

48980

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA MEKANİK DEBRİDMANA
EK OLARAK KOMBİNE ANTİBİYOTİK UYGULAMASININ
SUBGİNGİVAL FLORA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. İsmet DURAN
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Tamer ATAÖĞLU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KONYA - 1995

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KISALTMALAR.....	i
GİRİŞ.....	1
LİTERATÜR BİLGİ.....	3
MATERYAL VE METOT.....	11
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
ÖZET.....	33
YABANCI DİLDE ÖZET.....	34
LİTERATÜR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	51
TEŞEKKÜR.....	52

KISALTMALAR

Aa : *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

Pg : *Porphyromonas gingivalis*

Pi : *Prevotella intermedia*

Spir : Spiroket

SCD : Sondalama Cep Derinliği

KAK : Klinik Ataşman Kazancı

GI : Gingival İndeks

PI : Plak İndeksi

GİRİŞ

Periodontal hastalıkların en sık rastlanan formu olan periodontitis, diş etinde başlayan iltihabi olayın dişi destekleyen dokulara yayılmasıyla gelişen, sonuçta cep oluşumu ve alveoler kemik kaybına yol açan enfeksiyöz bir hastalıktır.

Periodontal hastalıkta primer etyolojik ajanın mikrobiyal plak olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan araştırmalar sadece bakterilerin değil, aynı zamanda lokal konak savunma mekanizmaları ile etkileşimlerinin de patogeneizde rol oynadığını göstermiştir. Konak savunma sistemi hücreleri, mikrobiyal dental plak ve ürünleri ile karşılaştığında hem doku yıkıcı, hem de koruyucu mekanizmalar aynı zamanda aktive olmaktadır. Periodontal doku yıkımı ise koruyucu mekanizmaların yetersizliğinde gerçekleşmektedir.

Hastalık ağızda farklı alanlarda, farklı doku yıkım şiddetiyle görülmektedir. Ayrıca iltihabi periodontal hastalık kronik ilerleyen bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın tabiatı üzerinde yapılan çalışmalarda, yıkımın sürekli olmadığı saptanmıştır. Günümüzde periodontitisin, doku yıkımının olduğu kısa süreli *aktif dönem* ve yıkımın durduğu, hatta bir miktar tamir olayının gerçekleştiği uzun süreli *pasif dönem* ile karakterize olduğu anlaşılmıştır. Doku yıkımını başlatan faktörlerin geçiçi olmadığı ve hastalık tedavi edilmediği sürece, periodontal yıkımın devam ettiği bilinmektedir. Hastalığın pasif dönemden aktif döneme geçişinde, immünopatolojik mekanizmaların aktivasyonu veya subgingival bakteriyel komponentlerin gelişimi ya da yeni patolojik türlerin üremesinin rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Periodontal açıdan sağlıklı ve hastalıklı bireylerdeki mikrobiyal floranın karşılaştırılmalı olarak incelendiği çalışmalarda, bakteriyel kompozisyon açısından oldukça belirgin farklılıklar saptanmıştır. Mikroskopik çalışmalar, sağlıklı alanlarda gram pozitif kokoid bakterilerin baskın olduğunu, ilerlemiş periodontal lezyonlarda ise spiroketlerin ve

gram negatif motil bakteri oranlarının artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Kültür ve diğer identifikasyon çalışmaları, *Actinobacillus actinomycetemcomitans(Aa)*, *Porphyromonas gingivalis(Pg)* ve *Prevotella intermedia(Pi)* gibi mikroorganizmaların periodontal ceplerden sıklıkla izole edildiğini ve hastalığın seyriyle ilişkili olduklarını göstermiştir.

Periodontal tedavinin temel amacı, ilgili patojen mikroorganizmaları elimine ederek, enflamasyonu ortadan kaldırmak, periodontal dokunun ilerleyen yıkımını durdurmak ve doku sağlığını kazandırmaktır. Periodontopatojen mikroorganizmaların baskılanmasını veya eliminasyonunu amaçlayan klasik mekanik debridmanla; klinik parametrelerde düzelme, doku yıkımının durdurulması ve hastalıklı floradan sağlıklı floraya doğru bir değişim elde edilebilir. Ancak bazı periodontopatojen mikroorganizmalar ve/veya ürünleri, diş sert dokularına, cep epiteline, bazal membrana, bağ dokusu komponentlerine ve memeli hücrelerine invaze olabilmektedir. Şüpheli periodontopatojenler ve invaze türler çok titiz periodontal enstrümantasyona rağmen, tam elimine edilemeyebilir veya mekanik tedaviye direnç gösterebilirler. Elimine edilemeyen türler, patojenik subgingival floranın yeniden gelişiminin hızlanmasına ve sonuçta periodontal hastalığın tekrarlamasına neden olabilirler.

Periodontal terapide mekanik debridmanla patojenlerin eliminasyonu tam olarak sağlanamadığından, mevcut floraya karşı ve inatçı vakalarda tedavi başarısını arttırmak amacıyla yardımcı olarak antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Bu amaçla günümüzde topikal veya sistemik olarak tetrasiklin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve spiramisin gibi antibiyotikler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Subgingival floradan periodontopatojen mikroorganizmaların eliminasyonunda, en etkin antibiyotik veya antibiyotik kombinasyonunun hangisi olduğu konusu halen araştırılmaktadır. Bu çalışmada da Erken Başlayan Periodontitisli hastalarda, subgingival küretaj ve metronidazol-spiramisin antibiyotik kombinasyonu ile birlikte yapılacak tedavi etkinliğinin klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

LİTERATÜR BİLGİ

Periodontitis, dişetinde başlayan iltihabi olayın dişin destek dokularına yayılarak, dentogingival ve dentoalveoler fibril ataşmanların yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında diş kaybıyla sonuçlanabilen enfeksiyöz bir hastalıktır^{34,62,90}.

Periodontitisin oluşmasında çeşitli etkenler rol oynamakla birlikte, primer etyolojik etken mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir^{32,34,68}. Ancak yapılan çalışmalarda, periodontal hastalık oluşumunu açıklamada sadece bakteri ve ürünlerinin varlığının yetersiz olduğu, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu belirtilmiştir^{32,33,112,117}. Hastalık patogenezinde, bazı bakteri endotoksinlerinin konak savunma sistemini etkileyerek, normal fonksiyonlarını bozmaları ve osteoklastları etkileyerek direkt kemik rezorbsiyonu oluşturmalarının önemli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı bakteri komponentlerinin konak hücre ve sistemleri ile karşılaşmalarında immunopatolojik olayları başlattığı ve patolojik doku değişikliklerine neden olduğu belirtilmektedir³³.

Hastalık patogenezinde rol oynayan bakteriyel türlerin periodontal dokuları kolonize edebilme ve doku yıkımını oluşturabilme gibi bazı virulan özellikler gösterdiği saptanmıştır¹¹⁶. Bakterilerin periodontal hastalığı oluşturabilmesi için, ilgili dokuyu kolonize edebilmeleri ve yeterli süre burada kalmaları gerekmektedir⁵⁸. Subgingival alanın bakteriyel kolonizasyonunda bakterilerin uygun yüzey ve/veya yüzeylere yapışabilmeleri, çoğalabilmeleri, yaşamını sürdürebilmeleri için diğer bakteri türleri ile yarışabilmesinin önemli olduğu ve konak savunma sisteminden kendisini koruyabilmesi gerektiği belirtilmiştir¹¹⁶.

Bakterilerin subgingival alanı kolonize edebilmeleri için öncelikle diş yüzeyine, sulkuler ve/veya cep epiteline ya da epitele yapışan diğer bakterilerin yüzeylerine yapışma özelliğine sahip olması gerekmektedir¹¹⁶. Subgingival bakteri türlerinin yüzeylerindeki, fimbriya^{20,21,101} veya hücreyle ilişkili protein^{86,143} gibi spesifik adhesin moleküllerinin, diğer yüzeylerde bulunan bir veya daha fazla reseptöre yapışmayı sağladığı saptanmıştır. Ayrıca gram negatif bakterilerin yüzey yapılarındaki external uzantılar, kapsüler materyal, endotoksik lipopolisakkarit ve membran vezikülleri de yapışmada yardımcı unsurlardır. Bakterilerin kolonizasyonu sürdürülebilmesi için yapışmaları sonrası çoğalması gerekmektedir ve periodontal cep ve/veya sulkus alanı uygun sıcaklıkta, nemde, pH'da olduğundan, yeterli besin kaynağı bulduğundan bakteriler için uygun ortamdır¹¹⁴.

Subgingival alandaki bakteriler arasında, birbirlerini olumlu ve olumsuz yönde etkileyen ilişkiler bulunmaktadır⁶. Örneğin bir bakteri türünün diğer bazı türler için büyüme faktörü üreterek ve bakteriyel yapışmayı kolaylaştırarak^{38,88} sinerjistik etki gösterebileceği bildirilmiştir⁶. Bununla birlikte bazı bakteriyel türlerin gerekli besin maddelerini kullanmada ve ilgili bölgeye yapışmada rekabete girerek veya bazı ürünleri aracılığıyla diğer türün büyümesini sınırlayarak ve engelleyerek, antagonistik etkileşimlerde de bulunabileceği gösterilmiştir¹¹⁶.

Konak savunma sistemlerinden kendilerini koruyabilme yetenekleri patojen bakteriler için diğer bir virulan faktördür. Subgingival alandaki patojen bakterilerin sınırlı sayıda kalmasında ve doku yıkımı oluşturmasını engellemede, konak savunma sistemi oldukça önemlidir^{35,107}. Salya, dişeti cep sıvısı akışı, çiğneme ve konuşma gibi mekanik etkiler bakterilerin uzaklaştırılmasında rol oynayabilen mekanizmalardır. Salya ve dişeti cep sıvısındaki spesifik antikorlar, glikoproteinler, müsinler ve prolinden zengin proteinlerin bakterilerin konak hücrelere yapışmasını engellediği bilinmektedir³⁷. Epitelyal desquamasyon, epitel hücrelerine yapışan patojen bakterilerin eliminasyonunda etkilidir^{34,62}. Subgingival alandaki PMN lökositler, fagositoz kapasiteleri ve lizozomal enzimleriyle, spesifik antikorlar ise bakteri yapışmasını engelleyerek ve bakteriyi fagositoza hazır hale getirerek¹⁰² antibakteriyel etki gösterirler. Ancak periodontopatojen olarak kabul edilen bazı bakterilerin bu gibi savunma sistemlerine karşıt mekanizmalar geliştirdiği saptanmıştır¹¹⁶.

Periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli bir determinant olarak kabul edilen bakteriyel invazyonun gerçekleşmesi için, öncelikle bakterilerin uygun yüzeye yapışmaları gerekmektedir⁸⁷. Bu amaçla bazal membrana ve alttaki bazı makromoleküllere yapışan bakteriler daha derin doku invazyonu için, hareket edebilme (motilite) özelliğine de sahip olmalıdır¹¹⁶. Periodontal hastalık patogeneğinde invazyon birkaç değişik yolla gözlenebilir. Birincisi, epitelin ve bağ dokusunun intersellüler matriksinin yıkımı, aktif motilite ve dokuda bakterilerin fagositozu ve öldürülmesi gibi konak savunma sistemlerini engelleyebilecek bazı özelliklerin bulunmasını gerektiren, ANUG'da görülen *massif invazyon* dur³⁴. İkincisi, vücudun diğer bölgelerinde mukozal patojenler için sık rastlanılan bir mekanizmadır ve epitel hücreleri içinde çoğalmayı gerektiren *epitelyal hücre invazyonu* dur¹¹⁶.

Subgingival alandaki bakterilerin lipopolisakkarit yapısındaki ürünleri, konak savunma hücrelerini etkileyerek¹⁰ ve proteaz gibi enzimlerle de intersellüler matriksin makromoleküllerini yıkarak³⁰ hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir. Doku kültüründe yapılan çalışmalarda bakterilerin ürettikleri H₂S, NH₃, yağ asitleri ve indol gibi maddelerin konak hücre metabolizmalarını bozabileceği ve/veya hücre gelişimini olumsuz etkileyebileceği saptanmıştır¹³⁴. Bazı kültür çalışmalarında ise endotoksin gibi bakteriyel ürünlerin bazı savunma hücrelerinden IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ gibi mediyatörlerin salınmasına neden olduğu belirtilmiştir²³. Bu gibi mediyatörlerin doku yıkımında ve direkt ve/veya indirekt kemik rezorbsiyonunda aktif rol aldıkları bilinmektedir^{34,62,114}.

Aktif periodontal doku yıkımının olduğu alanlarda *Aa*, *Pi*, *Pg* ve spiroketler gibi bakterilerin yüksek oranda izole edilmesi, bu bakterilerin periodontopatojen olabileceğini desteklemektedir^{4,50,97,106}.

Aa, ince yüzey uzantıları ve amorf yüzey materyalleri aracılığıyla komşu hücrelere bağlanabilmekte⁴⁹ ve bukkal epitel hücrelerine kolonize olabilmektedir¹¹³. Dış membranda çevre ortama salınan lipopolisakkarit yapısında ve proteineköz lökotosik kabarcıklar içermekte^{49,61} ve karbonhidrat yapısındaki yüzey kapsülleri ise bakterinin hangi serotipte olduğunu belirlemektedir¹⁵¹. *Aa*'ın diğer bakteri türleriyle etkileşimleri hakkında sınırlı veriler bulunmasına rağmen, *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus*

mitis gibi mikroorganizmaların bu bakteriye karşı inhibitör etkisi olduğu saptanmıştır^{52,53}. Aa'nın yüksek oranda olduğu alanlarda inhibitör mikroorganizmaların bulunmadığı, sınırlı sayıda bulunduğu alanlarda ise bir çok inhibitör mikroorganizmanın olduğu bildirilmiştir⁵². Bu gibi inhibitör mikroorganizmalar, diğer patojen bakterilerin oluşturacağı enfeksiyonun engellenmesinde etkilidir¹¹⁴. Zambon ve ark.¹⁵⁰ periodontitisli hastalardan izole edilen Aa'nın yaklaşık %50'sinden fazlasının lökotosin üretebildiğini göstermiştir. Lökotosinin, PMN lökositleri ve monositleri etkilemesine rağmen, lenfositleri, eritrositleri ve diğer bazı konak hücrelerini etkilemediği öne sürülmüştür^{40,128}. Ancak Simpson ve ark.¹¹⁰ olgun T ve B lenfositleri öldürdüğünü, Rabie ve ark.⁹⁴ ise immün hücreleri öldürmeden baskıladığını rapor etmişlerdir. Ayrıca in vitro olarak ürettikleri bazı non-toksik ürünlerinin de PMN kemotaksisini engelleyebileceği bildirilmiştir¹³⁰. Aa'nın serumun bakterisidal aktivitesine dirençli olduğu¹²³ ve makrofajları öldürerek ortamda uzun süre canlı kalmasını sağlayabilen oldukça potent endotoksini olduğu da gösterilmiştir⁵⁹.

