



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HİPOFONKSİYONUN SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE  
DENTAL PLAK İÇERİĞİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan  
Arş. Gör. Özkan KARATAŞ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE  
İkinci Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hümerya AYDEMİR TURKAL

TOKAT – 2016



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HİPOFONKSİYONUN SAĞLIKLI VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE  
DENTAL PLAK İÇERİĞİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan  
Arş. Gör. Özkan KARATAŞ

Periodontoloji Ana Bilim Dalı  
Uzmanlık Tezi

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE  
İkinci Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hümerya AYDEMİR TURKAL

TOKAT – 2016

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

Hipofonksiyonun Sağlıklı ve Periodontitisli Bireylerde Dental Plak  
İçeriğine Etkisinin Araştırılması

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 26/08 /2016

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

Başkan : Doç. Dr. Vildan BOSTANCI

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hümera AYDEMİR TURKAL

İmzası



Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulunun  
02/08/2016 tarih ve 09/02 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul  
edilmiştir.

Dekan V. : Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(26/8/2016)

Arş. Gör. Dt. Özkan KARATAŞ

## TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim süresince ve bu uzmanlık tezinin yazılması sırasında bilgilerini benden esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye, Yardımcı danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Hümevra AYDEMİR TURKAL'a;

Saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKTÜRK'e, çalışma arkadaşlarım Feyza ve Fatma'ya, bölümümüz personeline, rotasyon süreci ve uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Nihat AKBULUT'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi;

Canım annem Sevim KARATAŞ ve babam Özcan KARATAŞ'a,

Canım kardeşime Özhan'a,

Ve sevgili eşim Firuze'ye sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sağlıklı bireyler ve kronik periodontitis hastalarında hipofonksiyonel ve normal fonksiyonlu olan dişlerde dental plak içeriğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 60 sistemik olarak sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Hipofonksiyonel sağlıklı (Grup 1, n=15, 6 erkek, 9 kadın, yaş ort: 33,40±5,99),
2. Hipofonksiyonel periodontitisli (Grup 2, n=15, 4 erkek, 11 kadın, yaş ort: 40,60±5,34),
3. Normal fonksiyon sağlıklı (Grup 3, n=15, 6 erkek, 9 kadın, yaş ort: 30,60±2,97) ve
4. Normal fonksiyon periodontitisli (Grup 4, n=15, 6 erkek, 9 kadın, yaş ort: 37,56±5,34).

Klinik periodontal ölçümler (Plak indeksi, gingival indeks ve klinik ataçman seviyeleri) kaydedildi ve dental plak örnekleri alındı.

**Bulgular:** Başlangıç klinik parametreler Grup 1 ve Grup 3 arasında ve Grup 2 ile Grup 4 arasında benzerdi ( $p>0,05$ ). Periodontitisli gruplarda plak indeksi, gingival indeks ve klinik ataçman kaybı sağlıklı gruplara göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Bulgularımız hipofonksiyonun *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *E. nodatum* ve *P. micros* bakterilerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ( $p<0,05$ ). *E. corrodens*, *T. denticola* ve *C. rectus* bakterilerinde kısmi farklılıklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ). *A. Actinomyces comitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *Capnocytophaga* türlerinde ise anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Bu çalışmanın sınırları dahilinde bulgularımıza göre hipofonksiyonun sağlıklı ve periodontitisli dişlerde periodontopatojen bakteri miktarlarında azalmaya neden olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Hipofonksiyon, periodontal ligament, PZR, periodontal patojenler.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate dental plaque compositions in hypofunctional and normofunctional teeth in healthy individuals and chronic periodontitis patients.

**Materials-Methods:** 60 systemically healthy individuals were enrolled in this study. Study groups were as follows: Group 1; Hypofunctional healthy group (Group 1, n=15), Group 2; Hypofunctional periodontitis group (Group 2, n=15), Group 3; Normofunctional healthy group (Group 3, n=15) and Group 4; Normofunctional periodontitis group (Group 4, n=15). Clinical periodontal measurements (plaque index, gingival index and clinical attachment level) were recorded and dental plaque samples were taken.

**Results:** Baseline clinical parameters were similar in between group 1 and group 3 and between group 2 and group 4 ( $p>0.05$ ). But periodontitis groups have significantly higher plaque indexes, gingival indexes and clinical attachment levels than healthy groups ( $p<0.05$ ). *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nodatum* levels were changed in both hypofunctional healthy and periodontitis groups ( $p<0.05$ ). There was also a decrease in *Eikenella corrodens* levels in hypofunctional periodontitis group than normofunctional periodontitis group ( $p<0.05$ ). There were no significant difference regarding the *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga species*, *Prevotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum* levels among the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** Within the limits of this study, we found that four significant bacterial strains were changed in both hypofunctional healthy and hypofunctional periodontitis groups compared to normofunctional equivalents.

**Keywords:** Hypofunction, periodontal ligament, PCR, periodontal pathogens.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	76
ÖZGEÇMİŞ.....	77



**Tablolar Listesi**

	Sayfa
Tablo 4.1.: Demografik verilerin istatistiksel analizi	40
Tablo 4.2.: Bakteriyel verilerin istatistiksel analizi	41



**Şekiller Listesi**

	Sayfa
Şekil 3.1.: Çalışmaya katılan bireylerin temsili radyografları.....	30
Şekil 3.2.: Periodontal sond.....	32
Şekil 3.3.: Micro-IDent Plus® örnek toplama malzemeleri.....	35
Şekil 4.1.: PZR analizinin sonuç sayfası örneği.....	39
Şekil 4.2.: Grup 1 ve Grup 3'teki bakteri sayıları.....	43
Şekil 4.3.: Grup 2 ve Grup 4'teki bakteri sayıları.....	44



**Kısaltmalar Listesi**

BANA: Benzoyl-DL Arginin-Naphthylamid

b-FGF: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

Ig: Immün Globulin

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IL-1beta: İnterlokın 1 beta

IL-6: İnterlokın 6

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KAS: Klinik Ataçman Seviyesi

LPS: Lipo polisakkarit

MDP: Mikrobiyal Dental Plak

MMP: Matrix Metalloproteinaz

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PMNL: Polimorfo nükleer Lökosit

RANKL: Reseptör Aktivatör of Nükleer Faktör Kappa-B Ligand

RNA: Ribo Nükleik Asit

SCD: Sondlanabilir Cep Derinliği

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## GİRİŞ

Periodontal ligament diş ve alveol kemiğini birbirine bağlayan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Periodontal ligamentin yapısal bütünlüğünün korunabilmesi ve fizyolojisinin devamlılığı açısından dişe gelen okluzal kuvvetler oldukça önemlidir (Takeshi Muramoto, Yoshiro TAKANO, & Kunimichi Soma, 2000). Okluzal uyarımı olmayan dişler hipofonksiyonel dişlerdir ve hipofonksiyonel dişlerde periodontal ligamentte bazı yapısal değişikliklerin olduğu öne sürülmektedir (Cohn, 1965; G. G. Levy & M. L. Mailland, 1980). Özellikle sitokin ve büyüme faktörlerindeki değişikliklerin hipofonksiyonel dişte periodontal ligamentin biyolojik aktivitelerini etkileyebileceği bildirilmiştir (Hayashi, Terao, Kunimatsu, & Kawata, 2014). Hipofonksiyonel periodonsiyumda kollajen liflerde kalınlaşma ve düzensizlik ile birlikte periodontal aralığın daralması, damarların konstrüksiyonu, mekanoreseptör yapısının bozulması ve okluzal fonksiyon yetersizliğine bağlı olarak alveol kemikte kayıp meydana gelir (Cohn, 1965; Kaneko, Ohashi, Soma, & Yanagishita, 2001; G. G. Levy & M. L. Mailland, 1980; T. Muramoto, Y. Takano, & K. Soma, 2000). Ayrıca interlekin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) seviyelerinin de etkilediği gösterilmiştir (Boonpratham, Kanno, & Soma, 2007). bFGF'nin yara iyileşmesi ile ilişkili çeşitli hücrelerin proliferasyonunu tetiklediği ve anjiogenez ve ekstrasellüler matriks oluşumuyla birlikte mezenşimal hücrelerin fibroblast ve osteoblastlara farklılaşmasında rol aldığı bilinmektedir (Gospodarowicz, 1990). Hipofonksiyondan etkilenen bir diğer büyüme faktörü olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ise anjiogenezin primer mediatörüdür ve kemik remodelling sürecinde rol almasının yanında damar geçirgenliğinin artması gibi farklı biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (Aldridge, Lennard, Williams, & Birch, 2005;

Leung, Cachianes, Kuang, Goeddel, & Ferrara, 1989; Niida ve ark., 1999). Hipofonksiyonel dişlerde periodontal ligament fizyolojisinin bozulması anjiogenez ve ekstraselüler matriks oluşumunda azalma, fibroblast ve osteoblast sayı ve fonksiyonlarında düşmeyle birlikte kemik şekillenmesinde bozulma gözlenir (Y. Shimizu, Hosomichi, Nakamura, & Ono, 2014).

Periodontitis bağ doku ve alveol kemik kaybıyla karakterize kronik iltihabi bir kemik hastalığıdır. Özellikle ilerleyen yaşlarda diş kaybının önemli bir sebebidir (Ong, 1996; Phipps & Stevens, 1995). Periodontal hastalıkların başlıca sebebi dental plaktır. Dental plak supragingival ve subgingival diş yüzeylerinde yiyecek artıklarının temizlenmemesi sonucu oluşan organize bir biyofilmdir. Dentogingival komplekste bakteriyel kolonizasyonu periodontitisin primer etken faktörü olarak kabul edilmektedir (Graves, Jiang, & Genco, 2000; Honda ve ark., 2006). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* türleri periodontal patojen bakteriler olarak kabul edilmişlerdir (A. D. Haffajee & Socransky, 1994). Şiddetli kronik periodontitisli bireylerde plakta *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* gibi bakterilerin miktarında önemli ölçüde artış olduğu; periodontal tedavi sonrası bu bakteri miktarlarının azaldığı çalışmalarca gösterilmiştir (Loomer, 2004; Slots & Ting, 1999; A. J. van Winkelhoff, 2003). Dental plakta periodontopatojen bakteri varlığı periodontitis için bir risk faktörüdür. Periodontal hastalığın oluşum ve ilerlemesi plak ve plağa karşı verilen yanıt arasındaki dengeye bağlıdır (Eick & Pfister, 2002; Socransky, Haffajee, Cugini, Smith, & Kent, 1998).

Konakta periodontal enfeksiyona yol açan bakterilere karşı verilen yanıtın iki ana bileşeni vardır. Birincisi dişi çevreleyen dişeti dokusudur ve ikincil olarak diş ile kemiği birbirine bağlayan periodontal ligament dokusu rol alır (Bascones-Martínez ve ark., 2009). Periodontitis bakteri atağına karşı konak yanıtının yetersiz kalmasıyla oluşur ve ilerler. Periodontal ligamentte oluşacak bir atrofi periodontal ligament kaynaklı konak yanıtının azalmasına ve dolayısıyla periodontitisin daha hızlı oluşup ilerlemesine neden olabilir. Ayrıca konak savunmasının azalması diş çevresindeki bakteri florası aynı kalsa bile hastalık riskini artıracak bir faktör olabilir. Ek olarak konak yanıtının azalmasıyla subgingival plaktaki bakteri içerik ve miktarında artış gözlemlenebilir. Dolayısıyla bu ‘Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi’ çalışmasında hipofonksiyonun sağlıklı gingival sulkus ve peridontal cepteki periodontopatojen miktar ve içeriğine etki edip etmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar gingival enflamasyon ile başlar ve ilk başta alveol kemiği etkilemeden sadece dişetinde sınırlı kalır ("Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology," 2000). Tedavi edilmediğinde ise enflamasyon yayılarak ve şiddetlenerek devam eder ve ataçman ve kemik kaybına yol açabilen kronik iltihabi bir hastalık olan kronik periodontitise dönüşür (Flemmig, 1999). Kronik periodontitis periodontitisin en sık gözlenen formudur (Newman, Takei, Klokkevold, & Carranza, 2011b). Periodontitisin kronik periodontitis haricinde agresif periodontitis ve sistemik hastalıkların bulgusu olan periodontitis olmak üzere iki farklı formu daha bulunmaktadır. Agresif periodontitis, görülme yaşı, ilerleme hızı, mikrofloranın içeriği, konak cevabındaki değişiklikler ve genetik yatkınlık gibi özellikleri ile kronik periodontitisten farklılık gösterir (Hart, 1996). Sistemik hastalıkların bulgusu olan periodontitis ise etiyolojik ve patogenetik açıdan tamamen farklıdır ve belirli genetik hastalıkların ve kan hastalıklarının bir bulgusu olarak gözlenir (Genco & Borgnakke, 2013; Li, He, Sha, & Luan, 2009).

Kronik periodontitis etiyolojisi, risk faktörleri, prognozu ve tedavi protokolü açısından diğer periodontitis türlerinden farklıdır (Genco & Borgnakke, 2013). Kronik periodontitis oluşumunda risk faktörleri olarak; mikrobiyal dental plak (MDP) içinde bulunan patojen bakterilerin miktarı, türü, sistemik hastalıklar, yaş, stres, sigara kullanımı ve genetik birçok faktörden bahsedilebilir (Newman ve ark., 2011b).

Periodontal hastalıklar ile ilgili en önemli etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plak (MDP); konak ve mikroorganizmalar tarafından salgılanan polimerler tarafından oluşmuş bir yapıdır. MDP, İçeriğinde 700-800 farklı türde olmak üzere birçok mikroorganizma barındıran bir biyofilm tabakasıdır. MDP çok sayıda bakteri, virüs, protozoa ve mikoplazma türü içermektedir (Kang ve ark., 2003). İlk defa 1882 yılında Witzel tarafından bakterilerin periodontal hastalıkların etkeni olduğu ileri sürülmüş ve 1890 yılında Miller ağız boşluğundaki bakterileri sınıflara ayırmış ve bu bakterilerin çürüklere ve periodontal hastalıklara yol açtığını bildirmiştir (Kumar, Mason, & Yu, 2013).

