 15, (1988), 85-93
134. Slots, J., Rams, T.E., "Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages", *J Clin Periodontol.*, 17, (1990), 479-493
135. Sokransky, S.S., "Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease", *J Dent Res.*, 49, (1970), 203-222
136. Sorsa, T., Mantyla, P., Rönka, H., et.al., "Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease", Reprinted from *Inhibition of Matrix Metallaproteinases*, Volume 878, of the *Annals of the New York Acedemy of Sciences*, 130-140.
137. Sorsa, T., Vitto, V.J., Suomalainen, K., Vauhkonen, M & Lindhe,S., "Comparison of intestinal collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes", *J Periodont Res.*, 23, (1988), 386-393.
138. Soskolne, A., Golomb, G., Friedman, M., Sela, M.N., "New sustained release dosage form of chlorhexidine for dental use. II. use in peiodontal therapy", *J Periodont Res.*, 18, (1983), 330.
139. Soskolne, W.A., Charjek, T., Flashner, M., et al., "An in vivo study of chlorhexidine release profile of the Periochip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine", *Journal of Clinical Periodontology*, 25, (1998), 1017-1021.

140. Soskolne, W.A., Heasman, P.A., Stabholz, A., Smart, G.J., Palmer, M., Flashner, M. & Newman, H.N., "Sustained local delivery of chlorhexidine as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of periodontal disease: a multicenter study", *Journal of Periodontology*, 68, (1997), 32-38.
141. Southard, S.R., Drisko, C.L., Killoy, W.J., Cobb, C.M., Tira, D.E., "The effect of 2% chlorhexidine irrigation on clinical parameters and the level of *Bacteroides ginigivalis* in periodontal pockets", *J Periodontol.*, 60, (1989), 302-309.
142. Stabholz, A., Sela, M.N., Friedman, M., Golomb, G., Soskolne, A., "Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets", *Journal of Clinical Periodontology*, 13, (1986), 783-788.
143. Stabholz, A., Soskolne, W.A., Friedman, M., Sela, M.N., "The use of sustained release delivery of chlorhexidine for the maintenance of periodontal pockets. 2. year clinical trial", *Journal of Periodontology*, 62, (1991), 429-433.
144. Stanley, A., Wilson, M., Newmann, H., "The in-vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria", *Journal of Clinical Periodontology*, 16, (1989), 259-264.
145. Steinberg, D., Friedman, M., Soskolne, A., Sela, M.N., "A new degradable controlled release device for treatment of peridontal disease: In vitro release study", *Journal of Periodontology*, 61, (1990), 393-398.
146. Stelzel, M., Flores-de-Jacoby, L., "Metronidazole gel application compared with subgingival scaling. A clinical and microbiological study on recall patients", *J Clin Periodontol.*, 23,1, (1996), 24-9.
147. Stelzel, M., Flores-de-Jacoby, L., "Topical metrodinozole application in recall patients. Long-term results", *J Clin Periodontol.*, 24, (1997), 914-915.

148. Suomalainen, K., Sorsa, T., Lugunen, T., Lindy, O., Golub, L.M., "Tetracycline inhibition identifies the cellular source of interstitial collagenases in human periodontal diseases in vivo", *Oral Microbiology and Immunology*, 7, (1992), 121-123.
149. Taichman, N., Lindhe, J., "Pathogenesis of plaque-associated periodontal disease", *Textbook of Clinical Periodontology*, 1989, 2nd Ed. 153-192
150. Teanpaisan, R., Douglas, C.W., Eley, A.R., Walsh, T.F., "Clonality of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolated from periodontally diseased and healthy sites", *J Periodont Res.*, 31, (1996), 423-432
151. Teanpaisan, R., Douglas, C.W., Walsh, T.F., "Characterisation of black-pigmented anaerobes isolated from diseased and healthy periodontal sites", *J Periodont Res.*, 30, (1995), 245-251
152. Timmermans, M.E., Van der Weijden, G.A., Van Steenberghe, T.J.M., et al., "Evaluation of the long term efficacy and safety of locally applied minocycline in adult periodontitis patients", *J Clin Periodontol.*, 23, (1996), 707-716.
153. Tonetti, M., Cuguni, M.A., Goodson, J.M., "Zero order delivery with periodontal placement of tetracycline-loaded ethylene vinyl acetate fibers", *J Periodont Res.*, 25, (1990), 243-249.
154. Tonetti, M.S., "Local delivery of tetracycline: from concept to clinical application", *J Clin Periodontol.*, 25, (1998), 969-977
155. Uysal, Z., "Lokal ve sistemik minosiklin uygulamasının periodontal hastalıklı bölgelerde endotoksin düzeyine etkisi", E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, (1998).

156. Ünsal, E., Akkaya, M., Walsh, T.F., "Influence of a single application of subgingival chlorhexidine gel or tetracycline paste on the clinical parameter of adult periodontitis patients", *J Clin Periodontol.*, 21, (1994), 351-355
157. Ünsal, E., Walsh, T.F., Akkaya, M., "The effect of a single application of subgingival antimicrobial or mechanical therapy on the clinical parameter of juvenil periodontitis", *J Periodontol.*, 66, 1, (1995), 47-51
158. Van Steenberghe, D., Berey, P., Kohl, J., et al., "Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: A randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter study", *J Periodontol.*, 64, (1993), 637-644.
159. Vandekerckhove, B.N.A., Quirynen, M., Van Steenberghe, D., "The use of tetracycline-containing controlled-release fibers in the treatment of refractory periodontitis.", *J Periodontol.*, 68, (1997), 353-361
160. Wade, W.G., Addy, M., "In vitro activity of a chlorhexidine containing mouthwash against subgingical bacteria", *J Periodontol.*, 60, (1989), 521-525.
161. Waerhaug, J., "Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation", *J Periodontol* 52, (1981), 30-34
162. Wennström, J.L., Dahlen, G., Gröndahl, K., Herj, L., "Periodic subgingival antimicrobial irrigation of periodontal pockets. 2. Microbiological and radiographical observations", *J Clin Periodontol.*, 14, (1987), 573-580.
163. Westfelt, E., Nyman, S., Lindhe, J., Socransky, S.S., "Use of chlorhexidine as a plaque control measure following surgical treatment of periodontal disease", *Journal of Clinical Periodontology*, 10, (1983), 22-36
164. Winrow, M.I., "Metobolic studies with radio-labelled chlorhexidine in animals and man", *J Period Res.*, 8, (1973), 45-48.

- 165.** Wolff, L.F., Aepli, D.M., Pihlstrom, B., et al., "Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease", *J Clin Periodontol.*, 20, (1993), 699-706
- 166.** Wunderlinch, R.C., Singleton, M., O'Brien, W.J., Laffesse, R.G., "Subgingival penetration of applied solutions", *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 6, (1984), 65-71
- 167.** Yilmaz, S., Kuru, B., Noyan, Ü., et al., "A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in early onset periodontitis patients", *J M U Dent Fac.*, 2, 2-3, (1996), 500-509.
- 168.** Zafiropoulos, G.G.K., Kalykakis, G., Ciancio, S., Ho, A., "A chlorhexidine sustained release dosage system for the treatment of periodontal disease." *J Periodontol* 68, 4, (1997), 419 (Abstr.)

ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında İzmir’de doğdum. İlk öğrenimimi Ankara İlkokulunda, orta ve lise eğitimimi İzmir Bornova Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 1986 yılında Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi’ne girdim ve aynı fakülteden 1991 yılında mezun oldum. 1993 yılında Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda doktora programına başladım.