Pg ve *Pi* gibi bütün siyah pigmente *Bacteroides* türleri morfolojik, fonksiyonel ve kimyasal olarak farklı yapılarda pili veya fimbriyalara sahiptirler^{111,148}. Bu gibi yapıların, siyah pigmente *Bacteroides* türlerinin bukkal ve sulkuler epitel hücrelerine ve mevcut plaktaki gram pozitif bakterilere yapışmada rol oynadığı gösterilmiştir¹¹¹. Ayrıca yüzey yapılarında, pililerden farklı olarak, yapışmadaki rolleri tam bilinmeyen, uzun fibriller¹⁴⁷, kapsüller¹⁴⁸, lipopolisakaritler⁵⁴ ve dış membranla ilişkili veziküllerin¹⁴⁷ de bulunduğu saptanmıştır. Bununla birlikte konak savunma sistemlerinden salya, serum ve desquamasyon, bakterinin epitele yapışmasını inhibe ederken, diğer gram pozitif bakterilere yapışmalarında ise etkisizdirler¹¹¹. Siyah pigmente *Bacteroides* enfeksiyonlarında bakteriyal sinerjizmin önemi bilinmektedir¹¹⁴. Örneğin siyah pigmente *Bacteroides* türlerinin saf kültürlerinin deney hayvanlarına subkütanöz uygulanması sonrası enfeksiyöz bir lezyonun gelişmediği, bazı streptokoklar ve gram pozitif fakültatif çomaklar gibi bakteri türleri ile birlikte uygulandığında enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir⁸¹. Ayrıca siyah pigmente *Bacteroides* türlerinin ürettikleri lökotosinler, PMN lökositlerin kemotaksis cevabını inhibe etmektedir¹³⁸. Yüzey yapılarındaki kapsüller materyallerin, lipopolisakaridi maskeleyerek, PMN lökositlerdeki kemotaksis reseptörlerini direkt olarak etkilediği gösterilmiştir⁹⁹. Ayrıca *Bacteroides* türlerinin non-kemotaktik ürünleri

de kemotaktik ürünlere yapışabilmekte ve PMN lökositlerdeki kemotaksis reseptörlerini bloke edebilmektedirler¹³⁰. Siyah pigmente *Bacteroides* türleri, fagositoza¹²¹ ve serumun bakterisidal aktivitesine¹²³ dirençli olduğundan, periodontal cepte ve yumuşak doku enfeksiyonlarında devamlı olarak bulunmaktadır. *Pg*'in içerdiği kapsüler materyallerden dolayı fagositoza¹²¹ ve serumun bakterisidal aktivitesine¹²³ diğer *Bacteroides* türlerinden daha dirençli olduğu bildirilmiştir.

Başta *Pg* olmak üzere diğer *Bacteroides* türleri de farklı proteolitik^{81,122} ve fibrinolitik¹⁴⁵ aktivite göstermektedir. Ürettikleri IgA ve/veya IgG proteazlar ile immunoglobulinleri yıkarak immun savunma mekanizmasını inhibe edebilmekte¹⁰² ve diğer proteazlarıyla fibril bariyerini yıkarak dişeti bağ dokusu derinliklerine invaze olabilmektedir^{92,100}. Ayrıca tripsin benzeri enzim aracılığıyla latent konak kollejenazı aktif kollejenaza dönüştürebilir ve komplement sistemini aktive edebilir⁴². *Pg* lipopolisakaridi, makrofajlardan ve monositlerden IL-1 β salınımını artırarak kemik rezorbsiyonunu hızlandırmaktadır⁵¹. Ek olarak tüm *Bacteroides* türlerinde bulunan fosfolipaz A ise prostoglandin salınımını uyararak kemik rezorbsiyonunu hızlandırmaktadır²⁴.

Periodontal hastalık şiddeti ile subgingival florada spiroket oranı arasında ilişki olduğu saptanmıştır^{8,109}. Hangi spiroket türünün etyolojik ajan olduğu henüz bilinmemekle birlikte⁹⁸, periodontal hastalıklarda sıklıkla *Treponema denticola*'ya rastlanmaktadır¹⁰⁹. Spiroketlerin periodontal hastalığı başlatabilmesi için periodontal cepte kolonize olabilmesi ve çoğalabilmesi gerekmektedir⁵⁸. Subgingival plağın daha çok apikal kısmında ve yumuşak dokuya yakın bölgede kolonize olan spiroketler⁷⁹, sulkuler epitelin intersellüler boşluklarına penetrasyon gösterir⁵⁷. *Treponema denticola*'nın yapışması üzerine in vitro çalışmalarda bu bakterinin fibroblastlara¹⁴³, epitel hücrelerine⁹⁵, hidroksiapatite¹⁹, fibronektine²² ve Tip I ve Tip IV kollajene⁵⁸ yapışabileceği gösterilmiştir. Ayrıca in vitro çalışmalar doku yıkımında potansiyel virulan faktör olan metabolik ürünler⁶⁴ ve enzimleri^{48,78} ürettiklerini göstermektedir. Konak tamir ve immun sistem mekanizmalarını baskılayarak periodontal hastalıklarda dolaylı etkilerinin olduğu saptanmıştır^{12,105,108}. Dış membrandaki lipopolisakaridin¹⁰³, kemik rezorbsiyonunu aktive edebileceği bildirilmiştir⁶⁹.

Periodontal terapinin temel amacı, dişeti enflamasyonunu elimine ederek doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının engellenmesidir^{28,119}. Periodontal terapide başlıca dört temel mekanizma ile etkinlik sağlanabilir. Bunlar; patojenik türlerin eliminasyonu veya baskılanması, mikroflorada faydalı türlerin oranlarında artışın sağlanması, hastalığın ilerlemesine engel olacak şekilde çevresel şartların değiştirilmesi ve konak cevabının enfeksiyona daha dirençli hale getirilmesidir¹¹⁸. Periodontal terapinin temelini oluşturan mekanik debridmanla supragingival ve subgingival alandan plak eliminasyonu sağlanır^{36,68,77,84,131}. Böylece spiroket ve motil çomaklar gibi periodontopatojen mikroorganizmaların baskılanması veya eliminasyonu^{125,131} ve kokoid mikroorganizma sayısının artmasıyla^{125,132} patojenik flora sağlıklı floraya doğru dönüşebilir. Ancak titiz mekanik debridmana rağmen, subgingival alandan tam bir plak eliminasyonu sağlanamayabilir ve kalan plak periodontal hastalığın rekürrensine neden olabilir⁷⁷. Bazen mekanik debridmanla elde edilen klinik düzelme 2-3 ay gibi sınırlı süreli ve tedavinin sık sık tekrarlanması gerekebilir³. McFall ve ark.⁸² periodontal hastaların %17'sinden fazlasının klasik mekanik tedaviye cevap vermeyeceğini ve böyle hastalarda periodontitisin tekrarlanabileceğini göstermiştir.

Periodontal hastalığın tedavisinde mekanik debridmanın yetersizliği nedeniyle yardımcı olarak antibiyotiklerin kullanımına ilgi artmıştır^{1,2,75,112}. Mekanik debridmanla birlikte antibiyotiklerin kullanımı hekime bazı avantajlar sağlar; örneğin şiddetli periodontitiste veya Lokalize Juvenil Periodontitis'te derin dokulara penetre olan, ya da furkasyon çatısı gibi anatomik olarak ulaşılamayan bölgedeki bakterilerin eliminasyonunda yardımcı olabilir, yeni ataşman ve kemik rejenerasyonuna yönelik işlemlerde başarı şansını artırabilir, periodontal cerrahi endikasyonunu ve idame fazında hastaların kontrol edilme sıklığını azaltabilir¹⁵.

Günümüzde periodontal hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak antibiyotiklerin kullanımı desteklenmekle beraber, kullanılacak antibiyotiğin hangisi olacağı hakkında fikir birliği yoktur. Gibson'a³⁹ göre periodontal terapide kullanılacak ideal antibiyotik;

- 1- Floradaki periodontopatojen mikroorganizmalar üzerinde etkili olmalı,
- 2- Allerjik ve toksik olmamalı,
- 3- Uzun süreli dönemlerde oral dokularda aktivitesini sürdürebilmeli,

- 4- Diğer hastalıkların tedavisi için genelde kullanılmamalı,
- 5- Ucuz olmalıdır.

Bu amaçla günümüzde topikal ve sistemik olarak tetrasiklin, metronidazol, klindamisin, amoksisilin ve spiramisin gibi antibiyotikler ve kombinasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Periodontolojide sık kullanılan antibiyotiklerden olan *metronidazol*, 1950'de Fransa'da geliştirilen bir nitroimidazol bileşimidir¹⁰⁴. İlk olarak 1962'de, ANUG tedavisinde ve daha sonraları ise destrüktif periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır⁴⁷. Serum yarılanma ömrü ortalama 7.3 saat civarındadır²⁹ ve 5.5-8 arasındaki pH değişikliklerinden sahip olduğu bakterisidal aktivite etkilenmez¹⁴. Metronidazol karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri idrar ve feçesle atılır⁹³. Degrade olmadan önce dokuya, serebrospinal sıvıya ve salyaya nüfuz eder ve gingival cep sıvısında tespit edilebilir^{13,133}. Metronidazol'un gingival cep sıvısındaki konsantrasyonu araştırma tekniği, başlangıç ve uygulama dozuna bağlı olarak değişmektedir⁴⁷. Serumdaki ve dişeti cep sıvısındaki metronidazol konsantrasyonu genellikle eşittir, ancak Britt ve Pohlod¹³ dişeti cep sıvısındaki konsantrasyonun serumdakinin yarısı olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca ilacın alınmasından sonra aerobik ve anaerobik mikroorganizmalara olduğu kadar, diffüzyonla memeli hücrelerine girdiği de tespit edilmiştir⁴⁷. Metronidazol Bacteroides, Fusobacteria ve Treponema gibi daha bir çok anaerob mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivite göstermektedir^{72,124,139,141}. Bununla birlikte aerobik, fakültatif ve mikroaerofilik organizmalara karşı genelde etkisiz olduğu kabul edilmesine rağmen^{44,124,139,141}, metronidazolun karaciğerde oluşturduğu hidrosimetabolitleriyle sinerjistik etki göstererek, Aa'ı elimine edebileceği gösterilmiştir⁹¹. Mekanik periodontal tedavi ve metronidazol kombinasyonu yalnız mekanik tedaviye oranla cep derinliğinde daha fazla azalma ve ataşman seviyesinde kazanç sağlamıştır^{68,142}. Bununla birlikte klinik parametreler bazında daha sonraki cerrahi gereksinimini de azaltabileceği gösterilmiştir^{68,70}.

Periodontal terapide daha az sıklıkla kullanılan spiramisin ise daha çok gram-pozitif mikroorganizmalara etkili makrolid bir antibiyotiktir^{3,15,44,125}. Bu antibiyotik özellikle Avrupa'da yaygın olarak kullanılırken, Amerika'da kullanımı yoktur⁴⁴. Çok iyi tolere

edilen ve gastrointestinal rahatsızlıklara neden olmayan spiramisin'in^{15,125}, in vitro olarak subgingival plaktaki bazı periodontopatojenlere de etkili olabileceği tespit edilmiştir³. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda alveoler kemikte, gingival dokuda ve uzun süreli olarak da salyada yüksek konsantrasyonlarda kalabileceği ve tedrici olarak salınabileceği gösterilmiştir^{3,125}. Mekanik terapi ile kombine kullanımda klinik parametrelerde düzelme¹⁵ ve plak miktarında azalma olduğu rapor edilmiştir¹²⁵. Ayrıca Gingival İndeks, Plak İndeksi, cep derinliği ve cep sıvısı akışında düzelme olduğu da belirtilmiştir^{15,44}.



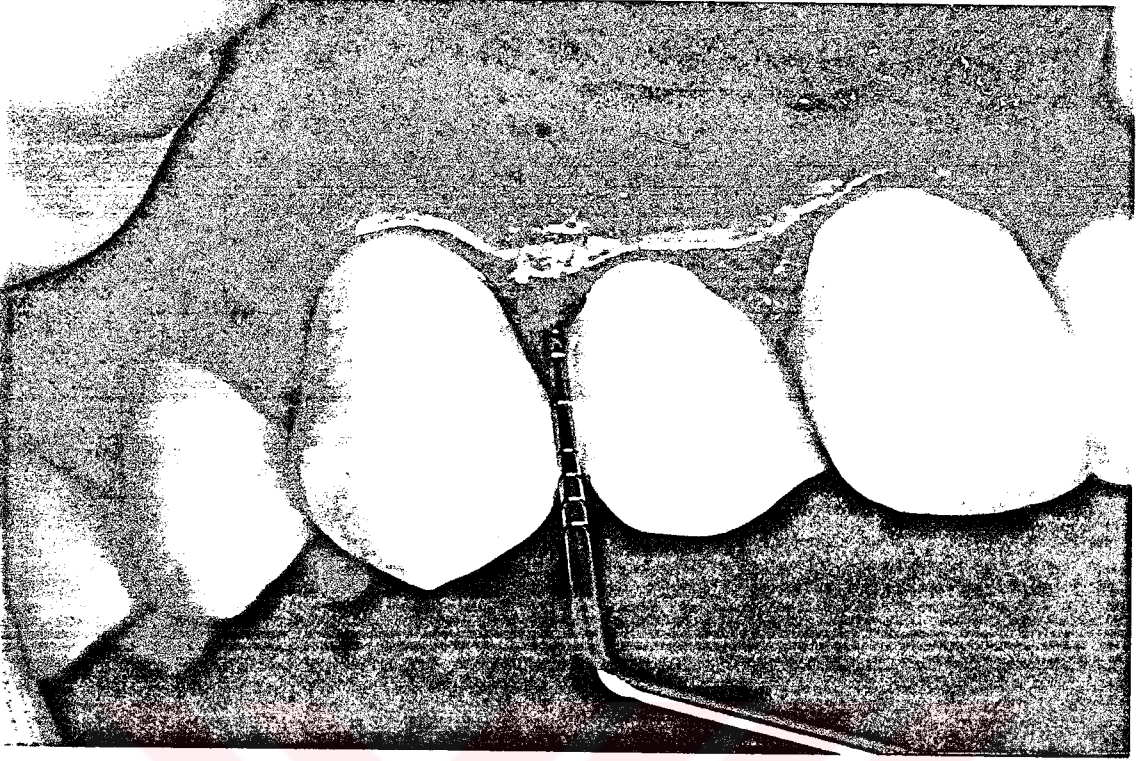
MATERYAL VE METOT

Bu araştırma, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na tedavileri için başvuran yaşları 20-29 arasında değişen, (Ortalama 23,9) klinik ve radyografik olarak Erken Başlayan Periodontitis teşhisi konan, 7'si bayan, 3'ü erkek toplam 10 hasta üzerinde yürütüldü. Hasta seçiminde herhangi bir sistemik hastalığın bulunmamasına, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış ve daha önceden herhangi periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi.

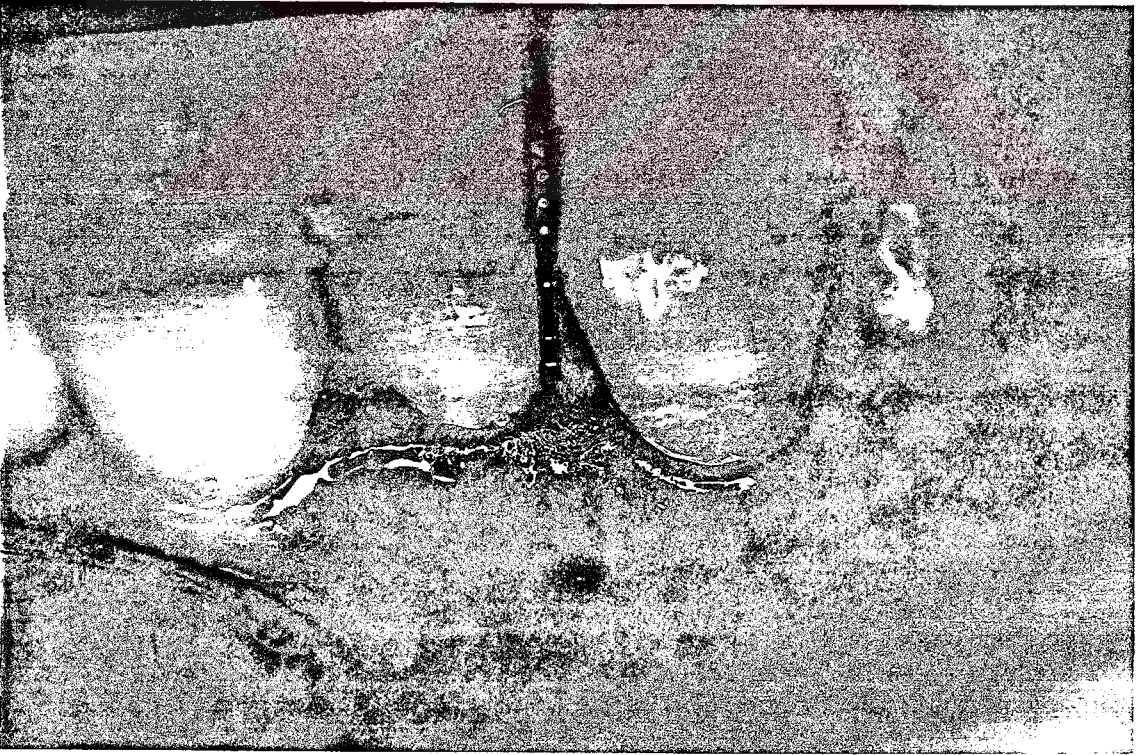
Araştırma grubuna dahil edilen hastalarda klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeyi takiben hedef mikroorganizmaların izole (Aa, Pg, Pi) veya tespit (Spiroket) edildiği alanlar çalışma alanları olarak belirlendi. Sonrasında başlangıç tedavi, subgingival küretaj ile kombine antibiyotik uygulamasından oluşan periodontal terapiye geçildi. Hastalarda klinik değerlendirme ve tedavi, araştırma boyunca, aynı araştırmacı tarafından yürütüldü. Hastalar 1. seans takibinde tedavi protokolünden habersiz ikinci bir araştırmacı tarafından rastgele, etken ilaç(spiramisin-metronidazol) ve plasebo(firma tarafından temin edilen) uygulanan olmak üzere, deney ve kontrol gruplarına ayrıldılar.