Periodontal hastalık mikrobiyal dental plağa karşı konağın verdiği bir yanıt olarak başlar ve başlangıcında konak-patojen etkileşimi söz konusudur. Bu yönüyle periodontal hastalıklar patojenik mikroorganizmalara karşı verilen normalden sapsmış immün bir cevap olarak tanımlansa da, bu durumu başlatan periodontopatojenleri ortadan kaldırmakta yetersiz kalan ve bunun neticesinde çözünemeyen bir enflamasyon oluşmasıyla sonuçlanan klinik bir sonuç olarak tanımlanabilir (Gaffen & Hajishengallis, 2008).

### **Periodontal hastalıkların sınıflandırılması**

Periodontal hastalıklarla ilgili son sınıflama 1999 yılında periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılması için kurulan çalıştayda (International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases and Conditions) yapılmıştır (Armitage, 1999). Buna göre, periodontal hastalıkların en son sınıflandırması şu şekildedir:



I. Gingival Hastalıklar:

A. Dental plak ile ilişkili gingival hastalıklar

B. Dental plak ile ilişkili olmayan gingival lezyonlar

II. Kronik Periodontitis:

A. Lokalize

B. Generalize

III. Agresif Periodontitis:

A. Lokalize

B. Generalize

IV. Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olan Periodontitis:

A. Hematolojik bozukluklarla ilişkili olanlar

B. Genetik bozukluklarla ilişkili olanlar

C. Başka bir şekilde tanımlanmamış olanlar

V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar:

A. Nekrotizan ülseratif gingivitis

B. Nekrotizan ülseratif periodontitis

## VI. Periodonsiyumun Apseleri:

A. Gingival apse

B. Periodontal apse

C. Perikoronar apse

## VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis:

A. Kombine periodontal-endodontik lezyonlar

## VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar:

A. Modifiye veya predispoze eden diş ile ilişkili lokalize faktörler

B. Diş çevresindeki mukogingival deformiteler veya durumlar

C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler

D. Okluzal travma (Armitage, 1999).

## **Gingivitis**

Gingivitis, periodontal destek dokularında alveol kemik ve ataçman kaybı görülmeden dişetin kronik iltihabıyla karakterize, renk değişimi, ödem, sondlamada kanama ve dişetinde form bozukluğu gibi klinik bulgular veren bir dişeti hastalığıdır (Newman ve ark., 2011b; "Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology," 2000). Damar geçirgenliğindeki artış ve epitelin keratinizasyonundaki zayıflama dişetin daha kırmızı renkte ve hiperemik görünmesine

neden olur. Sağlıklı durumdayken sıkı kıvamda olan dişeti gingivitis başlangıcıyla beraber ödematöz bir görüntüye bürünür. Sağlıklı dişetin mat ve portakal kabuğu görüntüsü ilerleyen gingivitis durumuyla birlikte daha parlak ve düz bir yüzey görünümüne dönüşür. Bununla birlikte marjinal dişetinde kalınlaşma da görülebilir (Newman ve ark., 2011b).

Gingivitis tüm dünyada en yaygın hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ergenlik çağındaki bireylerin % 82 'sinde gingival enflamasyon bulgularının olduğundan söz edilmiştir (Albandar, Brown, Brunelle, & Löe, 1996). Gingivitis prevalansı erkek bireylerde daha yüksek bulunmuştur (Addy, Hunter, Kingdon, Dummer, & Shaw, 1994). Gingivitis ve periodontitis ile ilgili birçok çalışma ve güncel bilgiye rağmen gingivitisten periodontitise geçiş süreci ve mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Krishna, Hanes, & Cutler, 2013).

### **Kronik periodontitis**

Kronik periodontitis, en sık rastlanan periodontitis tipidir (Lang ve ark., 1999). Dişi destekleyen dokuların inflamasyonu ve yıkımı ile karakterize progresif bakteriyel bir enfeksiyondur (Taylor, 2001). MDP periodontitis oluşumunda primer etiyolojik faktördür ve yıkım dişler üzerindeki MDP miktarıyla doğru orantılı olarak gerçekleşmektedir (Newman ve ark., 2011b).

Kronik periodontitisin başlıca klinik özellikleri şunlardır:

- Supragingival ve subgingival plak ve diş taşı,
- Gingival ödem, kızarıklık ve gingivadaki stippling yapısının bozulması,

- Değişmiş gingival marjinler,
- Cep oluşumu,
- Sondlamada kanama,
- Ataçman kaybı,
- Kemik kaybı,
- Kök furkasyon tutulumu,
- Artmış diş mobilitesi,
- Dişin konumunda değişiklik,
- Diş kaybıdır (Newman, Takei, Klokkevold, & Carranza, 2011a).

Kronik periodontitis genellikle ağrısızdır ve hasta tarafından fark edilmesi zaman alabilir. Ancak periodontal apse varlığında akut ağrı görülebilir. Açığa çıkmış kök yüzeylerinde sıcak ve soğuğa karşı hassasiyet görülmesi ya da çürük oluşumu sonucu şikâyet görülebilir. Kronik periodontitis hastalıktan etkilenen periodontal dokuların miktarına göre iki gruba ayrılır. Ağızdaki mevcut yüzeylerin % 30'undan azını kapsayan ataçman ve kemik kaybı varsa lokalize kronik periodontitis, % 30'undan çoğunda ataçman ve kemik kaybı varsa generalize kronik periodontitis olarak adlandırılır (Lindhe, Lang, & Karring, 2009).

Hafif şiddetli formunda furkasyon penetrasyonu çok azdır, sondlamada kanama, supragingival ve subgingival plak ve diş taşı oluşumu görülür. Ek olarak radyografta minimal düzeyde kemik kaybı gözlenir. Orta şiddetli formunda, dişlerde mobilite başlangıcı ile birlikte sondlamada kanama, alveol kemik kaybı ve furkasyon bölgesinde radyolusensi gözlenebilir. Şiddetli formunda ise, orta şiddete göre artmış mobilite, belirgin gözlenen furkasyon defektleri, yine sondlamada kanama ve radyografik olarak

% 40'ın üzerinde alveol kemik kaybı görülür (Darby ve ark., 2014). İlerleme hızı değişkenlik göstermesine rağmen genellikle yavaş seyredir. Ağızın değişik bölgelerinde farklı seviyede patolojik cepler ve kemik kayıpları görülebilir. Bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken, diğer bazı bölgelerde aktif yıkım söz konusudur. Konak savunma faktörleri hastalığın şiddetinde önemli rol oynar. Mikroorganizma ve konak savunması arasındaki denge bakteriler lehinde değişirse durağan olan hastalık aktif hale geçer ve alveol kemik kaybıyla sonuçlanabilir (Hernández ve ark., 2011).

Kronik periodontitisin şiddeti ve prevalansı bireyin yaşı ile doğru orantılı bir artış gösterir (Akpınar, Toker, & Çalışır, 2012). Yaşın artışıyla kronik periodontitisin prevalansının artmasının sebebi periodontal dokuların MDP'ye maruz kaldığı sürenin artması ve konak savunmasının yaşlanmayla beraber baskılanması şeklinde bildirilmiştir. (Dietrich, Jimenez, Kaye, Vokonas, & Garcia, 2008).

### **Periodontal hastalıklarda MDP / Biyofilmin Önemi**

Geçtiğimiz yüzyılın ortalarına kadar MDP içinde yer alan bütün bakteri türlerinin hastalığın oluşumunda pay sahibi olduğu görüşü savunulmaktaydı. Fakat daha sonraki yıllarda teknolojideki gelişimlere bağlı olarak yapılan bakteriyel kültür çalışmaları ile bu patojenlerin tanımlanması ve sınıflandırılması sayesinde daha gerçekçi ve güvenilir sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Bu analizler sonucu periodontal hastalığın görüldüğü ceplerde 500 civarı bakteri türü gösterilmiştir. Bu bakteri türlerinin bazıları tek başına yıkıma neden olabilirken, bazılarının da grup etkileşimiyle hastalığı başlattığı bildirilmiştir (Albandar, 2002; Genco & Borgnakke, 2013; Morikawa ve ark., 2008; Nonnenmacher, Mutters, & Flores de Jacoby, 2001;

Sigmund S Socransky & Anne D Haffajee, 2002; Socransky & Haffajee, 2005; A. J. van Winkelhoff, 2003).

Dış etkenlerden daha iyi korunmak için organize olmuş kendi aralarında iletişim kurabilen ve dış yüzeyine tutunan mikroorganizma topluluğuna biyofilm denmektedir (P. Marsh & Bradshaw, 1995). MDP ise besin artıkları, mikroorganizmalar, bu mikroorganizmaların ürünleri, tükürük ve proteinlerden oluşmuş bakteriyel bir biyofilmdir (Darveau, Tanner, & Page, 1997). Mikroorganizmalar biyofilm içinde mikro koloniler şeklinde organize olurlar. Bu mikrokoloniler koruyucu matriksle çevrilidir (inter mikrobiyal matriks) (P. D. Marsh & Bradshaw, 1997). Biyofilmler mekanik yöntemlerle uzaklaştırılmaya çalışılsa da çok kısa bir sürede yeniden organize olması periodontal tedavinin prognozunu ve oral hijyenin devamlılığını zorlaştırmaktadır. Planktonik patojenlerin oluşturduğu akut enfeksiyonlar antibiyotikler ile tedavi edilebilir iken, biyofilm yapısı içerisinde bulunan antibiyotiğe dirençli türlerin sebep olduğu enfeksiyonların antibiyotikler ile tedavisi daha zordur (M. Brown & Gilbert, 1993).

#### **Periodontal hastalıkta etkili mikroorganizmalar:**

Araştırmalarından elde ettiği bulgulara dayanarak Socransky, bir bakterinin periodontal patojen olarak kabul edilebilmesi için belirli kriterleri sağlaması gerekli olduğunu ifade etmiştir (Socransky & Haffajee, 1992). Bunlar;

- Mikroorganizma hastalıkla ilişkilendirilebilmelidir. Periodontal hastalıklı bölgelerde sayısı artmış olmalıdır.

- Periodontal tedavi sonrası klinik iyileşmeyi takiben hastalıklı bölgelerden uzaklaştırılmalı veya sayısı azalmalıdır.
- Mikroorganizmaya karşı konakta hücrel veya humoral bir yanıt oluşturmalıdır.
- Deneysel hayvan modellerinde hastalık oluşturabilmelidir.
- Periodontal dokularda hasar yaratabilecek virulans faktörlere sahip olduğu gösterilebilmelidir (Socransky & Haffajee, 1992).

Socransky tarafından 185 bireyden elde edilen 13.261 subgingival plak örneğinin DNA-DNA hibridizasyon tekniği ile incelenmesi sonucu plak örneklerinde bulunan bakterilerden birbiri ile yoğun ilişki içinde bulunanlar 6 grup altında toplanmıştır (Socransky ve ark., 1998).

Buna göre; Actinomyces türleri, Streptokok türlerinden oluşan sarı kompleks, *E. corrodens*, *Campylobacter concisus*, *A. actinomycetemcomitans* serotip a ve *Capnocytophaga* türlerinden oluşan yeşil kompleks ve *Veillonella parvula* ve *Actinomyces odontoliticus*'dan oluşan mor kompleks erken kolonizasyon yapan bakteri gruplarıdır. Bu kompleksler sonradan ortama gelecek olan ve daha fazla Gram-negatif mikroorganizmalardan oluşan turuncu ve kırmızı komplekslerin oluşumuna zemin hazırlamaktadırlar. Turuncu kompleks *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *F. nucleatum* alt türleri, *Fusobacterium periodonticum*, *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*), *P. intermedia*, *Provetella nigrescens* (*P. nigrescens*) ve *Streptococcus constellatus* bakterilerinden oluşmaktadır. *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* kırmızı kompleksi oluşturmaktadır. Yine bu çalışmada turuncu kompleks bakterilerinin ortamda bulunmaması durumunda kırmızı kompleks bakterilerinin nadiren görüldüğü bildirilmiştir (Socransky ve ark., 1998).

***Aggregatibacter Actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans)***

*A. actinomycetemcomitans* gram negatif, hareketsiz, fakültatif anaerob, bir kokobasil mikroorganizmadır. Sporsuz, sakkarolitik, kapnofilik, 0,5-1,0 µm. çapında, kenarları hafif düzensiz, dış bükey, kanlı agar besiyerinde parlak şekilde görülür, yüzeye sıkı şekilde tutunabilir ve besi yerinde merkeze yıldız şeklinde kolonize olur (S. A. Brown & Whiteley, 2007). GroEL adı verilen bir antijenik (ısı şok proteini) proteine sahip olduğu, bu proteinin osteoklastları aktive ederek kemik yıkımına neden olduğu ve tüm serotiplerinde hücre yüzeylerinden salındığı gösterilmiştir (Kirby ve ark., 1995). *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus mitis* gibi bazı mikroorganizmaların bu bakteriye karşı inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (Hillman, Socransky, & Shivers, 1985).

*A. actinomycetemcomitans*'ın virülans faktörleri endotoksin, lökotoxin, fimbria (pili), kollajenaz, fibroblast inhibe eden faktör ve tripsin-benzeri proteolitik enzimler şeklinde sıralanabilir (Tang, Kitten, Munro, Wellman, & Mintz, 2008).

Birçok *A. actinomycetemcomitans* türü bir savunma özelliği olarak lökotoxin üretir ve bu lökotoxinler PMNL ve monositlerin tespit mekanizmalarından kaçabilmelerine rağmen lenfositler, eritrositler ve diğer bazı konak hücreleri tarafından tanınmaktadırlar (Zhou & Windsor, 2006). *A. actinomycetemcomitans* ayrıca oldukça potent bir endotoksine sahiptir ve bu sayede makrofajları inaktive ederek serum bakterisidal aktiviteye direnç gösterdiği ve ortamda uzun süre canlı kalabildiği gösterilmiştir (Kiley & Holt, 1980). *A. actinomycetemcomitans*'ın tripsin benzeri proteolitik enzimi; tip I kollajen, fibrinojen ve protein substratlarının hidrolizine neden olur ve dişeti epitel hücresi proliferasyonunu azaltır (Lu & Celis, 2000). *A. actinomycetemcomitans*'ın sağlıklı insan yanak epitel hücrelerine invazyon yapabilme



özelliği vardır (Kuramitsu, 2003). *A. actinomycetemcomitans*'ın invazyonu esnasında transferrin ve integrin reseptörlerinin görev aldığı gösterilmiştir (Meyer, Mintz, & Fives-Taylor, 1997). *A. Actinomycetemcomitans* sağlıklı ve/veya hastalıklı tüm periodontal dokularda bulunabilmesine rağmen, lokalize agresif periodontitis ile oldukça yakından ilişkilidir (Duncan, 2003). *A. actinomycetemcomitans* periodontal yıkımda görev alan geniş potansiyelli virülans özelliklerine sahiptir.