Klinik Değerlendirme:

Sondalama Cep Derinliği (SCD): Tüm hastalarda Williams periodontal sond kullanılarak cep derinliği ölçümü yapıldı. Ölçümler esnasında, sondun basınç uygulanmaksızın kendi ağırlığıyla dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Cep ölçümleri herbir dişte meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere 6 noktadan yapıldı(Resim1). Cep derinlikleri milimetrik olarak ifade edildi.



Resim-1: Williams periodontal sond ile Sondalama Cep Derinligi ölçümü.



Resim-2: Akrilik stent yardımıyla klinik ataşman seviyesinin ölçümü.

Klinik Ataşman Kazancı (KAK): Herbir hastadan, hidrokolloid esaslı ölçü maddesi kullanılarak, alt ve üst çeneden elde edilen negatif ölçüye sert alçı dökülerek hastaya özel master model elde edildi. Modelde kronların 1/3 apikalini ve interdental papilleri örtecek şekilde bukkalden ve lingualden yumuşak mum ile block-out yapıldı. Daha sonra dişlerin üzerine soğuk pembe akril yığılarak akrilik stent elde edildi. Stent hasta ağızında uyumlandıktan sonra örnekleme yapılacak alanlarda, sondun girebileceği kalınlıkta, dişlerin kontakt noktalarından dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde, fissür frezler yardımıyla yivler açıldı. Williams periodontal sond kullanılarak, akrilik stentin apikal sınırı referans noktası olarak alınarak, klinik ataşman seviyesi ölçümleri gerçekleştirildi ve milimetrik olarak kaydedildi(Resim2). KAK; başlangıç klinik ataşman seviyesi ile değerlendirme aralıklarındaki ölçüm değerleri arasındaki fark olarak saptandı.

Dişeti Enflamasyonu ve Oral Hijyen: Çalışma grubundaki hastaların dişeti iltihabının derecesi Löe ve Sillness'in Gingival İndeksi ve mevcut plak miktarı ise Modifiye Löe-Sillness Plak İndeksi ile belirlendi¹²⁹.

Gingival İndeksde (GI):

0. Sağlıklı dişetini,

1. Hafif iltihap; renkte değişiklik, hafif ödem, sond ile temasta kanamanın olmadığını,

2. Orta derecede iltihap; kızarıklık, ödem ve parlaklık, sond ile temasta kanamanın varlığını,

3. Şiddetli iltihap; bariz kırmızılık ve ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilimin varlığını göstermektedir.

Plak İndeksinde (PI):

0. Diş yüzeyinde dişeti bölgesinde plağın bulunmadığını,

1. Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondalama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağının izlendiğini,

2. Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağıyla kaplı ve bu birikintinin çıplak göz ile seçilebileceğini,

3. Fazla miktarda yumuşak birikintinin varlığını, bunun kalınlığının dişeti oluşunu tamamen doldurduğunu ve interdental bölgenin yumuşak debris ile dolu olduğunu göstermektedir.

Mikrobiyolojik Değerlendirme:

Örnekleme Alanlarının Seçimi: Çalışmada periodontal başlangıç tedavisinden sonra cep derinliği en az 5 mm veya daha fazla olan bütün alanlardan mikrobiyal örnekleme yapıldı. Herbir hastada (en az 7, en fazla 13 alan) quadrant ve diş ayrımı yapılmaksızın, hedef mikroorganizmaların kültüre edildiği ve mikroskopik olarak izole edildiği, toplam 102 alan araştırma için seçildi.

Mikroskopik İnceleme: Daha önceden belirlenen çalışma alanlarındaki spiroket varlığının saptanması için, öncelikle dişler üzerindeki eklentiler pamuk peletler yardımıyla uzaklaştırıldı. Dişler kurutulup etrafına pamuk tamponlar yerleştirildikten sonra, steril bir Gracey küreti dişeti kenarı ile dişin arasından, cep anatomisinin izin verdiği ölçüde cep tabanına kadar sokuldu. Aletin ucu dişe yaslanarak kökün kazınmasıyla elde edilen subgingival plak örneği, daha önceden üzerine bir damla serum fizyolojik damlatılmış temiz lam üzerine taşındı ve homojen hale gelinceye kadar ezildi. Hazırlanan preparattaki olası spiroketlerin boyanması aşağıda aşamaları belirtilen Fontana Yöntemi⁷ ile gerçekleştirildi:

1. Preparat hafif ateş üzerinden 2-3 defa geçirilerek fikse edildi.
2. Otuz saniye süreyle 3 kez fiksatif solüsyonu (1 ml asetik asit, 2 ml formalin, 100 ml distile su) preparat üzerine uygulandı.
3. Üç dakika süreyle alkolle yıkanıp kurutuldu.
4. Preparat üzerine Mordant solüsyonu (1 gr fenol, 5 gr tannik asit, 100 ml distile su) uygulandı ve 30 saniye süreyle alttan hafif ateşte ısıtıldı.
5. Preparat distile su ile yıkanıp kurutuldu.
6. Preparat üzerine Amonyum Gümüş Nitrat solüsyonu (% 10'luk amonyak, % 5'lik gümüş nitrat) uygulanıp alttan hafif ateşte ısıtıldı.
7. Preparat distile su ile yıkanıp kurutuldu.
8. Hazırlanan preparata Kanada Balsamı uygulanarak lamel kapatıldı.

Elde edilen örnekler daha sonra Işık Mikroskopunda, 1250 büyütmede spiroketlerin varlığı açısından değerlendirildi.

Mikrobiyolojik Kültür: Çalışma alanlarından subgingival plak örnekleri endodontik kağıt koniler* yardımıyla alındı. Örneklemeye esnasında, dişin kronu kurutulup etrafına pamuk tamponlar yerleştirildikten sonra steril endodontik kağıt koniler dişeti kenarıyla dişin arasındaki cebin tabanına kadar sokularak 10 saniye bekletildi(Resim3). Kağıt koniler Ringer taşıma solüsyonuna (33mmol/l sodyum gliserofosfat, 73mmol/l sodyumklorür (NaCl), 0.5mmol/l kalsiyumklorür (CaCl₂), 0.5mmol/l magnezyumklorür (MgCl₂)) konularak 1-1.5 saat içerisinde Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji Bilim Dalı rutin teşhis laboratuvarına götürüldü. *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* izolasyonu yönünden %5 koyun kanlı Wilkins Chalgren Agar kültür vasatına* ekimleri yapılarak 3,5 litrelik Oxoid jar içerisinde anaerobik kit[♥] yerleştirilerek elde edilen anaerobik ortamda, 37 °C'de, 5-7 gün inkübasyona bırakıldı. Aa için, jar içerisinde mikroaerofilik kit[♥] konuldu ve hemolitik aktiviteleri dikkate alınarak tanımlama yapıldıktan sonra, saf kültürler elde edildi. Anaerobik ortamda üreyen siyah pigmentli koloni oluşturan gram negatif basiller şüpheli Pg ve Pi olarak ayrıldılar(Resim4). Jelatini hidrolize etmesi ve ultraviyole kırmızı florasan vermesi Pi için pozitifken, Pg için negatifti. Koyun eritrositleriyle aglutinasyon oluşturması ve laktoz fermentasyonu ise Pg için pozitif iken Pi'da negatifti. Üreme görülen mikroorganizmaların izolasyonları koloni morfolojileri, pigment özellikleri, oksijen gereksinimleri, gram boyama tekniği ile tespit edilmiştir. Mikroaerofilik ortamda üreme gösteren gram negatif kokobasiller Aa şüpheli suşlara ayrıldılar. Koyun kanlı agarda hemoliz vermemesi, laktoz ve trehalose'u fermente etmemesi, indol üretmemesi ve üreaz yönünden pozitif olması bazında identifiye edildi¹¹⁵.

* The Hygenic Co, Akron, Ohio, USA.

♥ Difco, Michigan - USA.

♥ Oxoid, Wade Road, Basingstoke, Hampshire, ENGLAND.



Resim-3: Endodontik kağıt koni ile subgingival plak örnekleme.



Resim-4: Mikrobiyolojik kültür sonrası siyah pigmente *Bacteroides* kolonileri.

Periodontal Terapi: Hastalara ağız hijyeni motivasyonu, diştaşı temizliği ve polisajı içeren başlangıç periodontal tedavi yapıldıktan sonra subgingival küretajı içeren ileri tedaviye geçildi. Hastaların herbir quadrantına 7 gün aralıklarla lokal anestezi altında subgingival küretaj yapıldı. Operasyon bölgesi periodontal pat ile kapatıldı ve 10 günlük %0.12'lik klorheksidin gargara günde iki kez kullanıldı. Hastaya ilk seans sonrası günde iki kez olmak üzere 10 gün süreyle 500 mg'lık Spiramisin* ve 500 mg'lık Metronidazol* veya plasebo preparatlar kullanıldı. Peridontal pat 7 gün sonra yara alanından kaldırıldı.

Periodontal tedaviden sonraki 1., 3. ve 6. aylarda klinik (sondalama cep derinliği, ataşman seviyesi, gingival indeksi, plak indeksi) ve mikrobiyolojik (spiroket varlığı ve subgingival flora kültürü) parametrelerin değerlendirmeleri tekrarlandı.

Verilerin İstatistiksel Analizi: Veri analizinde sadece hedef mikroorganizmaların ürediği alanlardaki klinik parametrelerin ortalamaları değerlendirmeye alındı. Deney ve kontrol gruplarında klinik parametre ortalamaları, hedef mikroorganizmaların herbiri için ayrı ayrı ve genel olarak değerlendirildi. Ortalamalar arasındaki fark *iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi*⁵⁶, hedef mikroorganizmaların pozitif olduğu alan oranlarındaki fark *evren oranının önemlilik testi*⁵⁶ ile değerlendirildi.

* Rovamycine, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic.A.Ş., İstanbul, TÜRKİYE.

* Flagyl, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic.A.Ş., İstanbul, TÜRKİYE.

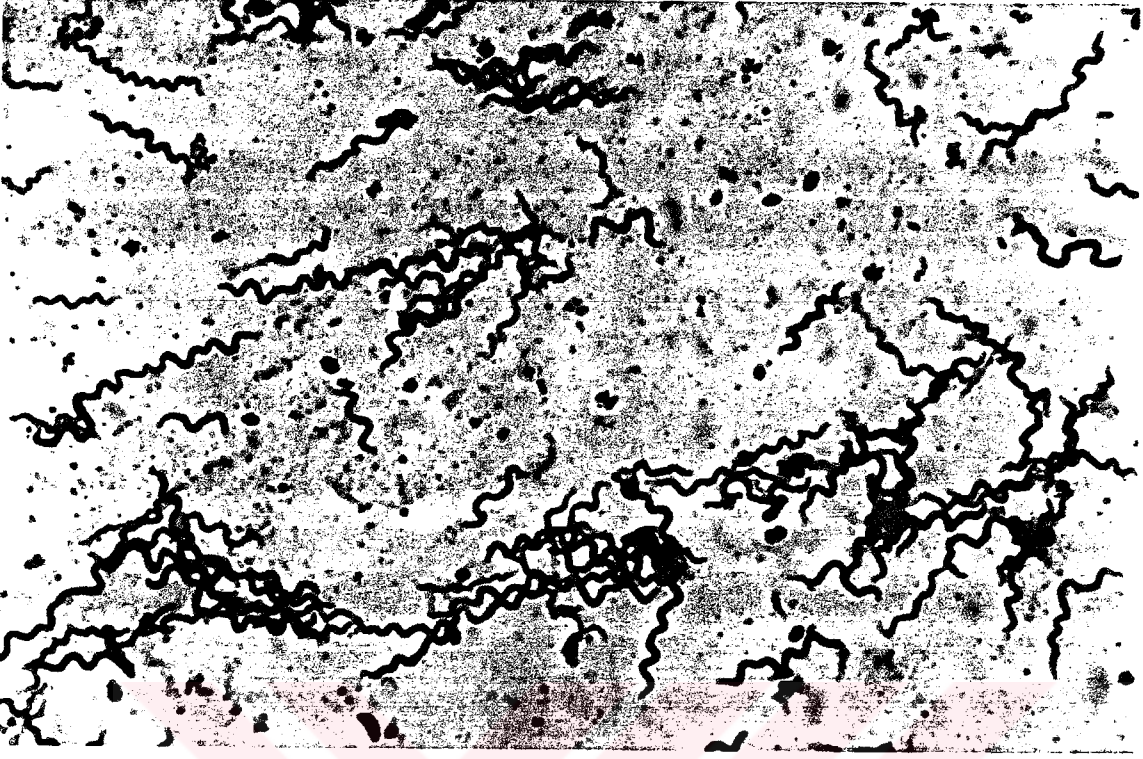
BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hastalarda tedavi sonrası iyileşme komplikasyonsuz gerçekleşti. Ayrıca ilk seansı takiben kullanılan antibakteriyel ajanlar hastalar tarafından iyi tolere edildi, herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

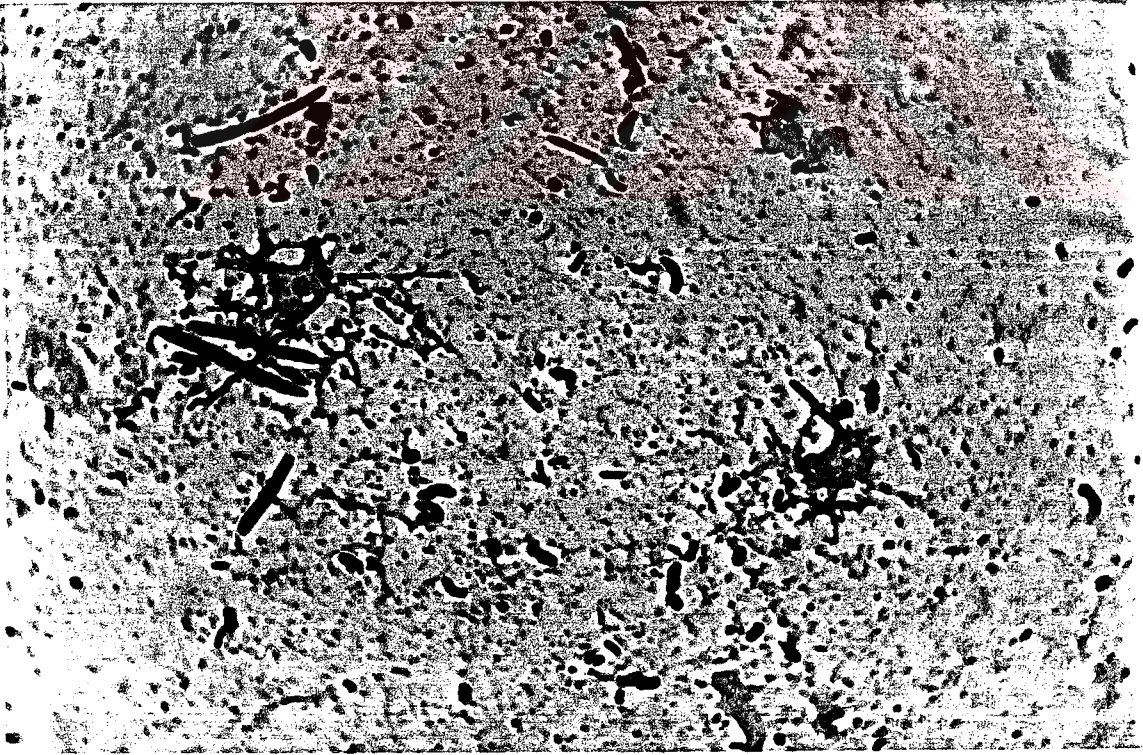
Deney ve kontrol gruplarında, klinik parametrelerin başlangıç ortalama değerleri birbirlerine yakındı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0.05$). Tedavi sonrası bütün değerlendirme aralıklarında, kontrol grubuna kıyasla deney grubu klinik parametrelerinde daha belirgin düzelme ve mikroorganizmaların izolasyon oranında daha fazla azalma saptandı (Tablo 1,2,3 ve 4).

Tedavi öncesinde deney grubunu oluşturan alanların 26'sında, kontrol alanların 40'ında spiroket varlığı saptanmıştır. Spiroket(+) deney ve kontrol alanlarında, SCD ve KAK ortalama değerleri arasında, postoperatif tüm değerlendirme aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı($p<0.05$). GI, PI ortalama değerleri ve spiroket(+) alan oranları için, tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki ölçümlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$),(Tablo1,Grafik1-a,b,c,d, Grafik6-a).

Tedavi öncesinde deney grubunda 35, kontrol grubunda 31 alandan Aa. izole edildi. Aa(+) deney ve kontrol alanlarında, SCD ve KAK ortalama değerleri arasında postoperatif tüm değerlendirme aralıklarında, GI, PI ortalama değerlerinde ise tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$). Ancak ölçüm aralıklarında Aa(+) alanların oranı açısından, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı($p>0.05$),(Tablo2,Grafik2-a,b,c,d, Grafik6-b).



Resim-5: Spiroket (+) subgingival plak örneğinin mikroskopik görüntüsü (X 1250).



Resim-6: Spiroket (-) subgingival plak örneğinin mikroskopik görüntüsü (X 1250).

Porphyromonas gingivalis, tedavi öncesinde deney grubunu oluşturan alanların 18'inden ve kontrol alanların 19'undan izole edildi. Tedavi öncesinde Pg(+) olan deney ve kontrol alanlarında, tedavi sonrasında tüm değerlendirme aralıklarında, SCD ve KAK ortalama değerleri arasında, GI ortalama değerlerinde ise 3. ve 6. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$). PI ortalama değerlerinde gruplar arasında fark bulunamadı($p>0.05$). Tedavi sonrası Pg(+) alanların oranı açısından, sadece 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$),(Tablo3, Grafik3-a,b,c,d, Grafik6-c).

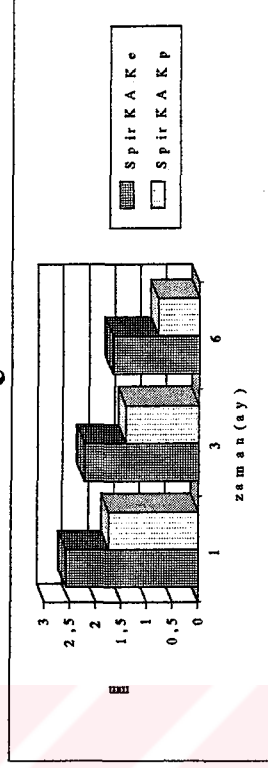
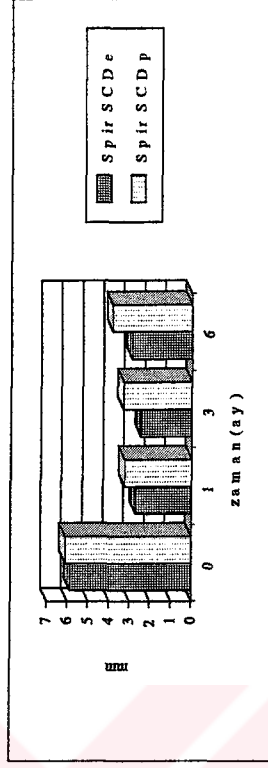
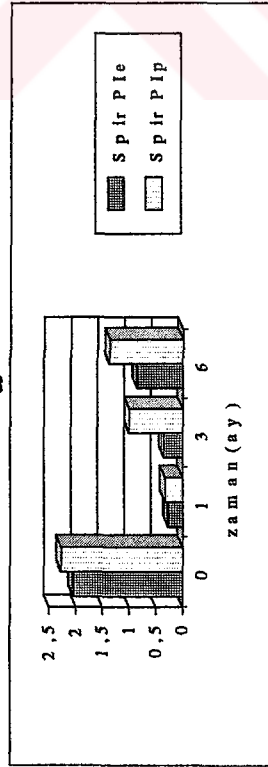
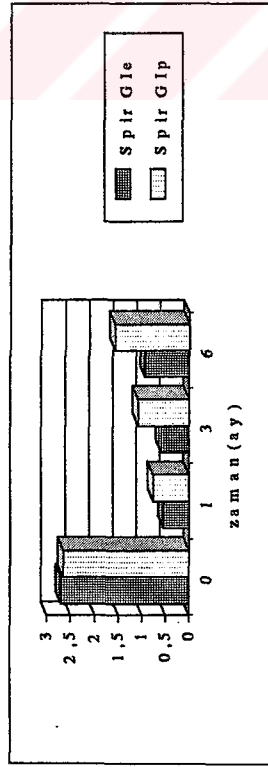
Tedavi öncesinde deney grubunu oluşturan alanların 17'sinden ve kontrol alanların 23'ünden *Prevotella intermedia* izole edildi. Pi(+) deney ve kontrol alanlarındaki, SCD, KAK ortalama değerleri arasında, postoperatif tüm değerlendirme aralıklarında, GI, PI ortalama değerlerinde ise tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$). Ancak Pi(+) alanların oranında ise sadece tedavi sonrası 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0.05$),(Tablo4, Grafik4-a,b,c,d, Grafik6-d).

Hedef mikroorganizmaların izole edildiği veya mikroskopik olarak saptandığı tüm deney(48) ve kontrol(50) alanları arasında, SCD ve KAK açısından tüm ölçüm aralıklarında, GI ve PI ortalama değerlerinde ise tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$),(Tablo5, Grafik5-a,b,c,d).

Tablo-1: Spiroket (+) Deney ve Kontrol alanlarda klinik parametrelerin ve Spiroket tespit oranlarının ortalama değerleri.

	SCD(mm)		GI		PI		KAK(mm)		SpirTO	
	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.
0	5.88±0.13	6.10±0.16	2.69±0.10	2.65±0.08	2.03±0.12	2.27±0.07				
1.ay	2.69±0.09	3.25±0.14	0.53±0.09	0.75±0.09	0.26±0.08	0.32±0.08	2.57±0.12	1.75±0.12	0.03±0.03	0.07±0.04
3.ay	2.46±0.11	3.32±0.14	0.57±0.09	1.07±0.09	0.34±0.09	1.00±0.09	2.23±0.14	1.42±0.12	0.03±0.03	0.25±0.06
6.ay	2.92±0.09	3.85±0.17	0.92±0.13	1.57±0.07	0.84±0.07	1.37±0.10	1.69±0.14	0.80±0.08	0.30±0.09	0.72±0.07

SCD: Sondalama Cep Derinliği, GI: Gingival İndeksi, PI: Plak İndeksi, KAK: Klinik Ataçman Kazancı, SpirTO: Spiroket tespit oranı

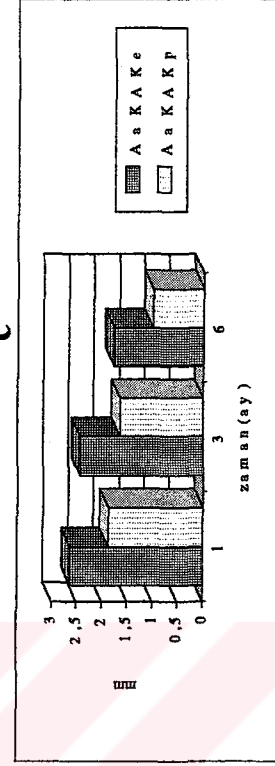
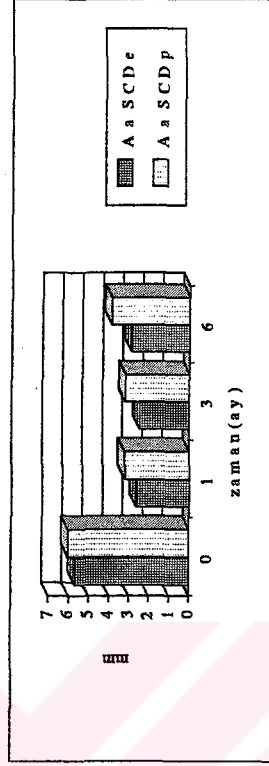
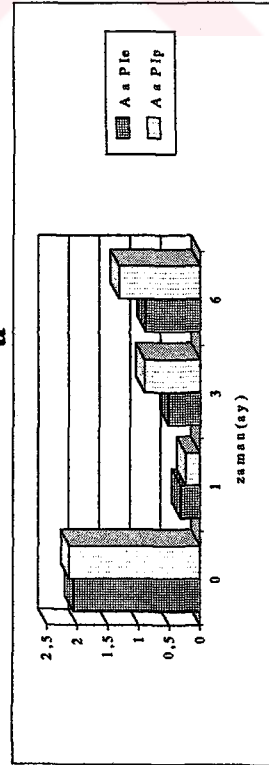
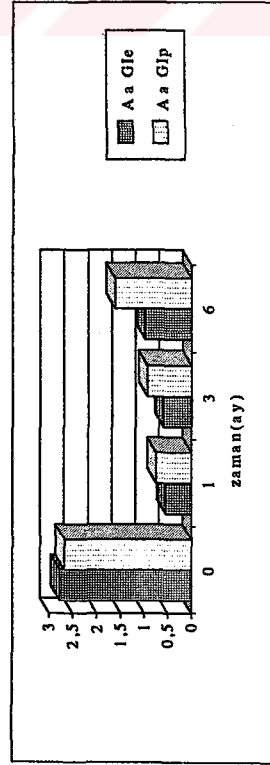


Grafik-1a,b,c,d: Spiroket pozitif alanlarda klinik parametrelerin değerlendirme aralıklarında değer ortalamaları a:Gingival indeks, b:Plak indeksi, c:Sondalama Cep Derinliği, d:Klinik Ataçman Kazancı. (e:etken, p:plasebo)

Tablo-2: Aa (+) Deney ve Kontrol alanlarda klinik parametrelerin ve Aa tespit oranlarının ortalama degerleri.

	SCD(mm)		GI		PI		KAK(mm)		AaTO	
	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.
0	5.68±0.11	6.03±0.20	2.77±0.07	2.67±0.08	2.05±0.09	2.12±0.08	2.62±0.11	1.87±0.15	0.02±0.02	0.06±0.04
1.ay	2.65±0.08	3.22±0.18	0.54±0.08	0.74±0.12	0.31±0.07	0.22±0.07	2.42±0.11	1.64±0.12	0.08±0.04	0.09±0.04
3.ay	2.45±0.10	3.19±0.19	0.60±0.09	0.93±0.11	0.51±0.09	0.90±0.08	1.77±0.11	1.00±0.09	0.34±0.08	0.45±0.07
6.ay	2.19±0.08	3.90±0.20	0.97±0.10	1.61±0.08	0.88±0.05	1.32±0.10				

SCD: Sondalama Cep Derinligi, GI: Gingival Indeks, PI: Plak Indeksi, KAK: Klinik Ataçman Kazancı, AaTO: Aa tespit oranı

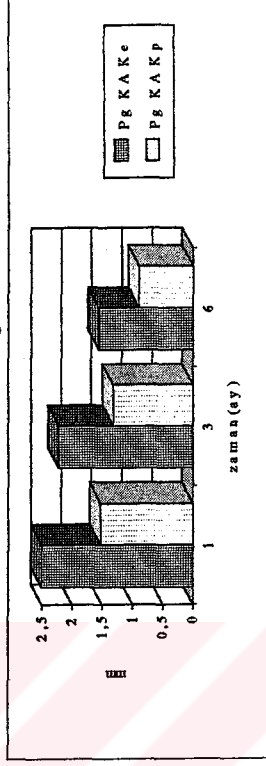
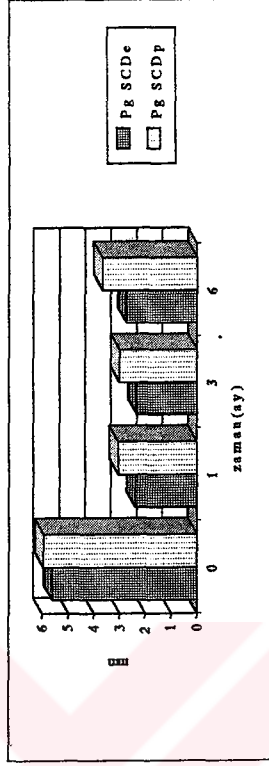
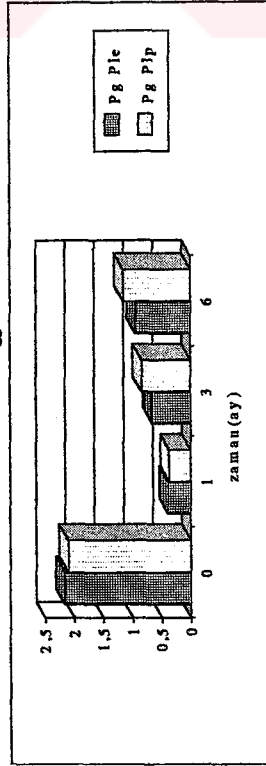
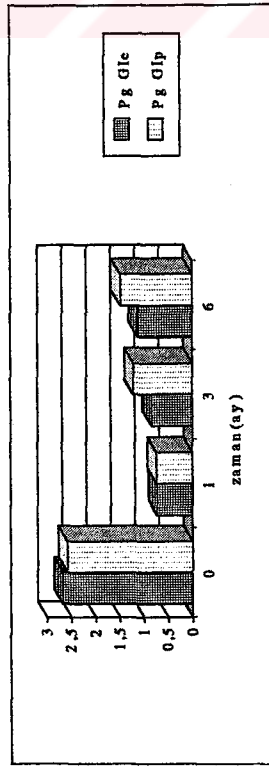


Grafik-2a,b,c,d: Aa pozitif alanlarda klinik parametrelerin degerlendirme araliklarında deger ortalamaları a:Gingival indeks, b:Plak indeksi, c:Sondalama Cep Derinligi, d: Klinik Ataçman Kazancı. (e:etken, p:plasebo)

Tablo-3: Pg (+) Dency ve Kontrol alanlarda klinik parametrelerin ve Pg tespit oranlarının ortalama degerleri.