### ***Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)***

*P. gingivalis* gram negatif, sporsuz, hareketsiz kokobasil formunda bir mikroorganizmadır. Zorunlu anaerob ve asakkarolitikdir ayrıca, kanlı agar besi yerinde kahverengiden siyaha kadar renklerde koloni oluşturur. *P. gingivalis*'nin virülans faktörleri ise kapsül, endotoksin (lipopolisakkarit), fimbria (pili), tripsin benzeri enzim, sistein-benzeri proteinaz (gingipain) ve kollajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A, fosfataz gibi diğer enzimlerdir (Yılmaz, Watanabe, & Lamont, 2002). *P.gingivalis* periodontal hastalıklarla en çok ilişkilendirilen bakteri olması açısından oldukça önemlidir (Slots & Ting, 1999).

*P.gingivalis* insanlarda hem hücrenel hem humoral immün yanıtı değiştirebilir. *P. gingivalis* fimbriasına karşı özellikle kronik ve agresif periodontitis hastalarında serum IgA ve IgG antikor cevabı oluşur (Zhou & Windsor, 2006). Fimbria *P. gingivalisin* gerek konak epitel hücrelerine gerekse gram pozitif plak bakterilerine adezyonunda rol almaktadır (Darveau ve ark., 1997). *P.gingivalis*, fimbrialar haricinde gingipainleri aracılığıyla da antikor yanıtı oluşturur, kronik periodontitis hastalarının % 92'sinde serum gingipaine karşı IgG antikorunu bulunduğu gösterilmiştir (Kitani & Strober, 1993).

Gingipainler ayrıca tip III, IV, V kollajen, fibrinojen, fibronektin ve laminin gibi doku proteinlerini denatüre ederek konak savunma yanıtını da değiştirebilir (Potempa, Banbula, & Travis, 2000). *P. gingivalis* konağın; tükürük proteinleri, glikoproteinler, ekstrasellüler matriks proteinleri ve hücrelerini etkileyen tripsin benzeri proteinaz ve sistein proteinaz gibi çeşitli moleküllere ve çok sayıda proteolitik enzime sahiptir (Andrian, Grenier, & Rouabhia, 2004; Holt & Bramanti, 1991). *P. gingivalis* ağız epitel dokusu ile karşılaştığında epitel hücrelerine invazyon göstererek hücrelerden IL-6 salınımını tetikler. IL-6 periodontal hastalık gelişmesinde önemli rolleri olan pro-enflamatuvar bir sitokindir ve osteoklastik aktiviteyi indükler (Holt & Bramanti, 1991; Nakatani, Umemoto, Nakamura, & Namikawa, 1994).

#### ***Tannerella forsythia (T. forsythia)***

Bu mikroorganizma uzun süre *Bacteroides fusiformes* olarak adlandırılmış, daha sonra *Bacteroides forsythus* olarak yeniden adlandırılmış ve en sonunda Sakamoto ve arkadaşları tarafından 2002 yılında *T. forsythia* ismi önerilmiş ve kabul edilmiştir (Maiden, Cohee, & Tanner, 2003). *T. forsythia*; gram negatif, anaerobik, fusiform özellikli, pigment oluşturmeyen, sakkarolitik anaerobik, gram negatif çubuk şekilli bir bakteridir (Newman ve ark., 2011b). Virülans faktörleri kapsül, endotoksinler (LPS), tripsin-benzeri proteinaz, apoptozis indükleyici faktör, BspA ve betalaktam enzimidir (A Sharma ve ark., 2005) (Munemasa ve ark., 1999; Ashu Sharma ve ark., 1998).

Genellikle erişkin ve çocuklarda subgingival plak ve tükürük örneklerinden izole edilen *T. forsythia*'nin *P. gingivalis* ile birlikte periodontal cebe invaze olabildiği gösterilmiştir. *T. forsythia* in-vitro ortamda çeşitli glikozidazlar ve peptidaz üreten, apoptotik aktivite ile konak savunma hücrelerini baskılayan, cep içinde savunma

hücrelerinin eliminasyonu ile bakteri kolonizasyonunu arttıran, asakkarolitik bir mikroorganizma olduğu gösterilmiştir (Scannapieco, 1998).

*T. forsythia*'nın kapsülü bakteriyi fagositozdan korur ve bakterinin epitel hücrelerine invazyonunda önemli rol oynar (A Sharma ve ark., 2005). Mikroorganizma genellikle aktif kronik periodontitis olgularında *P. gingivalis* ile birlikte şiddetli periodontitis tablosuna yol açar. *T. forsythia*, özellikle aktif yıkım olan ceplerde daha fazla görülmektedir (Suda ve ark., 2004).

Tripsin-benzeri proteinazın *T. forsythia*'nın eritrosit, PMNL ve fibroblast gibi konak hücrelerine adhezyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (Munemasa ve ark., 1999). *T. forsythia* Benzoyl-DL Arginin-Naphthylamid (BANA)'i parçalayan peptidaz aktivitesine sahiptir ve periodontal doku yıkımında rol oynar (Takaishi, Morii, & Miki, 2002). Ayrıca, *P. gingivalis* ve *T. denticola* ile birlikte periodontal açıdan en tehlikeli mikrobiyal ajanlardır (Socransky ve ark., 1998).

### ***Treponema denticola (T. denticola)***

*T. denticola* gram negatif, hareketli, asakkarolitik, spiral şekilli anaerobik bir spirokettir (Lindhe ve ark., 2009). Sürekli olarak etkileşim halinde olduğu *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* ile koagregasyonu ile periodontal yıkımın ilerlemesinde rol alır (Kuramitsu, Chen, & Ikegami, 2005). Dış membran zarı fonksiyonel olarak lipopolisakkarit (LPS)'e, kimyasal olarak ise gram pozitif lipoteikoik asitlerine benzemektedir (Mineoka ve ark., 2008). *T. denticola*, oral spiroketlerin ürettiği kollajen bağlayan proteinler ile tip I, IV ve V kollajene bağlanır ve bu şekilde de mikroorganizmanın kolonizasyonunda rol alır. *T. denticola* bazı özellikleri ile konak

savunmasına karşı koyar ve konak yanıtını azaltır. Bunlar; majör membran proteini ve kimotripsin-benzeri proteaz kompleksi ile konak hücrelerinin metabolik inhibisyonuna neden olması, lenfosit proliferasyonunu azaltması ve lenfositlerde apoptozu tetiklemesidir (Duncan, 2003). Sahip olduğu LPS pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Bu durum periodontal hastalığın ilerlemesiyle sonuçlanır (Tal, 1980).

Gingivitis açısından en önemli spiroket *T. denticola*'dır (Moter, Hoenig, Choi, Riep, & Göbel, 1998). Kültür çalışmaları *T. denticola*'nın hastalıklı bölgelerle yakından ilişkili olduğunu ve sayılarının bu bölgelerde arttığını göstermiştir (WE Moore ve ark., 1985; Rosen ve ark., 1999). Ayrıca prolin aminopeptidaz ve arginin-spesifik proteaz enzimlerine sahiptir ve kollajen ve jelatini de parçalayabilir (Samaranayake, 2006).

#### ***Prevotella intermedia (P. intermedia)***

*P. intermedia* gram negatif, sporsuz, hareketsiz, kısa, filamentöz çomak/pleomorfik basil formda bir bakteridir. Ayrıca, asakkarolitik ve zorunlu anaeroptur ve küçük, ucu yuvarlak, siyah pigmentlere sahiptir (Lindhe ve ark., 2009). *P. gingivalis* ile benzer immunoreaktif yüzey proteinleri ve proteazlar barındırır (Duncan, 2003).

*P. intermedia* fosfolipaz A, jelatinaz ve lipaz enzimlerine sahiptir ve bu enzimler ile epitel hücrelerinin bütünlüğünü bozarak dokular arasına invaze olabilir (Socransky, Smith, & Haffajee, 2002). Ig A proteazları, kazein, jelatin, DNA, RNA ve lipidleri hidrolize eden enzimleri salgılayabilmektedir. Ancak *P. intermedia*'nın proteolitik aktivitesi sınırlıdır. *P. intermedia* hemin içeren maddelere bağımlıdır ve bu maddeleri

hücresel fonksiyonları için kullanır (Tompkins, Wood, & Birchmeier, 1997). *P.intermedia*'nın hemolizin üreterek bu hemolizinleri periferal lökositlerin kemotaktik cevabını inhibe etmek ve diğer ökaryotik hücreleri yok etmek için kullandığı bilinmektedir (Tompkins ve ark., 1997). Ek olarak *P.intermedia*'nın endotoksinlerinin makrofaj ve monositlerden prostoglandin salınımını indükleme özelliği bulunmaktadır (Socransky ve ark., 1998). *P. intermedia* özellikle hamilelikte ve hormonal değişiklikler sonucunda subgingival alanda varlığı artan bir patojendir (Jensen, Liljemark, & Bloomquist, 1981).

### ***Peptostreptococcus micros (P. micros)***

Genel olarak *Peptostreptococcus* türleri, gram pozitif, anaerobik, küçük, asakkarolitik koklar olarak bulunurlar. Virülans faktörleri olarak kapsül yapısı ve hyaluronidaz enzimi vardır. Bununla beraber katalaz üretmedikleri metabolik ürün olarak laktik asit ürettikleri bilinmektedir. İnsanların yanı sıra hayvanların da normal florasında bulunabilen *P.micros*, oral kavite haricinde vücudun farklı bölgelerinde karışık enfeksiyonlarda da rol aldığı bilinmektedir (Jervøe-Storm, Koltzschler, Falk, Dörfler, & Jepsen, 2005; T. E. Rams, Feik, Listgarten, & Slots, 1992). Oral kavitede periodontal ve endodontik apse sahalarında sıkça görülürler (T. E. Rams ve ark., 1992).

*P. micros* çoğunlukla periodontal ceplerin daha derin kısımlarında kalan MDP'den izole edilmiştir. Bu nedenle esas kolonize oldukları kısımların bu bölgeler olduğu düşünülmektedir (T. E. Rams ve ark., 1992). Literatürde *P. micros*'un aktif periodontal yıkımın olduğu bölgelerde daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (A. Van Winkelhoff, Loos, Van Der Reijden, & Van Der Velden, 2002).

### ***Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum)***

*F. nucleatum* gram negatif, anaerobik, hareketsiz, spor formu olmayan, ucu yuvarlak veya nokta şeklinde, basil formunda olan mikroorganizmadır (Newman ve ark., 2011b). Çoğu intraoral mikroorganizma ile yakından ilişkilidir. Bununla birlikte gram pozitif koklarla birlikte oluşturduğu kendine özgü bir yapı olan “corn-cob” mısır püskülü şeklinde kolonizasyonu spesifiktir (Han ve ark., 2000). *F. nucleatum* bu organizmalar arasında köprü görevi görür ve hatta bu özelliği ile “koagregasyon köprü mikroorganizması” olarak adlandırılır (Duncan, 2003).

*F. nucleatum* sinüzit, pelvik enfeksiyonlar, osteomyelit, akciğer apseleri gibi birçok ağız dışı hastalıklardan ve başta periodontitis olmak üzere periodontal hastalıklardan sorumludur (Boutaga, Van Winkelhoff, Vandenbroucke-Grauls, & Savelkoul, 2006; Socransky ve ark., 1998). *F. nucleatum* 'un virulans faktörleri fimbria, endotoksin, porin ve fosfolipaz C enzimidir (Albrektsson, Berglundh, & Lindhe, 2003). *F. nucleatum* aynı zamanda ağız epitel hücrelerine, eritrositler, fibroblastlar, lenfositler, polimorfonükleer lökositler gibi immün sistem hücrelerine, kollajen IV ve lamininlere tutunma yeteneğine de sahiptir (Han ve ark., 2000). Ek olarak sahip olduğu fosfolipaz C enzimi ile konakta doku yıkımına neden olur (Han ve ark., 2000).

### ***Campylobacter rectus (C. rectus)***

*C. rectus* gram negatif, fakültatif anaerobik, sporsuz, hareketli, düz, kıvrık veya virgül şekilli mikroorganizmadır (T. Rams, Feik, & Slots, 1993). *C. rectus* 'un virülans faktörleri endotoksin, kristalin yüzey tabakası proteini, GroEL, lökotoxin ve flagelladır ve konak hücrelerinde çeşitli enflamatuvar mediatörlerin salımına yol açarlar (Tanabe

ve ark., 2003). *C. rectus* sahip olduğu flagella ile dişeti epiteli ve bağ dokusuna penetre olabilir (Yokoyama ve ark., 2008). *C. Rectus*'un periodontitiste subgingival bđlgelerde yüksek miktarda bulunduğu ve periodontal hastalıklar ile direkt olarak alakalı olduğu gösterilmiştir (Macuch & Tanner, 2000). Ek olarak *C. rectus* erişkinlerde gingivitis oluşumunda rol almakla birlikte başlangıç seviyedeki periodontitis ile ilişkili olan bakteriler arasındadır (Tanner, Maiden, Macuch, Murray, & Kent, 1998).

### ***Eubacterium nodatum (E. nodatum)***

*E. nodatum* son zamanlarda orta ve derin řiddette periodontal ceplerden izole edilen bir periodontopatojendir (A. Haffajee, Teles, & Socransky, 2006; Hill, Ayers, & Kohan, 1987). *E. nodatum*, hareketsiz, asakkarolitik ve anaerobik gram pozitif bir bakteri tūrüdür (Hill ve ark., 1987; Lalla, 2007). Özellikle *P. gingivalis* ve *T. forsythia*'nın ortamda yüksek miktarlarda bulunduđu durumlarda *E. nodatum* miktarının da yükseldiđi bildirilmiřtir (A. Haffajee ve ark., 2006).