	SCD(mm)		GI		PI		KAK(mm)		PgTO	
	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.
0	5.61±0.15	5.94±0.13	2.66±0.13	2.57±0.15	2.16±0.11	2.10±0.10	2.50±0.11	1.52±0.15	0.05±0.05	0.05±0.05
1.ay	2.38±0.11	3.05±0.15	0.72±0.10	0.73±0.14	0.38±0.11	0.36±0.11	2.22±0.14	1.31±0.19	0.05±0.05	0.10±0.07
3.ay	2.33±0.11	3.00±0.16	0.83±0.08	1.21±0.11	0.66±0.11	0.84±0.11	1.55±0.14	0.89±0.14	0.16±0.08	0.57±0.11
6.ay	2.72±0.10	3.68±0.21	1.11±0.10	1.47±0.14	0.94±0.05	1.15±0.15				

SCD: Sondalama Cep Derinliği, GI: Gingival Indeks, PI: Plak Indeksi, KAK: Klinik Ataçman Kazancı, PgTO:Pg tespit oranı

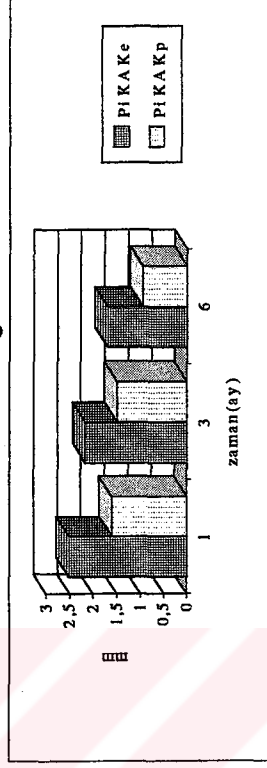
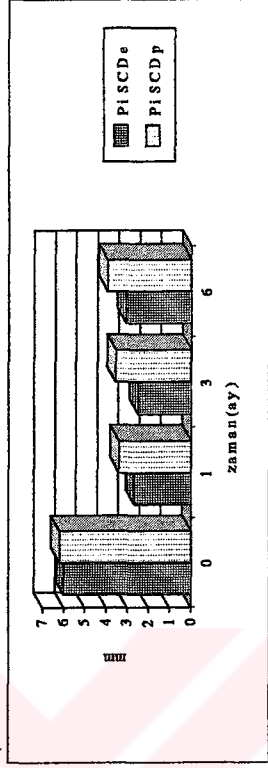
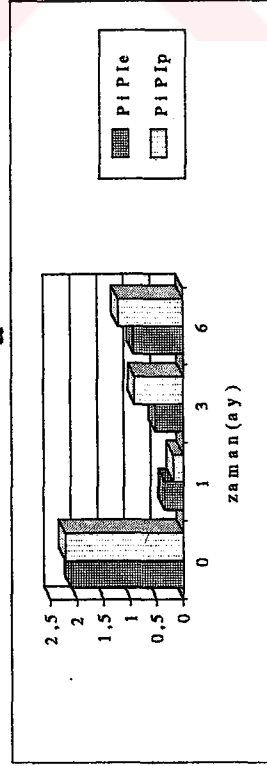
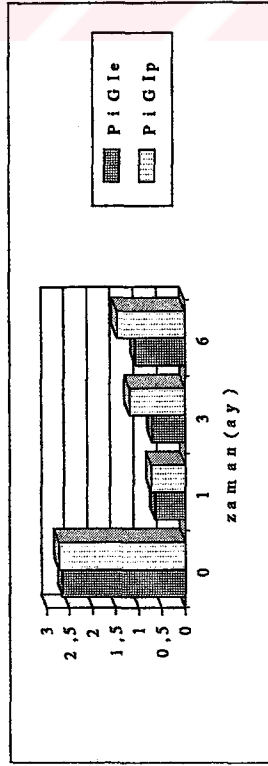


Grafik-3a,b,c,d: Pg pozitif alanlarda klinik parametrelerin değerlenirne araliklarında değer ortalamaları a:Gingival indeks, b:Plak indeksi, c:Sondalama Cep Derinliği, d:Klinik Ataçman Kazancı. (e-etken, p-plasebo)

Tablo-4: Pi (+) Denedey ve Kontrol alanlarda klinik parametrelerin ve Pi tespit oranlarının ortalama degerleri.

	SCD(mm)		GI		PI		KAK(mm)		PiTO	
	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.
0	6.00±0.18	6.19±0.22	2.64±0.14	2.73±0.10	2.11±0.14	2.23±0.08	2.52±0.16	1.61±0.17	0.00±0.00	0.03±0.03
1.ay	2.64±0.11	3.38±0.20	0.64±0.11	0.73±0.12	0.35±0.11	0.19±0.07	2.17±0.17	1.50±0.12	0.05±0.05	0.30±0.09
3.ay	2.47±0.12	3.53±0.19	0.70±0.11	1.19±0.10	0.52±0.12	0.92±0.07	1.70±0.16	0.96±0.10	0.17±0.09	0.23±0.08
6.ay	3.05±0.13	3.92±0.22	1.05±0.15	1.46±0.11	0.94±0.05	1.23±0.11				

SCD: Sondalama Cep Derinliği, GI: Gingival İndeksi, PI: Plak İndeksi, KAK: Klinik Ataşman Kazancı, PiTO: Pi tespit oranı

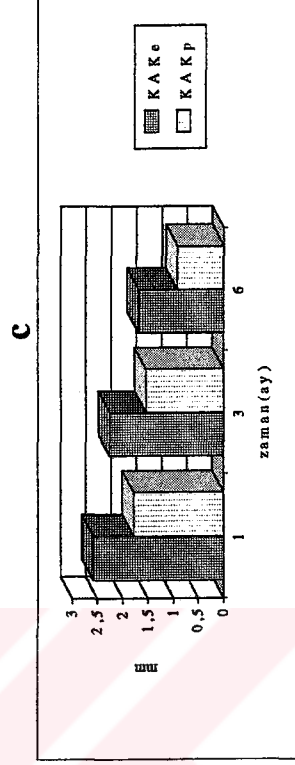
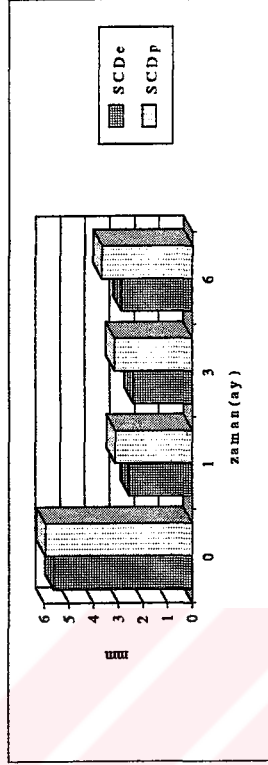
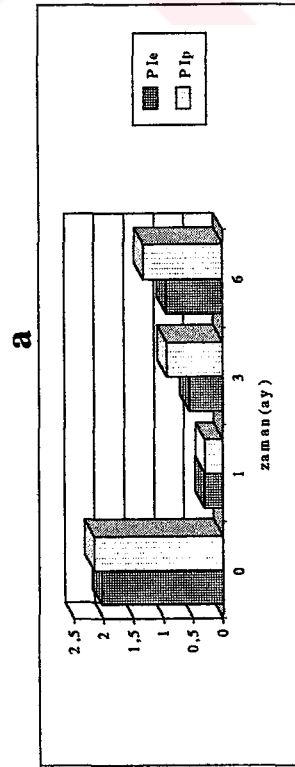
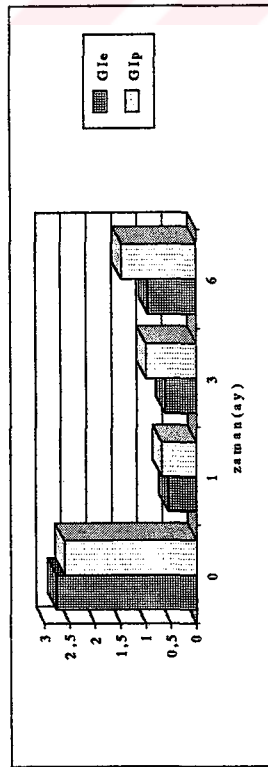


Grafik-4a,b,c,d: Pi pozitif alanlarda klinik parametrelerin değerlendirme aralıklarında değer ortalamaları a:Gingival indeks, b:Plak indeksi, c:Sondalama Cep Derinliği, d:Klinik Ataşman Kazancı. (e:etken, p:plasebo)

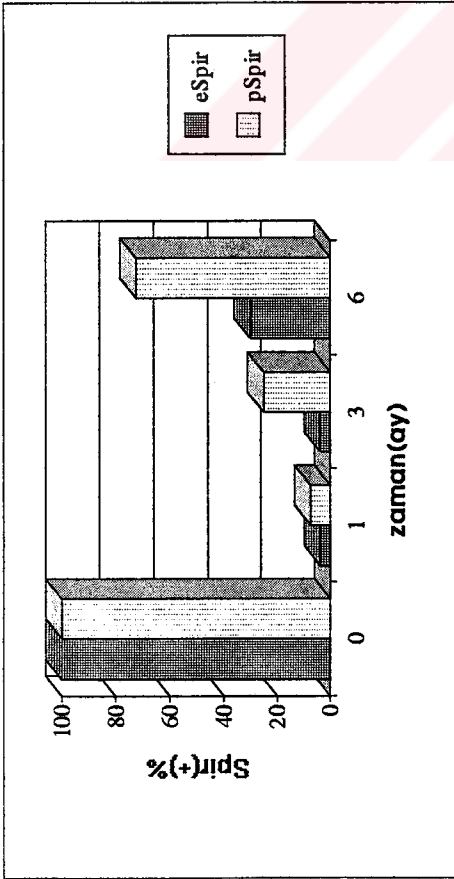
Tablo-5: Hedef mikroorganizmaların izole edildiği Deneysel ve Kontrol Alanlardaki Klinik Parametreler.

	SCD(mm)		GI		PI		KAK(mm)	
	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.	Etken	Plac.
0	5.62±0.10	5.94±0.13	2.70±0.06	2.61±0.07	2.04±0.08	2.16±0.06	2.58±0.09	1.77±0.11
1.ay	2.56±0.07	3.12±0.12	0.56±0.07	0.68±0.08	0.31±0.06	0.29±0.06	2.25±0.10	1.53±0.10
3.ay	2.41±0.08	3.16±0.12	0.62±0.07	1.00±0.08	0.56±0.07	0.94±0.06	1.68±0.09	0.92±0.07
6.ay	2.87±0.07	3.68±0.14	0.95±0.08	1.48±0.07	0.93±0.04	1.33±0.08		

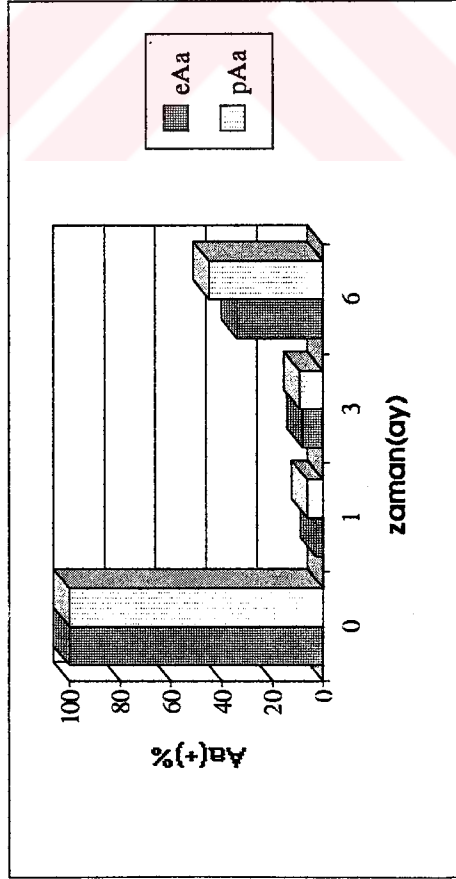
SCD: Sondalama Cep Derinliği, GI: Gingival İndeksi, PI: Plak İndeksi, KAK: Klinik Ataçman Kazancı,



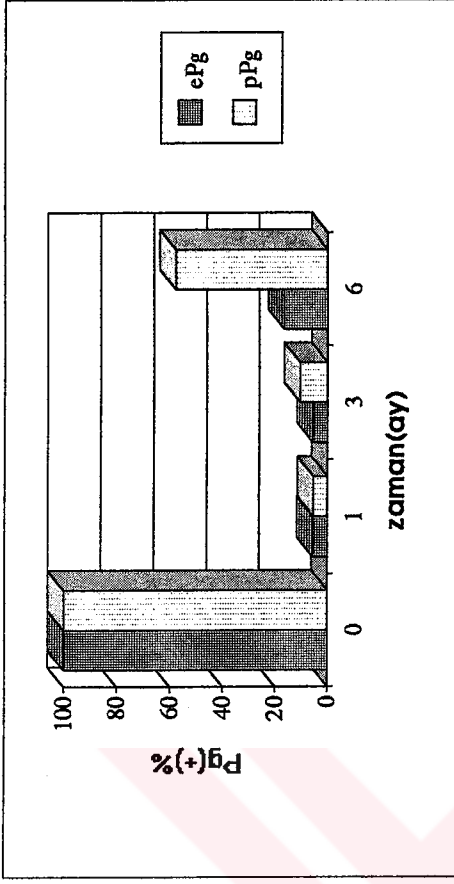
Grafik-5a,b,c,d: Hedef mikroorganizmaların izole edildiği alanlarda klinik parametrelerin değerlendirme aratıklarında değer ortalamaları a:Gingival indeks, b:Plak indeksi, c:Sondalama Cep Derinliği, d:Klinik Ataçman Kazancı. (e:etken, p:plasebo)



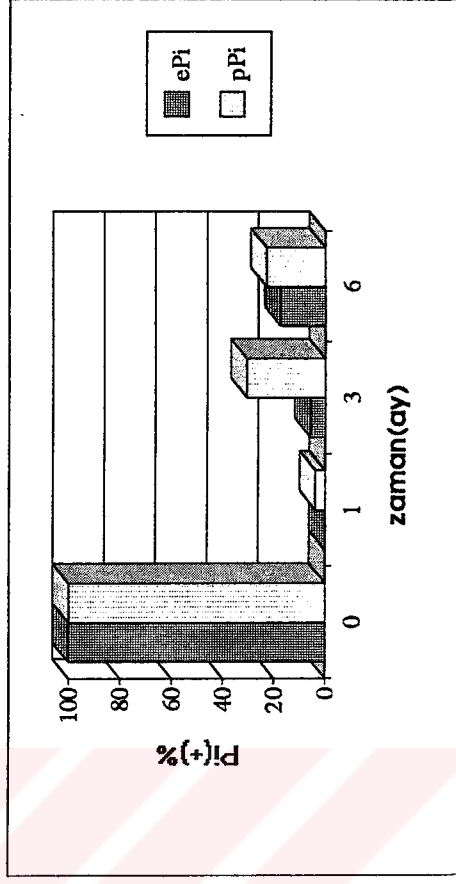
a



b



c



d

Grafik-6 a,b,c,d: Hedef mikroorganizmaların değerlendirme araklılarındaki tespit yüzdeleri. (e:etken, p:plasebo)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalıkların başlamasında ve ilerlemede birincil etyolojik ajanın dental plak mikroorganizmaları olduğu saptanmıştır^{34,62}. Ayrıca gingival ve periodontal hastalıkların; gingival sulkus ve periodontal cep bölgesindeki mikroorganizmaların ve endotoksin gibi ürünlerinin konak savunma sistem hücrelerini etkilemesiyle geliştiği bilinmektedir. Bakteriler, gingival sulkus bölgesinde kolonize olduktan sonra, sayıca artarak apikale doğru ilerlemekte, epitel ve bağ dokusu fibrillerin atışmanın bozulmasına ve komşu dokularda yıkıma neden olmaktadır^{45,103}. Ancak periodontal cep bölgesinde oldukça kompleks olan subgingival mikroflorada hangi mikroorganizma veya mikroorganizmaların etkin rol oynadığı kesinlik kazanmamıştır. Bununla birlikte periodontal lezyonların ilerlemede gram negatif anaerob mikroorganizmaların sayısında bir artış olduğu, aktif periodontal doku yıkımının olduğu alanlardan, gram negatif anaeroblar, özellikle *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* ve spiroketler gibi mikroorganizmaların izole edildiği ve periodontopatojen oldukları ileri sürülmektedir^{4,50,97,106}.