### ***Eikenella corrodens (E. corrodens)***

*Eikenella corrodens*, gram negatif, fakültatif anaerop, kapnofilik, asakkarolitik bir mikroorganizmadır. Morfolojik olarak düzgün şekilli küçük basil yapısındadırlar (Müller ve ark., 1997; Suda, Lai, Yang, & Hasegawa, 2002). Bazı alt tūrleri fakültatif anaerop olmasına karşın bazı suşları ise aeroptur. Virulans faktörleri olarak LPS, dış membran proteinleri, adezinleri sayılabilir (Suda ve ark., 2002). *E.corrodens* periodontal hastalıklarla yakından ilişkilidir ve klindamisin, tetrasiklin ve metronidazol gibi periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan bazı antibiyotiklere karşı dirençlidir

(Walker & Karpinia, 2002). *E.corrodens* ayrıca aktif periodontal hastalıkla ve tedaviye yanıt vermeyen inatçı lezyonlarla ilişkili bulunmuştur (Armitage, 1999).

*E.corrodens* oral kavite haricinde gastrointestinal ve ürogenital sistemde de kolonize olabilir ve ağız dışı enfeksiyonlara yol açabilir (Müller ve ark., 1997).

### ***Capnocytophaga Türleri: (Gingivalis/Ochracea/Sputigena)***

*Capnocytophaga* türleri, hareketli, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerop gram negatif koko-basillerdir (Ohishi, Yamamoto, Tomofuji, Tamaki, & Watanabe, 2005). Metabolik aktiviteleri için CO<sub>2</sub>'e gereksinim duyarlar. Oral florada *C. gingivalis/ochracea/sputigena* gibi farklı alt türleri bulunmaktadır (Ohishi ve ark., 2005).

*Capnocytophaga* türleri epitel dokusuna karşı toksik madde ve kollajenaz üretebilirler (Birkedal-Hansen, 1982). Buna ek olarak fibroblast inhibe edici faktörler de salgılayabilirler (Stevens, Sela, Shapira, & Hammond, 1980). Ayrıca immünglobulinleri parçalayarak konak immün yanıtını değiştirirler (Kilian, 1981). Özellikle bağışıklık sistemi fonksiyonları yetersiz hastalarda bakteriyemi ve farklı enfeksiyonlara yol açabilirler (M Ciantar, Spratt, Newman, & Wilson, 2001).

### **Periodontopatojen mikroorganizma tespit etme yöntemleri**

Periodontitisin mikrobiyolojik etiolojisinin incelenmesi için tükürük veya subgingival MDP gibi örnekler incelenebilir. MDP'nin incelenmesi periodontal lezyonlarda bulunan mikroorganizmaların tespit edilebilmesi için daha kesin sonuçlar sağlar. Subgingival MDP örneklerinin toplanması için küret, diş ipi veya paper point



gibi yardımcı araçlar kullanılabilir (Boutaga, Savelkoul, Winkel, & van Winkelhoff, 2007). Elde edilen örneklerde periodontal patojenlerin tespit edilmesi için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR), anaerobik mikrobiyolojik kültür yöntemi, ELISA testi, DNA sondları ve biyokimyasal enzim testleri kullanılabilir (A. J. van Winkelhoff, 2003).

### **PZR Yöntemi**

PZR DNA içerisinde yer alan ve dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzimatik olarak çoğaltmak için uygulanan tepkimeler bütününe verilen isimdir (Zambon & Haraszthy, 1995). İlk kez 1985 yılında tanıtılan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi; çok hassas, türe özgün ve hızlı olması ile diğer tekniklerin önüne geçmiştir (Santos, Sakai, Machado, Schippers, & Greene, 2004). Dr. Kary B. Mullis 1980'li yıllarda yaptığı PZR buluşu ile 1993 yılında kimya alanında Nobel ödülü almıştır. PZR yöntemi bir organizmaya ait normal ya da parçalanmış DNA veya RNA'nın in vitro koşullarda çoğaltılması esasına dayanır (Boutaga, van Winkelhoff, Vandenbroucke-Grauls, & Savelkoul, 2005). PZR reaksiyonu, DNA'nın iki zincirinin yüksek sıcaklık ile birbirinden ayrılması (denatürasyon) sentetik oligo nükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyonu) sonra zincirin uzaması (polimerizasyon) ve bu döngülerin belirli sayıda tekrarlanmasına ile gerçekleşir. Bu üç adım (denatürasyon/hibridizasyon/polimerizasyon) bir PZR döngüsünü oluşturur. Her adım farklı sıcaklıklarda gerçekleşir (Loomer, 2004; Zambon & Haraszthy, 1995).

PZR uygulamalarında en çok Taq DNA polimeraz enzimi kullanılır (A. D. Haffajee, Yaskell, Torresyap, Teles, & Socransky, 2009). DNA sarmalının tek ipliği DNA polimeraz enzimi aracılığıyla şablon olarak kullanılır. Bu enzim reaksiyonda bulunan nükleotidlerin şablona bağlanmasını sağlar. İşlemin yapılabilmesi için enzime

bir başlangıç noktası gereklidir. Başlangıç noktası kendini şablon olarak kullanılan tek DNA ipliğine bağlayabilen bir oligonükleotid tarafından üretilir. Bu oligonükleotide primer denilir (Santos ve ark., 2004). DNA sarmalının her ipliğine uygun primer sağlandığında iki iplik de şablon olarak kullanılabilir. Primerler şablon ipliklere bağlanarak çoğaltılacak DNA parçasını sonlandırır. Yani sentezlenecek DNA bölgesi primerler tarafından belirlenir (Kim, Flynn, Donoff, Wong, & Todd, 2002). Daha sonra diğer aşamalara geçilir.

PZR üç aşamadan oluşur:

- 1- Çift sarmal DNA'nın denatürasyonu
- 2- Primerlerin bağlanması
- 3- Primerlerin uzaması

Denatürasyon aşaması: Bu aşamada çoğaltılması planlanan DNA sarmalı, iplikleri bir arada tutan hidrojen bağlarının sıcaklığın 95-100 °C'a çıkarılması ile koparılır ve iki parçaya ayrılır. Böylece tek sarmal elde edilir. Eğer çoğaltılması istenen nükleotid dizisi DNA değil RNA ise; ilk önce revers transkriptaz enzimi ile DNA kopyası elde edilir. PZR işlemi daha sonra uygulanır (Santos ve ark., 2004).

Primerlerin bağlanması: Bu aşamada minimum 17-19 baz uzunluğunda olması istenen primerler denature haldeki DNA sarmalı üzerindeki kendilerine özgü bölgelere bağlanırlar. Bu işlem için en uygun sıcaklık 40-60 °C'dır. Bir çift olacak şekilde hazırlanan primerlerin uzunluğu arttıkça özgünlüğü artar. Ancak DNA'ya bağlanması da güçleşir. Çiftler halinde ortama eklenen primerler çoğaltılacak DNA'nın her bir

sarmalına 5'→3' yönünde ters yönlerde bağlanırlar. Böylece DNA molekülünün her iki zinciri de sentezlenmiş olur (Santos ve ark., 2004).

Primerlerin uzaması: Bu aşamada ise istenilen DNA parçasının tamamlanması için nükleotidler primerlere bağlanır. Nükleotidlerin primerlere bağlanması için Taq Polimeraz enzimi kullanılır. Bu enzim *Thermus aquaticus* isimli bakteri türünden elde edilir. Uygun sıcaklık 70-75 °C'dır (Santos ve ark., 2004).

Her üç aşama tek bir döngü kabul edilir ve yaklaşık 3-5 dakika sürer. PZR işlemi 20-40 döngüden oluşur. Her döngü sonrası bir önceki döngüdeki DNA'nın 2 katı DNA elde edilir (Santos ve ark., 2004).

Farklı nükleik asit yöntemleri karşılaştırıldığında PZR hassasiyet sınırlarının genişliği açısından en iyi yöntemdir (M. Shaddox ve ark., 2007). Multipleks PZR ve gerçek zamanlı (real-time) PZR olmak üzere iki tipi vardır. Nicel bir yöntem olan real time PZR periodontopatojen mikroorganizmaların tespit edilebilmesi için çok ideal bir yöntemdir. Alınan örneklerde çok sayıda mikroorganizma bulunmasa bile mikroorganizmalar belirlenebilmektedir ve bu yönüyle oldukça hassas bir yöntemdir (Boutaga ve ark., 2007).

PZR yönteminin periodontitisin tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra, işlemin uygulanabilirliğini artırmak için pratik kitler geliştirilmeye başlanmıştır. *Micro-IDent*® testi *micro-IDent*® ve *micro-IDent*®plus olarak iki şekilde piyasada bulunmaktadır. Bu iki test arasındaki fark *micro-IDent*® testinde 5 mikroorganizmanın incelenebilmesine karşın *Micro-IDentPlus*® testinde aynı anda 11 mikroorganizmanın

tanımlanabilmesidir. Bu testin en büyük avantajlarından biri analizler sonucunda örneklerdeki mikroorganizma sayısının semî-kantitatif olarak verilmesidir.

### **Hipofonksiyonun Periodonsiyum Üzerine Etkisi**

Periodontal ligament vasküler ve hücreli içerik açısından yüksek yoğunluğa sahip; diş kökünü alveol kemik duvarına bağlayan karmaşık bir bağ dokusudur (McCulloch, Lekic, & McKee, 2000). Tüm bağ dokular gibi periodontal ligamentin % 70'inin sudan oluşması üstüne gelen okluzal yükleri absorbe edebilmesine imkân verir (Nanci & Bosshardt, 2006). Vücuttaki diğer ligament ve tendon yapılarıyla karşılaştırıldığında sement ve kemik dokusu gibi iki sert dokuyu birbirine bağlama özelliği ile periodontal ligament eşsizdir (McCulloch ve ark., 2000). Diğer ligament ve tendonlarda olduğu gibi periodontal ligament de kan damarları açısından oldukça zengindir (Blaushild, Michaeli, & Steigman, 1992). Periodontal ligamentin ana hücre grubu fibroblastlardır ve kollajen fibrillere paralel seyreden bir konumda bulunmaktadır (Blomlof & Otteskog, 1981). Periodontal ligament fibroblastlarının kollajen sentezi ve fagositozunda rol aldığı bilinmektedir. Periodontal ligamentteki yüksek hızlı turn-over kabiliyetinin fibroblastların fagositozu sonucu oluşan hızlı kollajen degradasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Everts, van der Zee, Creemers, & Beertsen, 1996). Fibroblastlar aynı zamanda ekstrasellüler matriksin sentezinde görev almaktadırlar. Periodontal ligament kollajenlerinin büyük çoğunluğunu Tip I, III ve XII kolajenler oluşturmaktadır (Nanci & Bosshardt, 2006). Periodontal ligament fibroblastlarının gingival fibroblastlarla karşılaştırıldığında daha yüksek alkalen fosfataz ve kollajen üretim kapasitesi ile daha yüksek mineralizasyon

kabiliyetlerine sahip oldukları gösterilmiştir (Nohutcu, McCauley, Koh, & Somerman, 1997; Somerman, Archer, Imm, & Foster, 1988; Somerman ve ark., 1990). Periodontal ligamentte fibroblastlar haricinde mezenşimal hücreler de bulunur ve bu hücreler fibroblast, osteoblast ve sementoblastlara dönüşebilir (Lin, Menicanin, Mrozik, Gronthos, & Bartold, 2008). Ek olarak endotelyal hücreler, malassez epitel artıkları, duyuşal hücreler, osteojenik, osteoklastik hücreler ve sementoblastlar da periodontal ligamentte bulunmaktadır (W. Beertsen, Brekelmans, & Everts, 1978).

Okluzal uyarım periodontal ligamentin yapısal bütünlüğünün korunabilmesi için gerekli bir faktördür (T. Muramoto ve ark., 2000). Zayıf okluzal kuvvetler periodontal dokularda homeostazı bozabilir (Glickman & Smulow, 1965; G. Levy & M. Mailland, 1980). Hipofonksiyonel periodonsiyumda kollajen lifler daha kalın ve düzensizdir, periodontal aralık daralmış, damar çapları küçülmüş, mekanoreseptör yapıları bozulmuş ve alveol kemik morfolojisi ve fizyolojisi değişmiştir (Cohn, 1965; Kaneko ve ark., 2001; G. G. Levy & M. L. Mailland, 1980; T. Muramoto ve ark., 2000; Y. Shimizu ve ark., 2014). Hipofonksiyonun periodontal ligament yapısını bozduğu, fakat okluzal uyarıların aktif hale getirilmesiyle yani normal okluzyonun tekrar sağlanmasıyla bozulan yapının eski sağlıklı formuna ulaşabildiği de daha önce gösterilmiştir (Motokawa ve ark., 2013). Yine bir diğer çalışmada da okluzyonun normal haline döndürülmesi ile birlikte hipofonksiyon ile başlayan vazokonstrüksiyonun okluzal uyarıların aktive edilmesiyle damar geçirgenliğinin normal haline geldiği rapor edilmiştir (Koike, 1996).

Hipofonksiyon, genellikle karşıt diş yokluğunda, open-bite ve/veya tek taraflı çiğneme durumlarında oluşur (Newman ve ark., 2011b). Okluzal uyarımların,

enflamatuvar sürecin bir göstergesi olarak pro-enflamatuvar bir sitokin olan IL-1beta ve fibroblast metabolizmasının bir göstergesi olan bFGF seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (Boonpratham ve ark., 2007). bFGF, bağ doku gelişim ve metabolik faaliyetlerinde yara iyileşmesi ile ilişkili çeşitli hücrelerin proliferasyonunu tetiklemesi ve anjiogenez ve ekstrasellüler matriks oluşumu sağlaması ve mezenşimal hücrelerin fibroblast ve osteoblastlara farklılaşmasını sağlaması açısından oldukça önemlidir (Gospodarowicz, 1990).

Mekanik uyarılar alveol kemiğin devamlılığı için de önem taşımaktadır (Bourrin, Palle, Genty, & Alexandre, 1995). Alveol kemik mekanik stresler ile uyarılan yüksek turn-over kapasitesi sebebiyle özellikle periodontal ligament tarafından iletilen kuvvetlere duyarlıdır (Johnson, 1990; Vignery & Baron, 1980). Okluzal kuvvetlerin yokluğunda osteoklast farklılaşma faktörü, nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) 'nün artışı ile osteoklast sayısı artar (Enokida, Kaneko, Yanagishita, & Soma, 2005; Yasuhiro Shimizu, Hosomichi, Kaneko, Shibutani, & Ono, 2011). Hipofonksiyon periodontal ligament ve alveol kemiğin homeostazı için gerekli olan düzenli uyarıların ortadan kalkmasına neden olarak periodontal ligament dinamiklerini olumsuz etkiler. Literatürdeki tüm bu bilgilerden yola çıkarak hipofonksiyonun sağlıklı gingival sulkus ve patolojik periodontal cep çevresinde mikro çevreyi ve florayı etkileyebileceği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak bu araştırmanın hipotezi aşağıdaki şekilde kurulmuştur:

### **Hipotez**

Bu çalışmanın hipotezi hipofonksiyona bağlı periodontal ligament atrofisinin sağlıklı ve periodontitisli diş çevrelerinde bakterilerin yaşadığı mikro çevreyi

değiştirebileceği ve dişeti oluğundaki bakteri popülasyonunu etkileyebileceği yönünde kurulmuştur.

### **Amaç**

Bu çalışmanın amacı, hipofonksiyonun sağlıklı ve periodontal hastalıklı dişlerde subgingival alanda MDP içerik ve miktarını etkileyip etkilemediğinin araştırılmasıdır.

Ayrıca bu araştırma ile

- Hipofonksiyonun sağlıklı bireylerde dental plaktaki bakteri çeşitlilik ve miktarını etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi,
- Hipofonksiyonlu dişlerde orta şiddette kronik periodontitis lezyonlarındaki bakteri türlerinin normal fonksiyonlu dişlere oranla seviyelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu sayede ilgili dişlerin prognozu daha iyi anlaşılacak ve çalışma sonuçlarına göre hipofonksiyonlu dişlerin tedavi gereksinimleri belirlenebilecektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma 30 periodontal olarak sağlıklı birey ve 30 kronik periodontitis hastasında subgingival dental plak örneklerinin PZR ile araştırıldığı pilot bir klinik araştırmadır.

### **Hasta Seçim Kriterleri**

Bu araştırmaya Mart 2016- Haziran 2016 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalına muayene ve tedavi amacıyla başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olan hastalar dâhil edilmiştir. Tüm hastalara yapılacak işlemler detaylı bir şekilde yazılı ve sözlü olarak bildirilmiş, hastaların onayı yazılı ve sözlü olarak alınmış ve aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

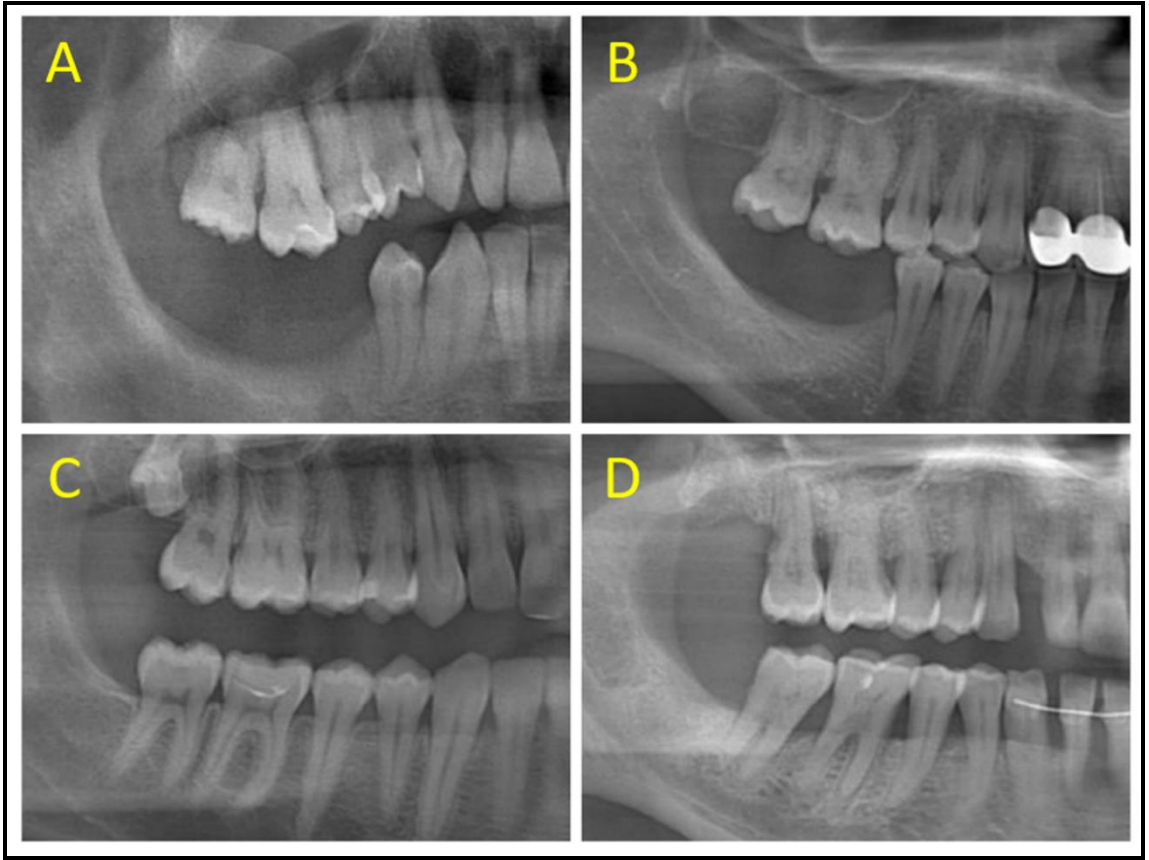
### **Dâhil edilme kriterleri:**

Bu araştırmaya; 25-60 yaş arası, sistemik hastalığı olmayan, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş, son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış, sigara kullanmayan (daha önce hiç kullanmamış), brüksizmi olmayan, bayanlar için; hamilelik ve emzirme veya menopoz gibi hormonal durumları olmayan, sağlıklı bireyler ve kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalar dâhil edilmiştir. Hipofonksiyonel dişler için ise son 2 yıldır hareketli veya sabit protez kullanmayan hastalarda karşıt dişi bulunmayan dişler dâhil edilmiştir. Her hastadan bir diş araştırma için seçilmiştir. Araştırma için seçilen dişlerde; kron-köprü protezi ve çürük olmamasına dikkat edilmiştir. Bu kriterleri sağlamayan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir.



Bu çalışmaya her bir çalışma grubunda 15 hasta olacak şekilde 22 erkek, 38 kadın toplam 60 hasta dâhil edilmiştir.

1. Hipofonksiyonel sağlıklı (Grup 1, n=15, 6 erkek, 9 kadın),
2. Hipofonksiyonel periodontitisli (Grup 2, n=15, 4 erkek, 11 kadın),
3. Normal fonksiyon sağlıklı (Grup 3, n=15, 6 erkek, 9 kadın) ve
4. Normal fonksiyon periodontitisli (Grup 4, n=15, 6 erkek, 9 kadın).



Şekil 3.1.: Çalışmaya katılan bireylerin temsili radyografları

A: Hipofonksiyonel sağlıklı, B: Hipofonksiyonel periodontitisli, C: Normal fonksiyon sağlıklı, D: Normal fonksiyon periodontitisli grupları temsil eden radyograf örnekleri görülmektedir.

### **Kronik peridontitis teşhis kriterleri**

Tüm klinik periodontal indeksler ve radyograflar toplanıp ölçümlerin yapılmasından sonra hastalar periodontal hastalık mevcudiyeti ve tipleri açısından değerlendirilmiştir. Kronik periodontitis teşhisi 1999 Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması için düzenlenen Uluslararası Dünya Çalıştay'ında tanımlanan klinik ve radyografik kriterlere dayanarak konulmuştur (Armitage, 1999). Kronik periodontitis tanısı konan bireylerde sondlanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) miktarları periapikal radyograflarla desteklenmiştir. Periodontitisli dişlerden toplanacak örnekler için klinik ataçman kaybı 5-6 mm olan dişler tercih edilmiştir.

Sağlıklı bireylerin seçiminde ise hastaların SCD < 3 mm olmasına, plak ve gingival indeks değerlerinin 0 ya da 1 olmasına özen gösterilmiştir.

### **Klinik periodontal değerlendirmeler:**

Ağız aynası ve 0,5 mm çaplı periodontal sond (Hu-Friedy Periodontal Sond #, Hu-Friedy, Chicago, IL) yardımı ile çalışmaya dâhil edilen dişlerde periodontal ceplerden KAS ölçümleri yapılmıştır. KAS ölçümleri mine-sement sınırından cep tabanına olan mesafenin ölçülmesi ile belirlenmiştir. PI, GI, KAS (mm) olmak üzere veriler toplanmış ve kaydedilmiştir.



Şekil 3.2.: Periodontal sond (Hu-Friedy Periodontal Sond #, Hu-Friedy, Chicago, IL)

### **Plak indeksi (PI):**

Hastaların mevcut dişlerinin hepsinden toplamda 6 bölge olmak üzere, MDP miktarı değerlendirilerek 0 ile 3 arasında skorlama yapılmıştır. Silness ve Loe tarafından tanımlanan PI skorları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır;

- 0: Plak yok
- 1: Serbest dişeti kenarı ve ona komşu olan alanda film şeklinde plak bulunmaktadır. Plak diş yüzeyine sondun sürtülmesi veya boyayıcı solüsyon uygulanarak görülebilmektedir.
- 2: Dişeti cebinde yumuşak plak birikimi vardır. Plak çıplak gözle görülebilmektedir.
- 3: Dişeti cebinde ve/veya diş yüzeyinde aşırı plak birikimi bulunmaktadır (Silness & Loe, 1964).

### **Gingival indeks (GI):**

Hastaların mevcut dişlerinin hepsinden toplamda 6 bölge olmak üzere enflamasyon miktarı, ödem, dişetinde sondlama ile veya spontan kanama, renk değişimi, ülserasyon

gibi değişkenler değerlendirilerek 0 ile 3 arasında skorlama yapılmıştır. Loe ve Silness tarafından tanımlanan GI aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır;

- 0: Normal gingiva
- 1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği, ödem ve dişetinde kanama yok
- 2: Orta derecede enflamasyon, kızarıklık, ödem ve sondlamada kanama
- 3: şiddetli enflamasyon, belirgin kızarıklık, ödem, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim var (Loe & Silness, 1963).

### **Klinik ataçman seviyesi**

Hastaların çalışmaya dâhil edilen dişlerinin ilgili ceplerinden periodontal sond dişin uzun aksına paralel olacak şekilde sondun kendi ağırlığından fazla bir kuvvet uygulanmaksızın dişeti cebine yerleştirilerek cep tabanından mine-sement sınırına kadar olan mesafe ölçölerek kaydedilmiştir.

### **Subgingival mikrobiyal dental plak örneklerinin alınması:**

Subgingival dental plak örneklerinde *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *E. corrodens* ve *C. gingivalis/ochracea/sputigena* mikroorganizmaların tespit edilmesi amacı ile yapılmıştır.

### **Mikrobiyolojik örneklerin elde edilmesi:**

Bu çalışmada hipofonksiyonun subgingival mikro flora üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla subgingival MDP örnekleri alındı. Örnek bölgesi olarak kronik periodontitis teşhisi konulmuş hastalarda KAS 5-6 mm olan periodontal cep bölgesi seçildi. Öncelikle supragingival plak periodontal küretler yardımıyla uzaklaştırıldı, sonra *Micro-IDent Plus®* (*Micro-IDent Plus®*Hain Life Science, Nehren, Almanya.) test kutusunun içerisinde mevcut olan steril 50 numara paperpointler (*Micro-IDent Plus®* Hain Life Science, Nehren, Almanya.) periodontal cebin içine yerleştirilip direnç hissedilene kadar ilerletildi. Paperpointler daha önce literatürde tavsiye edildiği üzere 20 saniye boyunca periodontal cep içinde bekletildikten sonra uzaklaştırıldı (A. D. Haffajee ve ark., 2009; Hartroth, Seyfahrt, & Conrads, 1999). Her bireyde belirlenmiş olan periodontal cepten 5 adet paper point ile örnek alındı. Alınan örnekler analizi yapacak laboratuvarın tavsiye ettiği şekilde; toplam örnek sayısına ulaşılan kadar - 20° C 'da bekletildi. Her bireye ait örnekler, bir arada tek bir eppendorf tüpüne (*Micro-IDent Plus®*Hain Life Science, Nehren, Almanya.) yerleştirilerek analiz yapılmak üzere laboratuvara gönderildi.



Şekil 3.3.: Micro-Ident Plus® örnek toplama malzemeleri

### **Mikrobiyal değerlendirme**

Mikrobiyal değerlendirmeler Hain Life Science firmasının Nehren, Almanya'daki laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### **İstatistiksel analiz**

Çalışmanın verileri SPSS istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile belirlendi. Gruplar arası yaş ve sondlanabilir cep derinliği gibi demografik verilerin değerlendirilmesinde Oneway ANOVA ve Tukey testleri kullanıldı. Plak indeksi ve gingival indeks verilerinin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Patojen miktarlarının istatistiksel analizi için ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığının değerlendirmesinde %95 güven aralığı ve 0,05 anlamlılık seviyesi baz alındı.

## BULGULAR

Araştırmaya katılan tüm katılımcılardan başarılı bir şekilde ölçümler tamamlanmış ve örnekler alınmıştır. Çalışma verilerinin istatistiksel analiz sonuçları aşağıda sunulmuştur. Çalışmanın demografik verileri ve klinik ölçüm sonuçları tablo 1’de verilmiştir.

Grup 1’e dâhil edilen hastaların yaş ortalaması  $33,40 \pm 5,99$ , grup 2’ye dâhil edilen hastaların yaş ortalaması  $40,60 \pm 5,34$ , grup 3’e dâhil edilen hastaların yaş ortalaması  $30,60 \pm 2,97$ , grup 4’e dâhil edilen hastaların yaş ortalaması ise  $37,56 \pm 5,34$  bulunmuştur. Periodontitisli ve sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Grup 1’deki bireylerin yaş aralığı 27-46, grup 2’deki hastaların yaş aralığı 27-46, grup 3’deki bireylerin yaş aralığı 27-38 ve grup 4’deki hastaların yaş aralığı 31-50 olarak tespit edilmiştir.