Klasik periodontal terapide yapılan mekanik debridmanla, subgingival plak kütlelerinin ve periodontopatojen mikroorganizmaların azaltılması ve/veya elimine edilmesi ve plağın yeniden oluşumunun engellenmesi amaçlanmaktadır^{36,131,137}. Kapalı kök yüzey küretajında plak, diştaşı, nekrotik sement ve enfekte yumuşak doku uzaklaştırılarak^{11,31,135}, reataşmanın oluşması için biyolojik olarak uyumlu bir ortam elde edilmektedir²⁷. Bu gibi cerrahi olmayan tekniklerin, cerrahi teknikler kadar etkin olduğu ileri sürülmektedir^{5,63,144}. Ancak bazı, klasik tedaviye dirençli, hastalıklarda yeterli cevap alınamadığı⁸², derin periodontal ceplerden bakterilerin yeterince uzaklaştırılmadığı^{26,85} ve sonrasında periodontal hastalığın tekrarlamasına neden olabileceği^{76,140} gözönünde

tutularak, terapiye yardımcı olmak amacıyla, sistemik ve lokal olarak bazı antibiyotikler ve/veya kombinasyonları kullanılmaktadır.

Periodontal hastalıkların terapisinde günümüze kadar bir çok antibiyotik ve kombinasyonları kullanılmasına rağmen, literatürde metronidazol ve spiramisin kombinasyonunun kullanıldığı araştırma sayısı nispeten azdır. Bununla birlikte antibiyotik tedavilerinin etkinliği, objektif ve sağlıklı olarak, ancak plasebo kontrollü ve çift-kör dizayn ile yapılan çalışmalarda değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada, mekanik tedaviye ek olarak, metronidazol ve spiramisin antibiyotik kombinasyonu uygulamasının, klinik parametreler ve mikrobiyolojik verilerin üzerine etkisinin, plasebo kontrollü ve çift-kör yöntemle, değerlendirilmesi amaçlandı.

Subgingival alanda bakteriyel morfortipler homojen bir dağılım göstermediğinden⁶⁵, mikrobiyolojik çalışmalarda bakteriyel örnekleme tekniğinin önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir¹²⁶. Islak ortamda, sıvıyı kısa sürede absorbe ederek, doymuş hale gelen endodontik kağıt konilerle yapılan bakteriyel örneklemelemlerin, derin periodontal ceplerdeki mikroorganizmaların saptanmasında hatalı sonuçlar verebileceği belirtilmiştir⁹. Ancak Tanner ve Goodson¹²⁶, bu yöntemle, özellikle siyah pigmente *Bacteroides* türlerinin seçici olarak izole edilebileceğini ve klinik pratikte başarılı şekilde kullanılabilirliğini savunmuşlardır.

Mikrobiyolojik kültür yöntemi; alınan mikrobiyal örnekteki mikroorganizmaların tabiatını analiz etmede en verimli olanıdır⁴⁶. Ancak pratik ve ekonomik olmadığından, genelde sadece örnekteki baskın veya hedeflenen kültür edilebilir türler, tanımlanır⁶⁶. Bu çalışmada Aa, Pi ve Pg'in varlığı, endodontik kağıt koniler ile elde edilen örneklerde kültür yöntemi kullanılarak saptandı. Subgingival florada spiroket varlığı ise, kültürü zor olduğundan, Fontana yöntemi ile boyanan plak örneklerinde ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Araştırma alanlarının tedavi öncesi ve sonrası periodontal durumlarını belirlemek için SCD, GI, PI ve KAK gibi klinik parametreler kullanıldı. Postoperatif değerlendirme aralıklarının tümünde klinik parametrelerde düzelme saptandı. Ancak kontrol grubuna kıyasla deney grubunda, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda SCD, GI, PI ortalama

değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve KAK görüldü. Mekanik debridmanla birlikte metronidazol'un uygulandığı diğer çalışmalarda da^{68,71,75,120,125} benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fakat periodontal hastalık şiddetinin nispeten daha düşük olduğu hastalar üzerinde yürütülen çalışmalarda¹⁴² metronidazol'un klinik parametreler üzerinde daha etkili olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar şiddetli periodontal hastalıklı alanlarda anaerob mikroorganizmaların baskılanması ve/veya eliminasyonu ile klinik parametrelerde önemli düzelme sağlanabileceği görüşünü^{68,120} desteklemektedir.

Klasik periodontal tedaviye ek olarak spiramisin kullanıldığı çalışmalarda, kontrol gruplarına göre klinik parametrelerde belirgin düzelmelerin sağlandığı rapor edilmiştir¹²⁵. Ancak klinik ve mikrobiyolojik çalışma sonunda, mekanik debridmana ek olarak spiramisin kullanımının, 6 aylık süreçte, klinik açıdan ek fayda sağlamadığı da gösterilmiştir³. Bu çalışmada ise metronidazol-spiramisin kombinasyonu, Chin Quee ve ark'nın¹⁶ sonuçlarını destekler şekilde, spiroket ve bakteroides türlerinin eliminasyonu ve klinik parametrelerde düzelme sağlanmıştır. Metronidazol ile kombine uygulandığından, bu çalışmanın sınırları içinde, sadece spiramisin etkinliğini değerlendirmek imkansızdır.

DeneySEL gingivitisin şiddetinin artışıyla subgingival plakta spiroket oranının da arttığı ileri sürülmektedir⁴. Listgarten ve ark⁶⁷ periodontal hastalıklı alanlarda floranın ortalama %37'sini spiroketlerin oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada floradaki spiroket varlığı yüzde olarak ifade edilmedi, ancak 5 mm veya daha derin cebe sahip, incelenen 102 alanın 66'sında(%64) spiroket tespit edilmiştir. Tedaviden 1 ay sonraki değerlendirmede, deney(%3.8) ve kontrol(%7.5) gruplarının herikisinde de spiroket tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0.05$). Ancak, 3. ve 6. aylarda, kontrol grubunda(%25 ve %72), deney grubu(%3,8 ve %30) alanlardan daha fazla spiroket saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$). Mekanik debridmanla birlikte metronidazolun uygulandığı, bu çalışmaya benzer çalışmalarda^{60,69,71,72,73}, tedaviden sonraki değerlendirmelerde kontrol grubuna kıyasla deney grubunda, spiroket oranında istatistiksel olarak önemli azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, mekanik debridmanla subgingival floradan spiroket eliminasyonun 2-3 ayla sınırlı olduğunu ve ancak uygun antibiyotik kullanımıyla sürenin arttırılabileceği

görüşünü⁴⁵ desteklemektedir. Giedrys-Leeper ve ark.³⁶ mekanik debridman ile kombine metronidazol uygulanan hastalarda, tedaviden 3 ay sonra kontrol grubundan daha az spiroket saptamış, ancak 6. ayda ise, her iki grupta da spiroket görülme oranının tedavi öncesi seviyesine yakın olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca periodontal cerrahi ile metronidazol kombinasyonu sonrası, 3. ve 6. aylarda da, spiroket oranında plasebo kontrol grubuna kıyasla ek bir avantaj sağlanmadığı rapor edilmiştir⁷⁷. Al-Joburi ve ark.³ mekanik debridman ile birlikte spiramisin tedavisinden sonra 2., 8. ve 24. haftalarda kontrol grubuna göre, spiroket oranının anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Sznajder ve ark.¹²⁵ yüksek dozda spiramisin subgingival floradaki spiroketleri, iki hafta süreyle, baskıladığını saptamışlardır. Chin Quee ve ark.¹⁶ mekanik debridmanla birlikte metronidazol ve spiramisin kombinasyonunun, bu çalışmayla uyumlu olarak, spiroket oranında önemli bir azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.

Kapnofilik, gram negatif basil olan Aa periodontopatojen ve periodontal hastalık aktivitesini belirleyici bir mikroorganizma olarak kabul edilmektedir^{127,149}. Mekanik tedaviye direnç gösteren Aa⁴¹, *lokalize juvenil periodontitis*'de ve genç erişkinlerdeki *şiddetli periodontitis*'de sıklıkla izole edilmektedir⁸⁰. Bu çalışmada örnekleme yapılan 102 alanın 66'sından(%64) Aa izole edildi. Tedaviden 1 ay sonraki değerlendirmede, deney ve kontrol gruplarında GI ve PI ortalama değerlerinin azaldığı, ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Bununla birlikte her iki grupta da Aa(+) alanların oranları başlangıç değerlere göre oldukça düşüktü. Bu sonuçlar, iyi bir debridman sonrası, 1-2 aylık süreyle, florada Aa'nın baskılanacağı ve klinik parametrelerde düzelme sağlanabileceği görüşünü desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, Aa'nın mekanik debridmana¹⁸, metronidazol^{72,89,136,137} ve spiramisin^{3,125} tedavisine dirençli olduğu ve yeterince elimine edilemeyeceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, metronidazol'un amoxisilin ile kombine kullanımı sonrası floradan Aa'nın önemli ölçüde eliminasyonunu sağlayan çalışmalar mevcuttur^{91,136,137}. Ayrıca literatürde metronidazol ve spiramisin'in kombine uygulanması sonrası Aa'nın subgingival floradan elimine edildiğine dair bir çalışma sonucuna rastlanmamıştır ve bu çalışmanın sonuçları da aynı doğrultudadır.

Siyah pigmente *Bacteroides* türlerine, periodontopatik subgingival florada sıklıkla rastlanmaktadır ve bu mikroorganizmaların periodontal doku yıkımına neden olduğu, periodontal hastalık aktivitesinin belirleyicisi olabileceği ileri sürülmektedir⁷³. *Bacteroides*

türleri, daha çok genç erişkinlerdeki *şiddetli periodontitis*'de sıklıkla izole edilmektedir^{25,74}. Metronidazol, siyah pigmente *Bacteroides* türlerine bakterisidal etki gösteren antibakteriyel ajandır^{73,124,139,141}. Loesche ve ark.⁷² çalışmalarında mekanik debridmanla birlikte bir haftalık sistemik metronidazol kullanımından sonra, klinik parametrelerle birlikte, 30 hafta süreyle, Pg ve Pi oranında önemli şekilde azalma sağlandığını belirtmişlerdir. Ayrıca benzer tedavi protokolunun cerrahi periodontal tedavi gereksinimini de azalttığı rapor edilmiştir⁷¹. Söder ve ark.¹¹⁹ mekanik debridmanla birlikte metronidazol uygulanan ve hasta bazında değerlendirme yapılan çalışmada, tedaviden 6 ay sonra deney ve kontrol gruplarında Pg(+) hasta oranlarını yaklaşık %33-37.5 olarak saptamışlardır. Spiramisin'in siyah pigmente *Bacteroides* türlerine etkisiz³³, bununla birlikte, metronidazol-spiramisin kombinasyonunun, in vitro şartlarda, çoğu periodontopatik mikroorganizmalara karşı güçlü etkisinin olduğu rapor edilmiştir¹⁷. Bu çalışmada Pg, örnekleme yapılan alanların 37'sinden(%36), Pi ise alanların 43'ünden(%42) izole edildi. Pg izole edilen alanlarda, tedaviyi takiben araştırma boyunca klinik parametrelerin düzeldiği izlendi. Deney grubunda kontrol grubuna göre, SCD ve KAK ortalama değerlerinde tüm postoperatif ölçümlerde, GI değerlerinde ise 3. ve 6. aylarda düzelmeye, anlamlı şekilde, daha belirgindi. Pg(+) alanlar oranı açısından iki grup arasında sadece tedavi sonrası 6. ayda anlamlı fark saptandı. Araştırmanın başında Pi(+) deney grubu alanlarda, kontrol grubuna kıyasla, SCD ve KAK değerlerinin tüm araştırma boyunca, GI ve PI değerlerinin ise tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda anlamlı şekilde daha belirgin düzeldiği saptandı. Pi'nin kontrol grubunda 3. aydan sonra belirgin şekilde arttığı, iki grup arasında 6. ayda fark kalmadığı görülmüştür. Bu durum, araştırmanın sınırları içinde, sadece mekanik debridmanın Pg'i 3 ay, Pi'yi ise 1 ay süreyle floradan elimine edebildiğini, ek olarak metronidazol-spiramisin kullanımının ise bu süreyi Pg için yaklaşık 3 ay, Pi için ise 2 ay uzattığını ortaya koymaktadır. Literatürde bu çalışmadan farklı olarak, sadece mekanik debridman sonrası Pi'nin 6 ay süreyle elimine edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁹⁶.

Bu çalışmada Erken Başlayan Periodontitis tanısı konulan hastalarda mekanik debridmana ek olarak metronidazol-spiramisin kombinasyonunun klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerindeki etkileri, alan bazında, çift kör dizayn ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonunda elde edilen veriler, bütün klinik parametreler için,

tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda deney grubundaki düzelmenin anlamlı şekilde daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca subgingival florada varlıkları mikrobiyolojik parametre olarak belirlenen mikroorganizmaların tümünün, tedavi sonrası erken dönemde, heriki grupta da azaldığı, Pg'in 6.ayda, spiroket'in 3. ve 6. aylarda, Pi'nın ise 3.ayda, kontrol grubuna kıyasla deney grubu alanlarında daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Ancak metronidazol-spiramisin kombine antibiyotik terapisinin Aa'ın eliminasyonunda, sadece mekanik debridmanın etkisine, ek fayda sağlamadığı saptanmıştır.



ÖZET

Araştırmada, Erken Başlayan Periodontitis'li hastalarda mekanik debridmana ek olarak metronidazol-spiramisin kombine antibiyotik uygulanmasının klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Araştırmada 10 hastada, hedef mikroorganizma olarak belirlenen, Aa, Pg, Pi ve spiroket varlığının saptandığı toplam 102 alan, rastgele deney(48) ve kontrol(54) grubuna ayrıldı. Çalışma alanlarında klinik olarak, SCD, KAK, GI ve PI gibi klinik parametreler ve mikrobiyolojik olarak Aa, Pg ve Pi için kültür yöntemi ve spiroket için mikroskopik yöntem gibi mikrobiyolojik parametreler kullanılarak, başlangıç, tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda, değerlendirmeler yapıldı. Klinik parametreler açısından, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda deney grubundaki düzelmenin anlamlı şekilde daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca mikrobiyolojik parametre olarak, subgingival floradaki hedef mikroorganizmaların tümünün, tedavi sonrası erken dönemde, heriki grupta da azaldığı, kontrol grubuna kıyasla deney grubu alanlarında Pg'in 6.ayda, spiroket'in 3. ve 6. aylarda daha düşük oranda olduğu saptanmıştır. Ancak metronidazol-spiramisin kombine antibiyotik terapisinin Aa'ın eliminasyonunda, sadece mekanik debridmanın etkisine, ek fayda sağlamadığı saptanmıştır.