Gruplar arası plak indeksleri ve gingival indeksler değerlendirildiğinde; sağlıklı bireylerin bulunduğu gruplar (grup 1 ve grup 3) arasında istatistiksel fark görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Periodontitisli hastaların bulunduğu gruplarda da (grup 2, grup 4) aynı şekilde istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).


Klinik ataçman seviyelerine bakıldığında grup 1 ile grup 2 ve 4 arasında farklılık vardır ( $p < 0,05$ ). Grup 2 ile 3 arasında ve grup 3 ile 4 arasında da anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ancak periodontitisli ve sağlıklı gruplarda grup içi karşılaştırmalarda (1-3; 2-4) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ).



On bir adet periodontopatojen mikroorganizma sırayla: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *E. corrodens*, *C. gingivalis/ochracea/sputigena* olmak üzere her hastada Micro-IDentPlus® testi ile ayrı ayrı incelenmiştir (tablo 2). Laboratuvarın göndermiş olduğu sonuç sayfasındaki bakteri sayıları standart alınarak gruplar arası değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuç sayfasının bir örneği aşağıda sunulmuştur.







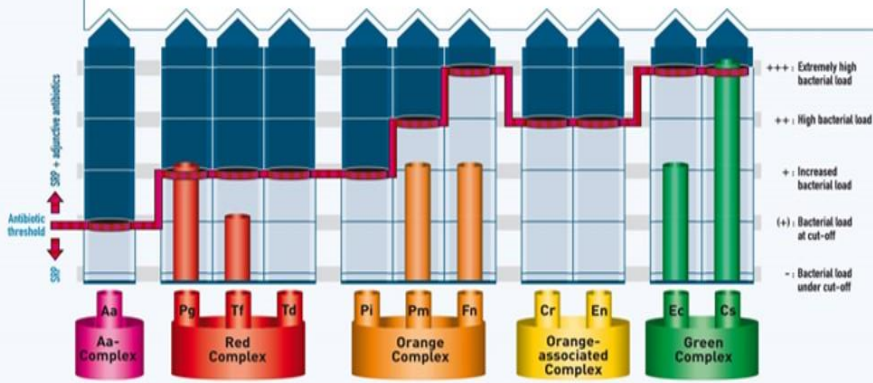
**Result report micro-Ident® plus**  
DNA test for periodontopathogenic marker bacteria

Hain Lifescience GmbH | Postfach 63 | D-72147 Nehren | Germany  
**biomina Ltd.**  
 Deryadil 102/5  
 34365 Tesvikiye/Istanbul  
 TR

Name of patient	Patienten-Nr. 1
Date of birth	
Sample   Sampling Date	Multi-site sample
Analysis	Initial analysis
Number of analysis	A00726941
Date of analysis	23.06.2016
Tooth / Teeth	Not specified
Maximum pocket depth	Not specified

**Result**

Microbiological analysis for patient Patienten-Nr. 1 resulted in a bacterial concentration requiring treatment due to the following complexes: Red Complex (Pg), Green Complex (Cs). Depending on the clinical findings this requires, in addition to mechanical treatment (SRP), an adjunctive antibiotic administration (scenario 7, Winkelhoff cocktail of amoxicillin (3 x 500 mg/day) & metronidazole (3 x 400 mg/day), 7 days). For evaluating therapy success a control analysis is recommended approx. 8 weeks after cessation of antibiotic intake.



**Explanation of pathogen concentrations**

- = <math>10^4</math> [Exception Aa: <math>10^3</math>]  
 (+) = <math>10^4</math> [Exception Aa: <math>10^3</math>]  
 + = <math>10^5</math> [Exception Aa: <math>10^4</math>]  
 ++ = <math>10^6</math> [Exception Aa: <math>10^5</math>]  
 +++ = <math>\geq 10^6</math> [Exception Aa: <math>\geq 10^5</math>]

**Abbreviations of bacteria names**

Aa = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*    Fn = *Fusobacterium nucleatum/periodonticum*  
 Pg = *Porphyromonas gingivalis*                      Cr = *Campylobacter rectus*  
 Tf = *Tannerella forsythia*                              En = *Eubacterium nodatum*  
 Td = *Treponema denticola*                            Ec = *Eikenella corrodens*  
 Pi = *Prevotella intermedia*                            Cs = *Capnocytophaga spec. [gingivalis, ochracea, sputigena]*  
 Pm = *Peptostreptococcus micros*

<b>Smoking</b>	Not specified. If your patient is smoker this risk factor should be considered in the individual therapy plan. In this case a genetic risk determination with the GenoType® IL-1 assay is recommended.
<b>Antibiotic allergies</b>	No statement concerning potential antibiotic hypersensitivities on the order form. Please note that the clarification of potential antibiotic hypersensitivities is mandatory prior to any antibiotic intake.
<b>Additional comments</b>	No statement on the order form.

Sample analyzed in the Hain Lifescience laboratory. Results approved by laboratory director Dr. Jan Bartel.

**Important:** The selection of therapy must take into account: 1) Periodontal status, 2) Patient's medical status and 3) Possible adverse patient reactions to antibiotics. The treating dentist is responsible for deciding on the use and choice of antibiotic therapy, and Hain Lifescience will not be liable for any direct, indirect, consequential, special, exemplary, or other damages arising from treating Dentist's negligence. High risk patients should be consulted with a periodontist.

Hain Lifescience GmbH | Hardwiesenstr. 1 | 72142 Nehren | Germany | Phone: +49 74 73 94 51 -0 | Fax: -99 | [www.hain-lifescience.de](http://www.hain-lifescience.de)

© 2014 Hain Lifescience GmbH | 72147 Nehren, Germany | [www.hain-lifescience.de](http://www.hain-lifescience.de)

Şekil 4.1.: PZR analizinin sonuç sayfası örneği; Hain Life Science, Nehren, Almanya.

GRUPLAR	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Yaş	33,40±5,99	40,60±5,34 <sup>a</sup>	30,60±2,97 <sup>b</sup>	37,56±5,34 <sup>c</sup>
Plak indeksi	0,53±0,51	2,53±0,51 <sup>a</sup>	0,46±0,51 <sup>b</sup>	2,50±0,51 <sup>a, c</sup>
Gingival indeks	0,66±0,48	2,66±0,48 <sup>a</sup>	0,46±0,51 <sup>b</sup>	2,68±0,47 <sup>a, c</sup>
Klinik ataçman seviyesi	2,26±0,59	5,33±0,61 <sup>a</sup>	2,26±0,79 <sup>b</sup>	5,12±0,61 <sup>a, c</sup>

Tablo 4.1.: Çalışma gruplarında demografik veriler ve klinik ölçümler

<sup>a</sup>p<0,05 grup 1'den farklılığı ifade etmektedir. <sup>b</sup>p<0,05 grup 2'den farklılığı ifade etmektedir.

<sup>c</sup>p<0,05 grup 3'ten farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar	A. actinomycete mcomifans	P.gingivalis	T.forsythia	T. denticola	P. intermedia	P.micros	F. nucleatum	C. rectus	E. nodatum	E.corrodens	Capnocytop haga türleri
Grup 1 x10 <sup>4</sup> Ort.± Std. Median	7,05±1,74 0,05	8,10±17,10 1,00	15,56±21,57 5,00	2,16±2,08 1,00	7,80±17,20 0,50	6,00±12,36 5,00	17,00±20,05 5,00	1,70±1,71 1,00	0,63±0,22 0,50	3,93±1,83 5,00	65,00±122,25 50,00
Grup 2 x10 <sup>4</sup> Ort.± Std. Median	10,05±20,67 0,05	25,40±23,86 <sup>a</sup> 5,00	44,00±15,83 <sup>a</sup> 50,00	10,43±16,13 <sup>a</sup> 5,00	4,50±12,68 0,50	17,00±20,59 <sup>a</sup> 5,00	25,73±23,51 5,00	45,86±127,08 <sup>a</sup> 5,00	15,03±21,90 <sup>a</sup> 5,00	7,20±11,95 5,00	97,70±164,62 50,00
Grup 3 x10 <sup>4</sup> Ort.± Std. Median	7,11±17,45 0,10	3,83±12,77 <sup>a,b</sup> 0,50	46,10±127,00 <sup>a,b</sup> 5,00	8,73±16,87 <sup>a</sup> 1,00	7,53±17,27 0,50	6,03±12,34 <sup>a,b</sup> 5,00	20,00±21,95 5,00	8,43±16,98 <sup>a,b</sup> 1,00	4,20±12,72 <sup>a,b</sup> 0,50	7,13±11,99 5,00	91,70±167,22 50,00
Grup 4 x10 <sup>4</sup> Ort.± Std. Median	9,75±20,00 0,05	29,46±24,09 <sup>a,b,c</sup> 50,00	97,56±158,16 <sup>a,b,c</sup> 50,00	7,28±11,48 <sup>a</sup> 5,00	69,50±168,86 0,75	80,18±165,28 <sup>a,b,c</sup> 5,00	30,31±23,05 50,00	80,68±165,03 <sup>a,b,c</sup> 5,00	29,75±23,75 <sup>a,b,c</sup> 50,00	19,06±21,54 <sup>a,b,c</sup> 5,00	92,18±160,55 50,00

Tablo 4.2.: Gruplarda bakteri sayı ortalama, standart sapma ve medianları

<sup>a</sup>p<0,05 grup 1'den farklılığı ifade etmektedir. <sup>b</sup>p<0,05 grup 2'den farklılığı ifade etmektedir. <sup>c</sup>p<0,05 grup 3'ten farklılığı ifade etmektedir.

*Porphyromonas gingivalis* miktarları değerlendirildiğinde grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılık, grup 3 de grup 4'den anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,05).

*Tannerella forsythia* sayıları karşılaştırıldığında grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir (p<0,05). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılık ve grup 3 de grup 4'den anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,05).

*Peptostreptococcus micros* miktarları değerlendirildiğinde grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılık ve grup 3 ise grup 4'den anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

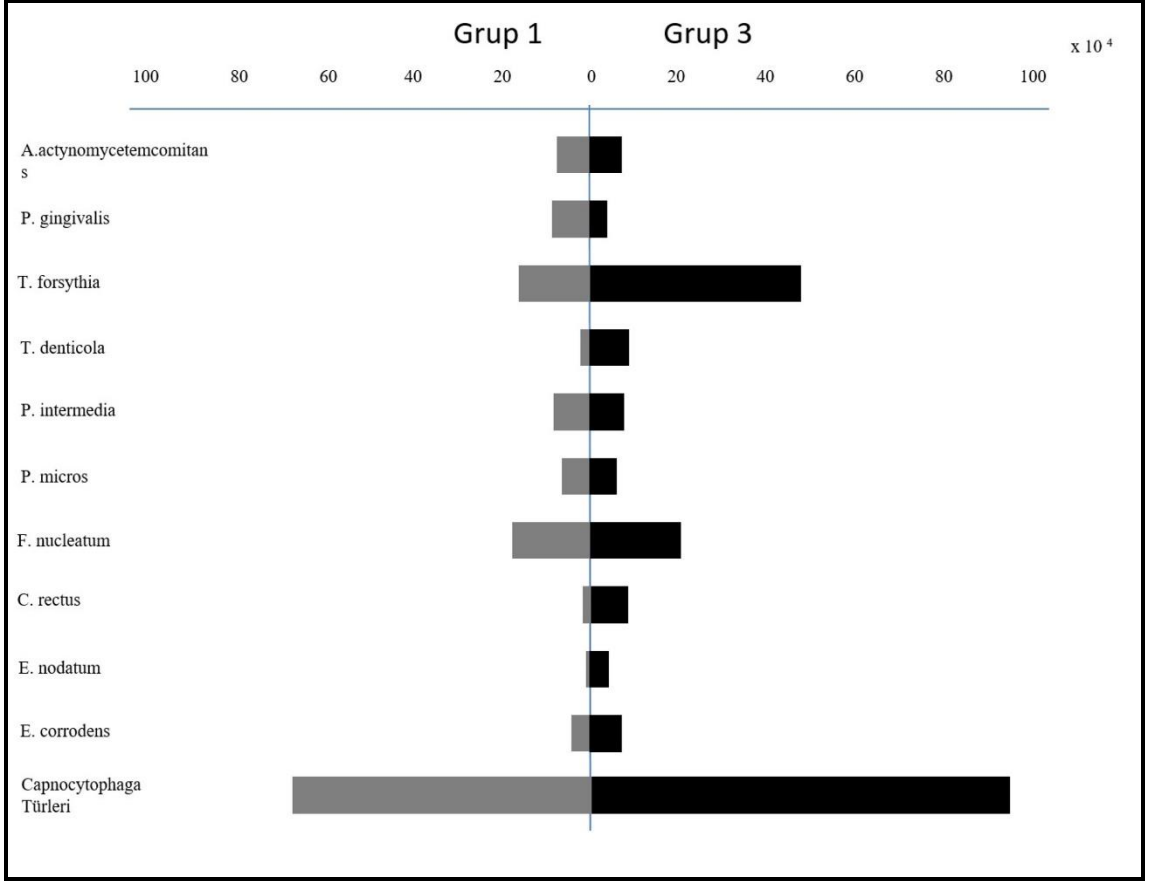
*Eubacterium nodatum* sayıları karşılaştırıldığında grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ( $p<0,05$ ). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Ek olarak grup 3 de grup 4'den anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ).

*Treponema denticola* miktarları karşılaştırıldığında sadece grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ).