Bu araştırmada mekanik debridmana ek olarak metronidazol-spiramisin kombinasyonu uygulamasının, tedavi sonrası 6 aylık süreçte, klinik parametrelerde düzelme sağladığı, siyah pigmente *Bacteroides* türlerini ve spiroketleri baskıladığı, ancak Aa üzerinde etkisiz olduğu görüşü sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

THE EFFECT OF MECHANICAL DEBRIDEMENT AND ADJUNCTIVE METRONIDAZOL PLUS SPIRAMYCIN THERAPY ON SUBGINGIVAL FLORA OF PERIODONTITIS PATIENTS

In this study, evaluation of the effect of mechanical debridement and adjunctive metronidazol plus spiramycin therapy on the clinical and microbiological parameters of Early-Onset Periodontitis patients was aimed. Total 102 sites of 10 patients harboring target microorganisms Aa, Pg, Pi and spirochetes were selected and randomly assigned as experimental(48) and control(54) groups. Sites evaluated clinically with Probing Pocket Depths, Gingival Index, Plaque Index and Clinical Attachment Gain and assessed microbiologically with bacteriologic culture method for Aa, Pg, Pi and with microscopic method for the presence of spirochetes at stained subgingival plaque samples. Examinations were made at baseline and postoperative at 1, 3 and 6 months. Data obtained from this study showed that improvements of clinical parameters in experimental group were more significant at 3 and 6 months postoperatively. Additionally, isolation or detection rates of target microorganisms reduced at short term for both groups, but reductions in experimental group were more significant at 6 month postoperatively for Pg, at 3 and 6 months for spirochetes, and at 3 months for Pi then control group. However, adjunctional metronidazol plus spiramycin therapy in experimental group had no additional benefit for eradication of Aa from subgingival flora, when compared with control group.

At the end of study, it was concluded that adjunctive use of metronidazol plus spiramycin therapy was effective in improving clinical parameters and eliminating black pigmented Bacteroides species and spirochetes from subgingival flora, but not for Aa.

LİTERATÜR

1. Abu-Fanas,S.H., Durucker,D.B. and Hull,P.S. (1991): Amoxycillin with clavulanic acid and tetracycline in periodontal therapy. *J.Dent.*, 19:97-99.
2. Abu-Fanas,S.H., Durucker,D.B., Hull,P.S., Reeder,J.C. and Ganguli,L.A. (1991): Identification and susceptibility to seven antimicrobial agents, of 61 gram-negative anaerobic rods from periodontal pockets. *J.Dent.*, 19:46-50.
3. Al-joburi,W., Chin Quee,T., Lautar,C., Iugovaz,I., Bourgozin,J., Delorme,F. and Chan,E.C.S. (1989): Effect of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. *J.Periodontol.*, 60:533-539.
4. Alaluusua,S., Asikainen,S. and Lai,C.H. (1991): Intrafamilial transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J.Periodontol.*, 62:207-210.
5. Ali,R.W., Lie,T. and Skaug,N. (1992): Early effects of periodontal therapy on the detection frequency of four putative periodontal pathogens in adults. *J.Periodontol.*, 63:540-547.
6. Anđ,Ö. (1990): Ağız Mikrobiyolojisi. 3. Baskı., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
7. Arda,M. (1985): Genel Bakterioloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayını, Ankara.
8. Aritage,G.C., Dickinson,W.R., Lenderseck,R.S., Levine,S.M. and Chambers,D.W. (1982): Relationship between the percentage of subgingival spirochetes and the severity of periodontal disease. *J.Periodontol.*, 53:550-556.

9. Baker,P.J., Butler,R. and Wikesjö,U.M.E. (1991): Bacterial sampling by absorbent paper points. An in vitro study. *J.Periodontol.*,62:142-144.
- 10.Bartold,P.M. and Millar,S.J. (1988): Effect of lipopolisaccharide on proteoglycan synthesis by adult human gingival fibroblasts in vitro. *Infect.Immun.*, 56:2149-2155.
- 11.Biagini,G., Checchi,L., Miccoli,M.C., Vasi,V. and Castaldini,C. (1988): Root curettage and gingival repair in periodontitis. *J.Periodontol.*,59:124-129.
- 12.Boehringer,H., Taicheman,N.S. and Shenker,B.J. (1984): Suppression of fibroblast proliferation by oral spirochetes. *Infect.Immun.*, 45:155-159.
- 13.Britt,M.R. and Pohlod,D. (1986): Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. *J.Periodontol.*, 57:104-107.
- 14.Brogden,R.N., Heel,R.C., Speight,T.M. and Avery,G.S. (1978): Metronidazole in anaerobic infections: A review of its activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs.*, 16:387-417.
- 15.Carranza,F.A. (1984): Glickman's Clinical Periodontology. 7th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- 16.Chin Quee,T., Chan,E.C.S. and Clark,C. (1987): The role of adjunctive Rodogyl therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiologic study. *J.Periodontol.*, 58:594-601.
- 17.Chin Quee,T., Roussou,T. and Chan,E.C.S. (1983): In vitro activity of Rodogyl against putative periodontopathic bacteria. *Antimicrob.Agents.Chemoter.*, 24:445-447.
- 18.Christerson,L.A., Albini,B., Zambon,J., Slots,J. and Genco,R.J. (1983): Demonstration of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in gingiva of localized juvenile periodontitis lesions. *J.Dent.Res.*, 62:198.
- 19.Cimasoni,G. and McBride,B.C. (1987): Adherence of *Treponema denticola* to modified hydroxyapatite. *J.Dent.Res.*, 66:1727-1729.

20. Clark, W.B., Wheeler, T.T. and Cisar, C.O. (1984): Specific inhibition of adsorption of *Actinomyces viscosus* T14V to saliva-treated hydroxyapatite by antibody against type 1 fimbriae. *Infect.Immun.*, 43:497-501.
21. Clark, W.B., Wheeler, T.T., Lane, M.D. and Cisar, J.O. (1986): Actinomyces adsorption mediated by Type-1 fimbriae. *J.Dent.Res.*, 65:1166-1168.
22. Dawson, J.R. and Ellen, R.P. (1990): Tip-oriented adherence of *Treponema denticola* to fibronectin. *Infect.Immun.*, 58:3924-3928.
23. Dewhirst, F.E., Stashenko, P.P., Mole, J.E. and Tsurumachi, T. (1985): Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: Identity with Interleukin 1 β . *J.Immunol.*, 135:2562-2568.
24. Dietrich, J.W., Goodson, J.M. and Raisz, L.G. (1975): Stimulation of bone resorption by various prostoglandins in organ culture. *Prostoglandins.*, 10:231-240.
25. Dzink, J.L., Socransky, S.S. and Haffajee, A.D. (1988): The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J.Clin.Periodontol.*, 15:316-323.
26. Eaton, K.A., Kieser, J.B. and Davies, R.M. (1985): The removal of root surface deposits. *J.Clin.Periodontol.*, 12:141-151.
27. Eschler, B.M. and Rapley, J.W. (1991): Mechanical and chemical root preparation in vitro: Efficiency of plaque and calculus removal. *J.Periodontol.*, 62:755-760.
28. Fiehn, N.E. (1983): Therapeutic use of antibiotic in dentistry. *J.Am.Dent.Assoc.*, 105:528-532.
29. Fredricsson, B., Hanström, B., Nord, C.E. and Rane, A. (1987): Systemic concentrations of metronidazole and its main metabolites after intravenous oral and vaginal administration. *Gynecol.Obstet.Invest.*, 24:200-207.
30. Fujimura, S. and Nakamura, T. (1987): Isolation and characterization of a protease from *Bacteroides gingivalis*. *Infect.Immun.*, 55:716-720.

31. Garrent, J.S. (1977): Root planing: A perspective. *J. Periodontol.*, 48:553-557.
32. Genco, R.J. (1981): Antibiotic in the treatment of human periodontal disease. *J. Periodontol.*, 52:545-558.
33. Genco, R.J. (1992): Host responses in periodontal diseases: Current concepts. *J. Periodontol.*, 63:338-335.
34. Genco, R.J., Goldman, H.M. and Cohen, D.W. (1990): *Contemporary Periodontics*. 1st ed., C.V. Mosby Co., Philadelphia.
35. Genco, R.J., Van dyke, T.E., Nelson, R.D. and Wilson, M.E. (1986): Molecular factors influencing neutrophil defects in periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 65:1379-1391.
36. Giedrys-Leeper, E., Selipsky, H. and Williams, B.L., (1985): Effects of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J. Clin. Periodontol.*, 12:797-814.
37. Gibbons, R.J. (1984): Adherent interaction which may effect microbial ecology in the mouth. *J. Dent. Res.*, 63:378-385.
38. Gibbons, R.J. (1989): Bacterial adhesion to oral tissues: A model for infectious disease. *J. Dent. Res.*, 68:750-760.
39. Gibson, W.A. (1982): Antibiotics and periodontal disease: A selective review of the literature. Council on dental research. *J. Am. Dent. Assoc.*, 104:213-218.
40. Ginsburg, I., Tsai, C.C., Wrenn, S.M. and Taichman, N.S. (1982): Phospholipids inhibit cytotoxic effects of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin on human polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation.*, 6:365-370.
41. Goene, R.J., Winkel, E.G., Abbas, F., Rodenburg, J.P., Van Winkelhoff, A.J. and De Graaff, J. (1990): Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. *J. Periodontol.*, 61:61-64.

42. Golub, L.M., Wolff, M., Lee, H.M., McNamara, T.F., Ramamurthy, N.S., Zambon, J. and Ciancio, S. (1985): Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian sources. *J.Periodont.Res.*, 20:12-23.
43. Gopalsami, C., Yotis, W., Corrigan, K., Schade, S., Keene, J. and Simonson, L. (1993): Effect of outer membrane of *Treponema denticola* on bone resorption. *Oral.Microbiol.Immunol.*, 8:121-124.
44. Gordon, J.M. and Walker, C.B (1993): Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J.Periodontol.*, 64:760-771.
45. Grant, D.A., Stern, I.B. and Listgarten, M.A. (1988): *Periodontics*. 7th Ed., C.V. Co., St. Louis.
46. Greenstein, G. (1988): Microbiologic assessments to enhance periodontal diagnosis. *J.Periodontol.*, 59:508-512.
47. Greenstein, G. (1993): The role of metronidazole in the treatment of periodontal disease. *J.Periodontol.*, 64:1-15.
48. Grenier, D., Utto, V.J., and McBride, B.C. (1990): Cellular location of a *Treponema denticola* chymotrypsinlike protease and importance of the protease in migration through the basement membrane. *Infect.Immun.*, 58:347-351.
49. Haffajee, A.D., Socransky, S.S and Goodson, J.M. (1992): Subgingival temperature (II). Relation to future periodontal attachment loss. *J.Clin.Periodontol.*, 19:409-416.
50. Hall, E.R., Falkler, W.A., Martin, S.A. and Suzuki, J.B. (1991): The gingival immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis. *J.Periodontol.*, 62:792-798.
51. Hanazawa, S., Nakada, K., Ohmori, Y., Miyoshi, T., Amano, S. and Kitano, S. (1985): Functional role of Interleukin 1 in periodontal disease: Induction of Interleukin 1 production by *Bacteroides gingivalis* lipopolysaccharide in peritoneal macrophages from C3H/HeN and C3H/HeJ mice. *Infect.Immun.*, 50:262-270.

- 52.Hillman,J.D. and Socransky,S.C. (1982): Bacterial interference in the ecology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and its relationship to human periodontosis. *Arch.Oral.Biol.*, 27:75-77.
- 53.Hillman,J.D., Socransky,S.S. and Shivers,M. (1985): The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch.Oral.Biol.*, 30:791-795.
- 54.Hofstad,T. (1969): Serological properties of lipopolysaccharide from oral strains of *Bacteroides melaninogenicus*. *J.Bacteriol.*, 97:1078-1082.
- 55.Holt,S.C., Tanner,A.C.R. and Socransky,S.S. (1980): Morphology and ultrastructure of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Haemophilus aphrophilus*. *Infect.Immun.*, 30:588-600.
- 56.Kabukçu,M.A. (1994): Sağlık Sosyal ve Fen Bilimlerinde Uygulamalı İstatistik. Merhaba Ofset., Konya.
- 57.Keules,R.A.C., Maltha,J.C., Mikx,F.H.M. and Wolters-Lutgerhors,J.M.L. (1993): Attachment of *Treponema denticola* strains to monolayers of epithelial cells of different origin. *Oral.Microbiol.Immunol.*, 8:84-88.
- 58.Keules,R.A.C., Maltha,J.C., Mikx,F.H.M. and Wolters-Lutgerhors,J.M.L. (1993): Involvement of treponemal surface-located protein and carbohydrate moieties in the attachment of *Treponema denticola* ATCC 33520 to cultured rat palatal epithelial cells. *Oral.Microbiol.Immunol.*, 8:236-241.
- 59.Kiley,P. and Holt,S.C. (1980): Characterization of the lipopolisaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 and N27. *Infect.Immun.*, 30:862-873.
- 60.Lekovic,V., Kenney,E.B., Carranza,F.A. and Endres,B. (1983): The effect of metronidazole on human periodontal disease. *J.Periodontol.*, 54:476-480.
- 61.Lia,C.H., Listgarten,M.A. and Hammond,B. (1981): Comparative ultrastructure of leukotoxic strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J.Periodont.Res.*, 16:379-389.

- 62.Lindhe,J. (1983): Textbook of clinical periodontology. 1st Ed., Munksgaard, Copenhagen.
- 63.Lindhe,J. and Nyman,S. (1985): Scaling and granulation tissue removal in periodontal therapy. *J.Clin.Periodontol.*, 12:374-388.
- 64.Lindhe,J. and Socransky,S.S. (1979): Chemotaxis and vascular permeability produced by human periodontopathic bacteria. *J.Periodont.Res.*, 14:138-146.
- 65.Listgarten M.A. (1976): Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J.Periodontol.*, 47:1-18.
- 66.Listgarten,M.A. (1992): Microbiological testing in the diagnosis of periodontal disease. *J.Periodontol.*, 63:332-337.
- 67.Listgarten,M.A. and Hellden,L. (1978): Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J.Clin.Periodontol.*, 5:115-132.
- 68.Loesche,W.J., (1987): Metronidazole therapy for periodontitis. *J.Periodont.Res.*, 22:224-226.
- 69.Loesche,W.J. (1988): The role of spirochetes in periodontal disease. *Adv.Dent.Res.*, 2:275-283.
- 70.Loesche,W.J., Giordano,J.R., Hujoel,P., Schwarcz,J. and Smith,B.A. (1992): Metronidazole in periodontitis: Reduced need for surgery. *J.Clin.Periodontol.*, 19:103-112.
- 71.Loesche,W.J., Schmidt,E., Smith,B.A., Morrison,E.C., Caffesse, R. and Hujoel,P.P. (1991): Effects of metronidazole on periodontal treatment needs. *J.Periodontol.*, 62:247-257.
- 72.Loesche,W.J., Syed,S.A., Morrison,E.C., Kerry,G.A., Higgins,T. and Stoll,J. (1984): Metronidazole in periodontitis: 1. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J.Periodontol.*, 55:325-335.

73. Loesche, W.J., Syed, S.A., Morrison, E.C., Laughon, B. and Grossman, N.S. (1981): Treatment of periodontal infections due to anaerobic bacteria with short-term treatment with metranidazole. *J.Clin.Periodontol.*, 8:29-44.
74. Loesche, W.J., Syed, S.A., Schmidt, E. and Morrison, E.C. (1985): Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J.Periodontol.*, 56:447-456.
75. Lundström, A., Johansson, L.A. and Namp, S.E. (1984): Effect of combined systemic antimicrobial therapy and mechanical plaque control in patient with recurrent periodontal disease. *J.Clin.Periodontol.*, 11:321-330.
76. Magnusson, J., Lindhe, J., Yoneyama, T. and Lilienberg, B. (1984): Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J.Clin.Periodontol.*, 11:193-207.
77. Mahmood, M.M. and Dolby, A.E. (1987): The value of systemically administered metronidazole in the modified widman flap procedure. *J.Periodontol.*, 58:147-152.
78. Makinen, K.K., Syed, S.A., Makinen, P.L. and Loesche, W.J. (1986): Benzoylarginine peptidase and iminopeptidase profiles of *Treponema denticola* strain isolated from human periodontal pocket. *Curr.Microbiol.*, 14:85-89.
79. Maltha, J.C., Mikx, F.H.M. and Kuijpers, F.J. (1985): Necrotizing ulcerative gingivitis in beagle dogs: III. Distribution of spirochetes in interdental gingival tissue. *J.Periodont.Res.*, 20:522-531.
80. Mandell, R.L. (1984): A longitudinal microbiological investigation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens* in juvenile periodontitis. *Infect.Immun.*, 45:778-780.
81. Mayrand, D., McBride, B.C. Edwards, T. and Jensen, S. (1980): Characterization of *Bacteroides asaccharolyticus* and *Bacteroides melaninogenicus* oral isolates. *Can.J.Microbiol.*, 26:1178-1183.
82. Mcfall, W.T.Jr. (1982): Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease: A long term study. *J.Periodontol.*, 53:539-549.