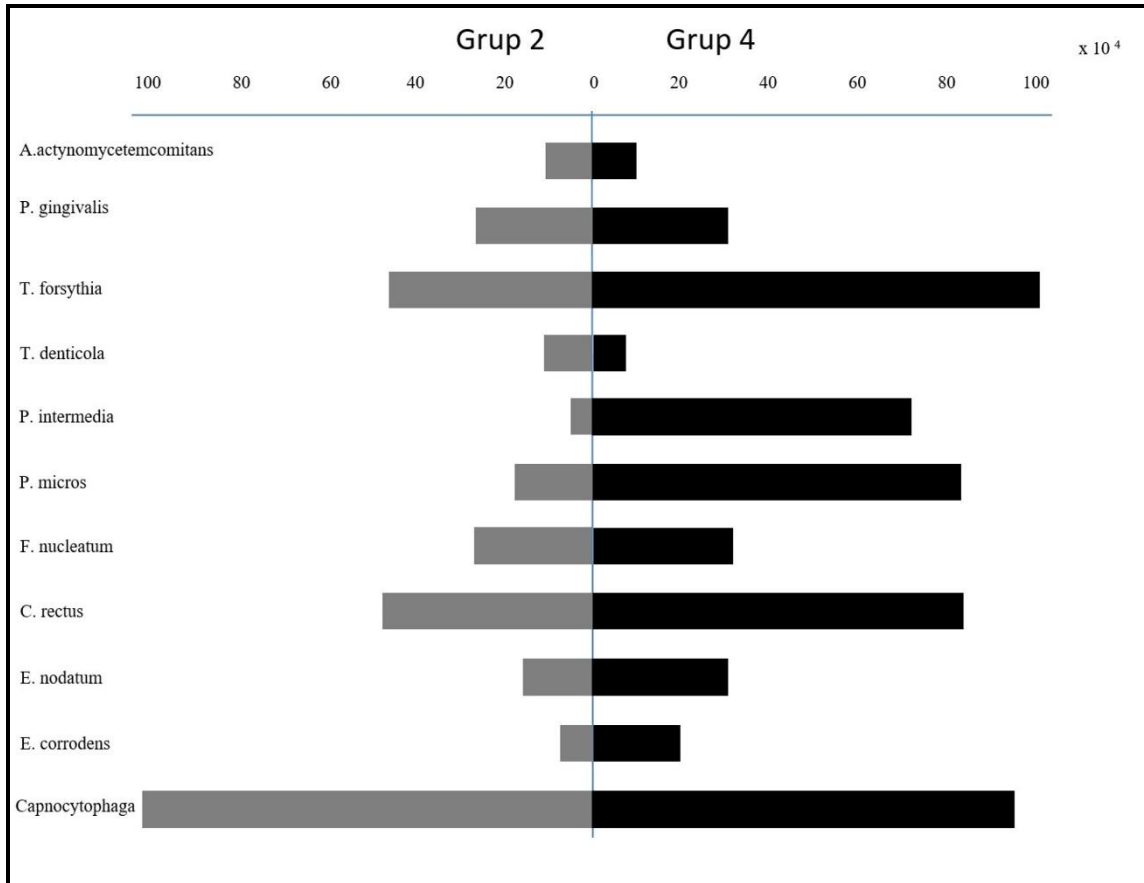
*Eikenella corrodens* sayıları değerlendirildiğinde grup 1 ile grup 4 arasında; grup 2 ile grup 4 arasında; grup 3 ile de grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark söz konusudur ( $p<0,05$ ).

*Campylobacter rectus* miktarları değerlendirildiğinde grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Grup 3 ise grup 4'den anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ).

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* türleri, *Prevotella intermedia* ve *Fusobacterium nucleatum* sayıları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.2.: Grup 1 ve Grup 3'teki bakteri sayıları



Şekil 4.3.: Grup 2 ve Grup 4'teki bakteri sayıları

## TARTIŞMA

Periodontal ligament diş ve kemik dokuları arasında bulunan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Temel hücresel bileşeni fibroblastlardır ve büyük oranda kollajen liflerden oluşmaktadır. Normal fonksiyon gören dişlerde diş üzerine gelen kuvvet ilk olarak periodontal ligamentin horizontal liflerine ve sonrasında apikale kadar sırasıyla diğer liflere iletilir. Bir dişin fonksiyonda olması yani okluzyonda olması, dişin karşıt dental arktaki dişlerle temas etmesiyle birlikte diş üzerine gelen kuvvetlerin periodontal ligament ve alveol kemiğe iletilmesini gerektirir. Dişlerin normal fonksiyon görmesi durumunda her çiğneme olayında periodontal ligament dokusu yaklaşık olarak 300 N kuvvete maruz kalmaktadır. Diş ve periodontal ligamente düzenli olarak uygulanan bu kuvvet periodontal ligament homeostazı için gereklidir (Hagberg, 1987).

Hipofonksiyon dişin karşıt dental arktaki dişlerle temas etmemesi durumudur. Böyle bir durumda diş çiğneme kuvvetlerinin etkisinden yoksun kalır. Okluzal uyaranların yeterli olmaması periodonsiyumda homeostazın bozulmasına ve özelleşmiş bir bağ dokusu olan periodontal ligament dokusunda atrofiye ve fibroblast hücrelerinin fonksiyonlarında azalmaya sebep olabilir. Periodontal ligament fibroblastları periodontal sağlığın sürdürülmesinde büyük önem taşıyan hücrelerdir. Bu hücrelerin fonksiyonlarının azalması periodontopatojen bakterilere karşı konak yanıtının



azalmasına ve dolayısıyla bireylerin periodontal hastalığa yatkınlığının artmasına yol açabilir.

Bu çalışmada hipofonksiyonun subgingival alandaki mikro florayı etkileyerek dental plak örneklerindeki periodontopatojen bakteri miktarını etkileyip etkilemediği PZR yöntemini kullanan *Micro-IDentPlus*® (*Micro-IDent Plus*®Hain Life Science, Nehren, Almanya.) kiti ile araştırılmıştır. Ve sonuç olarak hipofonksiyonda olan dişlerde en önemli periodontopatojenlerden olan *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* ile yine periodontal sağlığın bozulmasında rol olan *P. micros*, *E. nodatum*, *Capnocytophaga* türleri ve *E. corrodens* miktarlarının eşdeğer kontrollere oranla önemli düzeyde değiştiği bulunmuştur.

Periodontal sağlık dental plakta bulunan patojenik bakteriler ve bu bakterilere karşı konağın oluşturduğu savunma yanıtı arasındaki denge ile elde edilir. Periodontitis bakteri atağına karşı konağın yanıtının yetersiz kalmasıyla oluşur ve ilerler. Bakterilere karşı verilen konak yanıtının iki ana komponenti vardır. Bunlar; dişi çevreleyen dişeti dokusu ve diş ile kemiği birbirine bağlayan periodontal ligament dokusudur (Bascones-Martínez ve ark., 2009). Periodontal ligamentte oluşacak bir atrofi periodontal ligament kaynaklı konak yanıtının azalmasına ve dolayısıyla periodontitisin daha hızlı oluşup ilerlemesine neden olabilir.

Hipofonksiyonun periodontal ligament dokusu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hipofonksiyonun periodontal ligament dokusunda atrofiye ve periodontal ligament aralığında daralmayla birlikte interradiküler septumun alt kısımlarında osteoporoz benzeri değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir (G. G. Levy & M. L. Mailland, 1980). Benzer şekilde Shimizu ve arkadaşları, ratlarda mandibuler molar

dişlerde hipofonksiyonun periodontal ligament aralığında önemli ölçüde bir azalmaya neden olduğunu bulmuştur (Y. Shimizu ve ark., 2014). Pihlstrom ve arkadaşlarının maymunlarda yaptıkları bir diğer çalışmada yine benzer şekilde hipofonksiyonel dişlerde periodontal ligament aralığında daralma ve periodontal liflerin diziliminde düzensizlik olduğu görülmüştür (Pihlstrom & Ramfjord, 1971). Bu bulgular hipofonksiyonun periodontal ligamentte morfolojik ve fizyolojik değişikliklere neden olduğunu desteklemektedir.

Biyokimyasal olarak incelendiğinde hipofonksiyonun periodontal ligament fizyolojisini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bu duruma, hipofonksiyonlu dişlerde bFGF, VEGF ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar örnek olarak verilebilir (Boonpratham ve ark., 2007; Termsuknirandorn, Hosomichi, & Soma, 2008; Usumi-Fujita ve ark., 2012). Büyüme faktörlerine ek olarak IL-1 $\beta$  seviyelerinin de arttığı çalışmalarca gösterilmiştir (Boonpratham ve ark., 2007). Bu büyüme faktörleri ve sitokinlerin seviyelerindeki farklılıklar hipofonksiyon durumunda periodontal ligament dokusundaki atrofik değişiklikleri işaret etmektedir. Ayrıca Kaneko ve arkadaşları, araştırmalarında periodontal ligament fibroblast hücrelerinin aktivitelerinin hipofonksiyonda olumsuz etkilendiğini göstermiştir (Kaneko ve ark., 2001). Beertsen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise hipofonksiyon varlığında fibroblastların kollajen fagositoz fonksiyonlarının arttığı bulunmuştur (W Beertsen, 1987). Watarai ve arkadaşları ise ratlarda yaptıkları çalışmada hipofonksiyon varlığında iNOS (İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz) ve eNOS (Endotelial Nitrik Oksit Sentaz) üretiminin azaldığını bildirmişlerdir (Watarai, Warita, & Soma, 2004). Hipofonksiyon, kollajen içeriğinin yanı sıra periodontal ligamentte enzim aktivitelerini de azaltmaktadır.

Literatürde hipofonksiyonun periodontal ligamentte neden olduğu değişiklikleri araştıran çalışmalar deneysel hayvan çalışmalarından oluşmaktadır (Boonpratham ve ark., 2007; Termsuknirandorn ve ark., 2008; Usumi-Fujita ve ark., 2012) (W Beertsen, 1987; Watarai ve ark., 2004). Araştırmamız insanlarda hipofonksiyonda olan dişlerde dental plak içeriğinin araştırılması açısından literatürde gerçekleştirilen ilk çalışmadır. Çalışmamızda hipofonksiyonun subgingival dental plak içeriğine etkisi reverse hibridizasyon tekniği kullanan özel bir PZR kiti olan *micro-IDentPlus®* kiti ile araştırılmıştır.

Çalışmamızda subgingival dental plak örneklerinde *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *E. nodatum*, *E. corrodens* ve *C. gingivalis/ochracea/sputigena* olmak üzere 11 farklı bakteri türü araştırılmıştır. Bu bakterilerden *A. actinomycetemcomitans* agresif periodontitis gelişmesi ile yakın ilişkide olup sulkusta bakteri varlığı agresif periodontitisin bir göstergesi sayılmaktadır (Duncan, 2003; Ezzo & Cutler, 2003; Slots, Reynolds, & Genco, 1980). Ancak kronik periodontitisli bireylerin subgingival plak örneklerinde de *A. actinomycetemcomitans* bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Boutaga ve ark., 2005; Ezzo & Cutler, 2003; Riggio, Lennon, & Roy, 1998). Bulgularımız *A. actinomycetemcomitans* miktarı açısından çalışma gruplarında anlamlı farklılık olmadığını gösterdi. Çalışmamıza katılan hiçbir hastada agresif periodontitis hikayesi ve bulgusu bulunmamaktaydı. Bu açıdan gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmaması bulunması beklenen bir sonuçtu.

Varlığı doğrudan yıkım ile ilişkili olan bir bakteri olarak *P.gingivalis* kronik periodontitis gelişmesi açısından oldukça önemlidir. Varlığı ve hastalık şiddeti

doğrudan orantılıdır ve ortamdan uzaklaşması periodontal lezyonlarda iyileşme sağlamaktadır (Ezzo & Cutler, 2003; Slots & Ting, 1999) .Araştırmamızda hipofonksiyonlu sağlıklı ve periodontitisli dişlerde *P.gingivalis* miktarının eşdeğer kontrollere oranla anlamlı düzeyde değiştiği bulundu. *P.gingivalis* miktarının yıkım ile ilişkisi dikkate alındığında hipofonksiyon ile miktarının artması doku yıkımının bir işareti olarak yorumlanabilir. Ayrıca, hipofonksiyonlu sağlıklı dişlerde *P.gingivalis* miktarının artması hipofonksiyonun periodontitis gelişimi açısından bir risk oluşturduğu anlamına gelebilir. Ancak araştırmamızda hipofonksiyonlu periodontitisli dişlerde *P.gingivalis* miktarının azaldığı bulundu. Bu azalma, atrofik periodontal ligamentte metabolik faaliyetlerin azalmasına bağlı olarak bakteriler için gerekli olan substrat miktarının azalmasına bağlı olabilir.

Periodontal patojen bakterilerin en önemlilerinden olan *T. denticola*'nın kronik periodontitisli bireylerdeki varlığı daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir (Ezzo & Cutler, 2003) (A. Haffajee ve ark., 2006). Çalışmamızda hipofonksiyonlu sağlıklı bireylerin bulunduğu grupla diğer gruplar arasında *T. denticola* varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Bu farklılık hipofonksiyonda *T. denticola* seviyelerinin azaldığı yönündedir. *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *T. denticola* ile birlikte periodontal hastalık gelişimi açısından en yüksek patojeniteye sahip olan kırmızı kompleks bakterilerinden biridir (Socransky ve ark., 1998). Kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre çok daha yüksek miktarlarda görüldüğü bildirilmiştir (Eick & Pfister, 2002; Jervøe-Storm ve ark., 2005; Mineoka ve ark., 2008; Sanz, Lau, Herrera, Morillo, & Silva, 2004). Bizim araştırmamızda *T. forsythia* miktarlarının hipofonksiyonlu gruplarda, normal fonksiyonlu gruplardaki eşdeğerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. Araştırmamızda incelenen tüm kırmızı kompleks bakterilerinde

hipofonksiyonlu gruplarda bir azalma gözlenmiştir. Kırmızı kompleks bakterileri haricinde turuncu komplekse ait bir bakteri olan *P. micros* seviyelerinde de anlamlı azalmalar gözlenmiştir.

*Peptostreptokoklar* doğal oral floranın önemli bir üyesidir (S. S. Socransky & A. D. Haffajee, 2002). Haffajee ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada periodontal olarak sağlıklı bireylerde *P. micros* miktarı kronik periodontitisli bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (A. Haffajee ve ark., 2006). Buna karşılık olarak *P. micros*'un periodontitisli bireylerde daha yüksek miktarlarda görüldüğünü söyleyen çalışmalar da literatürde mevcuttur (Boutaga ve ark., 2005; A. Van Winkelhoff ve ark., 2002). Çalışmamızda *P. micros* miktarları sağlıklı gruplarda periodontitisli gruplara göre daha düşük bulunmuş, hipofonksiyonel gruplarda da normal fonksiyonlu eşdeğer kontrollere göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Hipofonksiyon varlığında *P. micros* miktarı azalmıştır. *P. micros*'un hastalıkla ilişkili olduğu dikkate alınır, hipofonksiyonda miktarının azalması periodonsiyumda hastalık benzeri değişikliklerin meydana geldiği anlamına gelebilir.