83. Mikx, F.H.M. (1991): Comparison of peptidase, glycosidase and esterase activities of oral and non-oral treponema species. *J.Gen.Microbiol.*, 137:63-68.
84. Morrison, S.L., Cobb, C.M., Kazakos, G.M. and Killoy, W.J. (1992): Root surface characteristics associated with subgingival placement of monolithic tetracycline-impregnated fibers. *J.Periodontol.*, 63:137-143.
85. Mousques, T., Listgarten, M.A. and Phillips, R.W. (1980): Effect of scaling and root planing on the composition of the human subgingival microbial flora. *J.Periodont.Res.*, 15:144-151.
86. Murray, P.A., Levine, M.J., Reddy, M.S., Tabak, L.A. and Bergey, E.J. (1986): Preparation of a sialic acid-binding protein from streptococcus mitis KS32AR. *Infect.Immun.*, 53:359-365.
87. Nalbandian, J., Skobe, Z., Prostack, K.S. and Gibbons, R.J. (1988): Electron microscopy of bacterial attachment to gingival sulcular epithelial cells. *J.Dent.Res.*, 67:59.
88. Okuda, K., Ono, M. and Kato, T. (1989): Neuraminidase-enhanced attachment of *Bacteroides intermedius* to human erythrocytes and buccal epithelial cells. *Infect.Immun.*, 57:1635-1637.
89. Page, R. (1991): The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J.Periodont.Res.*, 26:230-242.
90. Page, R.C. (1993): Periodontal therapy: Prospects for the future. *J.Periodontol.*, 64:744-753.
91. Pavicic, M.J.A.M.P., Van Winkelhoff, A.J. and De Graaff, J. (1991): Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole and the hydroximetabolite of metronidazole against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob.Agents.Chemoter.*, 35:961-966.
92. Pekovic, D.D. and Fillery, E.D. (1984): Identification of bacteria in immunopathological mechanisms of human periodontal diseases. *J.Peridont.Res.*, 19:329-351.

93. Plaisance, K.I., Quintiliani, R. and Nightingale, C.H. (1988): The pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 21:195-200.
94. Rabie, G., Lally, E.T. and Shenker, B.J. (1988): Immunosuppressive properties of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin. *Infect. Immun.*, 56:122-127.
95. Reijntjens, F.M.J., Mikx, F.H.M., Wolters-Lutgerhorst, J.M.L. and Maltha J.C. (1986): Adherence of oral treponemas and their effect on morphological damage and detachment of epithelial cells in vitro. *Infect. Immun.*, 51:641-647.
96. Renvert, S., Wikström, M., Dahlen, G., Slots, J. and Egelberg, J. (1990): Effect of debridement on the elimination of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Bacteroides gingivalis* from periodontal pockets. *J. Clin. Periodontol.*, 17:345-350.
97. Renvert, S., Wikström, M., Helmersson, M., Dahlen, G. and Claffey, N. (1992): Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J. Periodontol.*, 63:797-801.
98. Reviere, G.R., Elliot, K.S., Adams, D.F., Simonson, L.G., Forgas, L.B., Nilus, A.M. and Lukehart, S.A. (1992): Relative proportions of pathogen-related oral spirochetes (PROS) and *Treponema denticola* in supragingival and subgingival plaque from patients with periodontitis. *J. Periodontol.*, 63:131-136.
99. Rotstein, O.D., Pruett, T.L., Fiegel, V.D., Nelson, R.D. and Simmons, R.L. (1985): Succinic acid, a metabolic by-product of bacterioides species, inhibits polymorphonuclear leukocyte function. *Infect. Immun.*, 48:402-408.
100. Saglie, F.R., Carranza, F.A., Newman, M.G., Cheng, L. and Lewin, K.J. (1982): Identification of tissue-invading bacteria in human periodontal disease. *J. Periodont. Res.*, 17:452-455.
101. Sandberg, A.L., Mudrick, L.L., Cisar, L.O., Brennan, M.J., Mergenhagen, S.E. and Vatter, A.E. (1986): Type 2 fimbrial lectin-mediated phagocytosis of oral actinomycetes spp. by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. Immun.*, 54:472-476.

102. Sato, M., Otsuka, M., Maehara, R., Endo, J. and Nakamura, R. (1987): Degradation of human secretory immunoglobulin A by protease isolated from the anaerobic periodontopathogenic bacterium, *Bacteroides gingivalis*. *Arch. Oral. Biol.*, 32:235-238.
103. Schluger, S., Yuodalis, R., Page, R.C. and Johnson, R.H. (1990): *Periodontal Diseases*. 2nd Ed., Lea and Febiger., Philadelphia.
104. Scully, B.E. (1988): Metronidazole. *Med. Clin. N. Am.*, 72:613-621.
105. Sela, M.N., Weinberg, A., Borinsky, R., Holt, S.C. and Dishon, T. (1988): Inhibition of superoxide production in human polymorphonuclear leukocytes by oral treponemal factors. *Infect. Immun.*, 56:589-594.
106. Shah, H.N., Gharbia, S.E. and O'Toole C.M. (1992): Assessment of relative cytotoxicity of *Porphyromonas gingivalis* cells, products, and component on human epithelial cell lines. *J. Periodontol.*, 63:44-51.
107. Shenker, B.J. (1987): Immunologic dysfunction in the pathogenesis of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 14:489-498.
108. Shenker, B.J., Listgarten, M.A. and Taichman, N.S. (1984): Suppression of human lymphocyte responses by oral spirochetes: A monocyte-dependent phenomene. *J. Immunol.*, 132:2039-2045.
109. Simonson, L.G., Goodman, C.H., Bial, J.J. and Morton, H.E. (1988): Quantitative relationship of *Treponema denticola* to severity of periodontal disease. *Infect. Immun.*, 56:726-728.
110. Simpson, D.L., Berthold, P. and Taichman, N.S. (1988): Killing of human myelomonocytic leukemia and lymphocytic cell lines by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin. *Infect. Immun.*, 56:1162-1166.
111. Slots, J. and Gibbons, R.J. (1978): Attachment of *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus* to oral surfaces and its possible role in colonization of the mouth and of periodontal pockets. *Infect. Immun.*, 19:254-264.

112. Slots, J. and Rams, T.E. (1990): Antibiotic in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J.Clin.Periodontol.*, 17:479-493.
113. Slots, J., Reynolds, H.S. and Genco, R.J. (1980): *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: A cross-sectional microbiological investigation. *Infect.Immun.*, 29:1013-1020.
114. Slots, J. and Genco, R.J. (1984): Microbial pathogenicity: Black-pigmented bacteroides species, *Capnocytophaga* species and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: Virulence factors in colonization, survival and tissue destruction. *J.Dent.Res.*, 63:412-421.
115. Sneath, A.P. (1986): *Bergey's manual of systematic Bacteriology Vol II*. The Williams and Wilkins Co., Baltimore.
116. Socransky, S.S. and Haffajee, A.D. (1991): Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: A critical assessment. *J.Periodont.Res.*, 26:195-212.
117. Socransky, S.S. and Haffajee, A.D. (1992): The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J.Periodontol.*, 63:322-331.
118. Socransky, S.S. and Haffajee, A.D. (1993): Effect of therapy on periodontal infections. *J.Periodontol.*, 64:754-759.
119. Söder, P.Ö., Frithiof, L., Wikner, S., Wouters, F., Engström, P.E., Rubin, B., Nedlich, U. and Söder, B. (1990): The effect of metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J.Periodontol.*, 61:281-288.
120. Sterry, K.A., Langeroudi, M. and Dolby, A.E. (1985): Metranidazole as an adjunct to periodontal therapy with sub-gingival curettage. *Br.Dent.J.*, 158:176-179.
121. Sundqvist, G., Bloom, G.D., Enberg, K. and Johansson, E. (1982): Phagocytosis of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis* *iv vitro* by human neutrophils. *J.Periodont.Res.*, 17:113-121.

- 122.Sundqvist,G., Carisson,J., Herrmann,B. and Tarnvik A. (1985): Degradation of human immunoglobulins G and M and complement factors C3 and C5 by black-pigmented *Bacteroides*. *J.Med.Microbiol.*, 19:85-94.
- 123.Sundqvist,G. and Johansson,E. (1982): Bactericidal effect of pooled human serum on *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides asaccharolyticus* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Scand.J.Dent.Res.*, 90:29-36.
- 124.Sutter,V.L., Jones,M.J. and Ghoneim,A.T. (1983): Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. *Antimicrob.Agents.Chemoter.*, 23:483-486.
- 125.Sznajder,N., Piovano,S., Bernat,M.I., Flores,L., Macchi,R., Carraro,J.J. (1987): Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *J.Periodont.Res.*, 22:255-258.
- 126.Tanner,A.C.R. and Goodson,J.M. (1986): Sampling of microorganisms associated with periodontal disease. *Oral.Microbiol.Immunol.*, 1:15-22.
- 127.Tanner,A.C.R., Socransky,S.S. and Goodson,J.M. (1984): Microbiata of periodontal pockets lossing crestal alveolar bone. *J.Periodont.Res.*, 19:279-291.
- 128.Tsai,C.C., McArthur,W.P., Baehni,P.C., Hammord,B.F. and Taichman,N.S. (1979): Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived gram-negative microorganism. *Infect.Immun.*, 25:427-439.
- 129.Tunalı,B. (1994): *Periodontoloji ve Oral implantoloji'de Klinik Parametreler ve İndeksler*. As Matbaacılık ve Tic. A.Ş., İstanbul.
- 130.Van Dyke,T.E., Bartholomew,E., Genco,R.J., Slots,J. and Levine,M.J. (1982): Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products. *J.Periodontol.*, 53:502-508.
- 131.Van Oosten,M.A.C., Hug,H.U., Mikx,H.H. and Renggli,H.H. (1986): The effect of amoxicilin on destructive periodontitis. A case. *J.Periodontol.*, 57:613-616.

132. Van Oosten, M.A.C., Mikx, F.H.M. and Renggli, H.H. (1987): Microbial and clinical measurements of periodontal pockets during sequential periods of non-treatment, mechanical debridement and metronidazole therapy. *J.Clin.Periodontol.*, 14:197-204.
133. Van Oosten, M.A.C., Notten, F.J.W. and Mikx, F.H.M. (1986): Metronidazole concentration in human plasma, saliva, and gingival crevicular fluid after a single dose. *J.Dent.Res.*, 65:1420-1423.
134. Van Steenberger, T.J.M., Van der Mispel, L.M.S. and De Graaff, J. (1986): Effect of ammonia and volatile fatty acids produced by oral bacteria on tissue culture cells. *J.Dent.Res.*, 65:909-912.
135. Van Volkinburg, J.W., Green, E. and Armitage, G.C. (1976): The nature of root surfaces after curette, cavitron and alpha-sonic instrumentation. *J.Periodont.Res.*, 11:374-381.
136. Van Winkelhoff, A.J., Rodenburg, J.P., Goene, R.J., Abbas, F., Winkel, E.G. and De Graff, J. (1989): Metronidazole plus amoxicillin in the treatment Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. *J.Clin.Periodontol.*, 16:128-131.
137. Van Winkelhoff, A.J., Tjihof, C.J. and De Graff, J. (1992): Microbiological and clinical results of metranidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis. *J.Periodontol.*, 63:52-57.
138. Van Winkelhoff, A.J., Van Steenberger, T.J.M. and De Graaff, J. (1988): The role of black-pigmented Bacteroides in human oral infections. *J.Clin.Periodontol.*, 15:145-155.
139. Wade, W.G. and Addy, M. (1987): Comparison of in vitro activity of niridazole, metronidazole and tetracycline against subgingival bacteria in chronic periodontitis. *J.Applied.Bacteriol.*, 63:455-457.
140. Waerhaug, J. (1978): Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. *J.Periodontol.*, 49:119-134.

141. Walker, C.B., Pappas, J.D., Tyler, K.Z., Cohen, S. and Gordon, J.M. (1985): Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria: In vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J.Periodontol.*, 56:67-74.
142. Watts, T., Palmer, R. and Floyd, P. (1986): Metronidazole: A double-blind trial in untreated human periodontal disease. *J.Clin.Periodontol.*, 13:939-943.
143. Weinberg, A. and Holt, S.C. (1990): Interaction of *Treponema denticola* TD-4, GM-1, and MS25 with human gingival fibroblasts. *Infect.Immun.*, 58:1720-1729.
144. Westfelt, E., Bragd, L., Sokransky, S.S., Haffajee, A.D., Nyman, S. and Lindhe, J. (1985): Improved periodontal conditions following therapy. *J.Clin.Periodontol.*, 12:283-293.
145. Wikström, M.B., Dahlen, G. and Lindhe, A. (1983): Fibrinogenolytic and fibrinolytic activity in oral microorganisms. *J.Clin.Periodontol.*, 17:759-767.
146. Winkler, J.R., Matarese, V., Hoover, C.I., Kramer, R.H. and Murray, P.A. (1988): An in vitro model to study bacterial invasion of periodontal tissue. *J.Periodontol.*, 59:40-45.
147. Woo, D.D.L., Holt, S.C. and Leadbetter, E.R. (1979): Ultrastructure of *Bacteroides* species: *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, subspecies *melaninogenicus*, and *Bacteroides melaninogenicus* subspecies *intermedius*. *J.Infect.Dis.*, 139:534-546.
148. Yamamoto, A., Takahashi, M., Takamori, K. and Sasaki, T. (1982): Ultrastructure of the outer membrane surface of black-pigmented *Bacteroides* isolated from human oral cavity. *Bull.Tokyo.Dent.Coll.*, 23:47-60.
149. Zambon, J.J. (1985): *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J.Clin.Periodontol.*, 12:1-20.
150. Zambon, J.J., DeLuca, C., Slots, J. and Genco, R.J. (1983): Studies of leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* using the promyelocytic HL-60 cell line. *Infect.Immun.*, 40:205-212.

151. Zambon, J.J., Slots, J. and Genco, R.J. (1982): Serology of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and serotype distribution in human periodontal disease. *Infect. Immun.*, 41:19-27.



T.C. YÜSEFİ ÖZDEMİR İNŞAAT
DÜĞÜMÜNÜNÜN MİMARLIĞI

ÖZGEÇMİŞ

1967 Konya doğumluyum. Soma Kurtuluş İlkokulu'nu 1978'de, Karaman Anafartalar Ortaokulu'nu 1981'de ve Karaman Lisesi'ni 1984'de bitirdim. 1984 yılında girdiğim A.Ü. Dişhekimliği Fakültesi'nden 1989 yılında mezun oldum. 1990 yılında S.Ü. Dişhekimliğ Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak görevime devam etmekteyim.

TEŞEKKÜR

Çalışma süresince, Mikrobiyolojik değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı S.Ü. Veteriner Fakóltesi Bakteriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Osman KAYA'ya teşekkür ederim.



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURUMLARI
DOKÜMANİASYON MERKEZİ