*Eubacterium nodatum* orta şiddetli kronik periodontitisle ilişkili olduğu bilinen bir diğer periodontopatojendir (Hill ve ark., 1987). *E. nodatum*'un kronik periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre çok daha yüksek miktarlarda bulunduğu bilinmektedir (Booth, Downes, Van den Berg, & Wade, 2004; WEC Moore & Moore, 1994). Çalışmamızda da literatürü destekler nitelikte sağlıklı gruplar ile periodontitisli gruplar arasında fark bulundu. Ek olarak hipofonksiyonlu gruplar ile normal fonksiyona sahip gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

Hipofonksiyonun *E. nodatum* miktarlarında da hem sağlıklı hem periodontitisli dişlerde anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı bulundu.

Direkt olarak bir turuncu kompleks bakterisi olmasa da turuncu kompleksle ilişkilendirilen bir sarı kompleks bakterisi olan *C.rectus* 'un da, hipofonksiyonda miktarı azalan bakteriler arasında olduğu gözlemlendi. *C. Rectus* 'un özellikle aktif yıkım varlığında yüksek miktarlarda görüldüğü bilinmektedir (T. Rams ve ark., 1993). Daha önce bu patojenle ilgili yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerin subgingival plak örneklerinde varlığı gösterilmiştir (WEC Moore & Moore, 1994; A. Van Winkelhoff ve ark., 2002). Ancak bu bakterinin sağlıklı bireylerde de var olduğunu ve kronik periodontitisli bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da vardır (A. Haffajee ve ark., 2006; A. Van Winkelhoff ve ark., 2002). Literatürde *C. rectus* ve *P. micros* için bulunan sonuçlar çelişkili olmakla birlikte direkt olarak sağlık veya hastalıkla ilişkilendirilmesi yapılamamaktadır. Araştırmamızda *C. rectus* 'un hipofonksiyonlu periodontitisli dişlerde hipofonksiyonlu sağlıklı dişlere oranla 26 kat daha yüksek seviyede bulunduğu gözlemlendi. Benzer şekilde normal fonksiyonlu gruplarda periodontitisli dişlerde sağlıklı dişlere oranla 10 kat daha yüksek seviyede tespit edildi. Bulgularımız *P. micros* açısından dikkate alındığında ise hipofonksiyonlu grupta periodontitiste sağlıklı dişlere oranla 3 kat bir artış gözlenirken, normal fonksiyonlu gruplarda periodontitiste sağlıklı dişlere oranla 13 kat artış bir söz konusudur. Bulgularımız *P. micros* 'un periodontal hastalıkla miktarının arttığını gösteren Boutaga ve ark (2005) ve Van Winkelhoff ve ark. (2002)'nin bulguları ile uyumluluk göstermektedir (Boutaga ve ark., 2005; A. Van Winkelhoff ve ark., 2002) ancak aksine Haffajee ve ark. *P. micros* 'u periodontitisle ilişkilendiren bir farklılık göstermemiştir (A. Haffajee ve ark., 2006). Sonuç olarak, *C.*

*rectus* ve *P. micros* miktarında gözlenen bu değişimin periodontal hastalık veya sağlık lehinde olduğuna dair yorum yapmak mümkün değildir.

Periodontal hastalıklarla doğrudan ilişkili olduğu bilinen bir diğer patojen *E. corrodens*'tir. Haffajee ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada *E. corrodens* miktarının kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu, bununla beraber gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (A. Haffajee ve ark., 2006). Haffajee ve ark. periodontal hastalıkta *E. corrodens* miktarında anlamlı bir artış tespit etmezken çalışmamızda *E. corrodens* miktarı normal fonksiyon gören periodontitisli dişlerde sağlıklı dişlere oranla 2 kattan daha fazla artış gösterdi. Ek olarak hipofonksiyonun periodontitisli dişlerde *E. corrodens* miktarlarında 2 kattan daha fazla bir azalmaya neden olduğu tespit edildi.

*Fusobacterium nucleatum* periodontitis oluşumunda etkin role sahip, konakta doku yıkımını indüklediği ve aynı zamanda mikrobiyal dental plağın organizasyonunda büyük önemi olduğu bilinen turuncu kompleks bakterilerinden biridir (Gaetti-Jardim Júnior, Luvizotto, & Avila-Campos, 2000; Gursoy, Pöllänen, Könönen, & Uitto, 2012; Han ve ark., 2000; Socransky ve ark., 1998). Daha önce yapılan çalışmalarda *F. nucleatum*'un kronik periodontitisli hastalarda daha yüksek miktarlarda bulunduğu fakat sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (Boutaga ve ark., 2006; A. Van Winkelhoff ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında *F. nucleatum* miktarları açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu açıdan bulgularımız literatürü desteklemektedir.

*Prevotella intermedia* özellikle hamilelikte miktarı artan bir patojendir (Jensen ve ark., 1981). Jerve-Storm 2005 yılında yaptıkları ve orta şiddetli kronik periodontitisli

bireylerden topladıkları subgingival plak örnekleri üzerinde real time PCR ile kültür analizini karşılaştırdıkları çalışmalarında *P. intermedia*'nın varlığını göstermişlerdir (Jervøe-Storm ve ark., 2005). Koll-Klais ve arkadaşları sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde *P. intermedia* miktarlarını karşılaştırmışlar ve periodontitisli sahalarda daha yüksek miktarlarda bakteri bulmuşlardır (Koll-Klais ve ark., 2005). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak *P. intermedia* miktarları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

*Capnocytophaga* türlerinin periodontopatojen bakteriler arasında gösterildiği çalışmalar literatürde mevcuttur (WEC Moore & Moore, 1994; Oliver, Brown, & Loe, 1998; Socransky & Haffajee, 2005). Çalışmamızda *Capnocytophaga* türlerinin miktarları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. *Capnocytophaga* yeşil komplekse ait bir bakteridir ve diyabetin eşlik ettiği durumlarda periodontitiste miktarında bir artış olduğu bildirilmiştir (Marilou Ciantar ve ark., 2005). Araştırmamızda hipofonksiyonun bu patojenin subgingival mikrobiyal dental plaktaki miktarını değiştirmediği tespit edildi.

Çalışmamızda hasta seçimi ve klinik verilerin değerlendirilmesinde Silness-Löe plak indeksi ve Löe-Silness gingival indeksleri kullanılmıştır (Loe & Silness, 1963; Silness & Loe, 1964). Bu indekslerin bireylerin periodontal sağlık durumlarının belirlenmesinde en güvenilir yöntemlerden oldukları daha önce birçok kez vurgulanmıştır (Harks ve ark., 2016; Kinane ve ark., 2015; Toiviainen ve ark., 2015). Bulgularımız fonksiyon durumundan bağımsız olarak sağlıklı gruplarda plak ve gingival indekslerin periodontitis gruplarına oranla daha düşük olduğunu göstermiştir.



Bulgularımız bu açıdan literatür ile uyumluluk göstermektedir (Harks ve ark., 2016; Kinane ve ark., 2015; Toiviainen ve ark., 2015).

PZR tekniği son yıllarda periodontopatojenlerin teşhisi için en çok kullanılan yöntemdir. PZR haricinde anaerobik mikrobiyolojik kültür yöntemi, ELISA testi, DNA sondları, enzim testleri kullanılabilir (A. J. van Winkelhoff, 2003). Ancak PZR'ın hızlı ve basit olması diğer yöntemlere göre belirgin avantajlarıdır (Morikawa ve ark., 2008). Bununla birlikte kantitatif bir değer vermemesi, canlı/ölü bakteri bilgisi vermemesi ve pahalı olması PZR yönteminin dezavantajlarından (A. J. van Winkelhoff, 2003). Bu çalışmada dental plak örnekleri *micro-IDentPlus*® kiti kullanılarak incelenmiştir. *micro-IDentPlus*® kiti, reverse hibridizasyon kullanarak semi-kantitatif sonuç vermesi açısından avantaj sağlamaktadır (A. D. Haffajee ve ark., 2009).

*Micro-IDent*® test sistemleri diğer yöntemlere oranla nispeten daha yeni ve kullanımı daha kolay sistemlerdir. *Micro-IDent*® testi ile kültür yönteminin karşılaştırıldığı bir araştırmada *Micro-IDent*® testinin kültür sonuçlarına paralel sonuçlar verdiği ve subgingival dental plak örneklerinin analizi için güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (Eick & Pfister, 2002). Yapılan bir diğer araştırmada hamile bayanlarda mikro floranın analizi için ise *Micro-IDent*® ile anaerobik kültür yöntemi karşılaştırılmış ve *Micro-IDent*® kitinin rutin yöntemlere iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (Urbán, Terhes, Radnai, Gorzó, & Nagy, 2010). Haffajee ve arkadaşları 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile ters hibridizasyon yöntemi kullanan *Micro-IDent*® testini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak 25 periodontitisli, 25 sağlıklı bireyden alınan subgingival plak örneklerinde iki test yönteminin sonuçları arasında benzerlik bulunmuştur (A. D. Haffajee ve ark.,

2009). Literatürdeki bu bilgiler dikkate alındığında *Micro-IDent*® yönteminin hızlı, güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu sonucuna varılmaktadır.

Sonuç olarak, bulgularımız hipofonksiyonun *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *E. nodatum* ve *P. micros* bakterilerinin miktarlarında azalmaya neden olduğunu göstermektedir. *E. corrodens*, *T. denticola* ve *C. rectus* bakterilerinde kısmi farklılıklar bulunmuştur. *A. Actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *Capnocytophaga* türlerinde ise anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmamız sonucunda *P. gingivalis* bakterisi açısından hipofonksiyonlu sağlıklı grupta normal fonksiyonlu sağlıklı gruba oranla 2,5 kat artış olması haricinde hipofonksiyon bakteri sayılarını azaltmıştır. Bu istisna dışında, hipofonksiyonun bakteri sayılarını azaltması, periodontal ligamentte metabolik aktivitelerin azalması ve atrofik değişikliklerin gözlenmesine bağlı olarak ortamdaki substrat miktarlarının azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca *P. micros* ve *C. rectus* gibi henüz hastalık veya sağlıkla ilişkisi tam olarak kesinleşmemiş bakteriler için yorum yapmak mümkün değildir. Ek olarak bu bakterilerin miktarındaki azalma kırmızı kompleks bakterilerinin miktarlarında azalmaya yol açmış olabilir. Bu konudaki belirsizliklerin netleşebilmesi için daha yüksek hasta sayısı ve biyokimyasal analizlerle ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

## SONUÇLAR

Araştırmamızın bulguları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

Araştırmamız literatürde hipofonksiyonun sağlıklı ve periodontitisli dişlerde sulkus ve cep içerisindeki periodontopatojen bakteri miktar ve içeriğini etkileyip etkilemediğini araştıran ilk çalışmadır. Araştırmamızda her grupta 15 olmak üzere toplamda 60 hasta ve her hastada 1 diş olmak üzere 60 dişten subgingival dental plak örneği toplanmıştır. Ancak her dişten 5 farklı plak örneği alınmış, toplamda 300 plak örneği incelenmesi amacıyla laboratuara gönderilmiştir.

1. *Micro-IDentPlus*® kiti subgingival dental plak örneklerinin incelenmesinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır.
2. *Micro-IDentPlus*® kitinin manuel olarak uygulanan PZR yöntemine oranla zaman ve maddi açıdan daha ekonomik olduğu görülmüştür.
3. İncelenen örneklerde araştırılan herhangi bir periodontopatojen açısından örnek bozulması veya veri kaybı gibi bir sorunla karşılaşılmamıştır.
4. Bulgularımız hipofonksiyonun *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *E. nodatum* ve *P. micros* bakterilerinde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.
5. *E. corrodens*, *T. denticola* ve *C. rectus* bakterilerinde kısmi farklılıklar bulunmuştur.
6. *A. Actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* ve *Capnocytophaga* türlerinde ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Addy, M., Hunter, M., Kingdon, A., Dummer, P., & Shaw, W. (1994). An 8-year study of changes in oral hygiene and periodontal health during adolescence. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 4(2), 75-80.
- Akpınar, A., Toker, H., & Çalışır, M. (2012). Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 15(2), 93-100.
- Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 29(1), 177-206.
- Albandar, J. M., Brown, L. J., Brunelle, J. A., & Löe, H. (1996). Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *Journal of periodontology*, 67(10), 953-959.
- Albrektsson, T., Berglundh, T., & Lindhe, J. (2003). Karring Th, Lang NP: Clinical Periodontology and Implant Dentistry (4 ed., pp. 352-365): Blackwell Munksgaard, a Blackwell Publishing Company Oxford UK;.
- Aldridge, S. E., Lennard, T. W., Williams, J. R., & Birch, M. A. (2005). Vascular endothelial growth factor receptors in osteoclast differentiation and function. *Biochemical and biophysical research communications*, 335(3), 793-798. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.07.145
- Andrian, E., Grenier, D., & Rouabhia, M. (2004). In vitro models of tissue penetration and destruction by *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and immunity*, 72(8), 4689-4698.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.

- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., Noronha, S., Mota, P., Bascones-Ilundain, C., & Campo-Trapero, J. (2009). Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, *14*(12), e680-685.
- Beertsen, W. (1987). Collagen phagocytosis by fibroblasts in the periodontal ligament of the mouse molar during the initial phase of hypofunction. *Journal of dental research*, *66*(12), 1708-1712.
- Beertsen, W., Brekelmans, M., & Everts, V. (1978). The site of collagen resorption in the periodontal ligament of the rodent molar. *Anatomical Record*, *192*(2), 305-317. doi: 10.1002/ar.1091920211
- Birkedal-Hansen, H., Caufield, P. W. (1982). A sensitive screening assay for epitheliotoxins produced by oral microorganisms. *Journal of Dental Research*, *61*.
- Blaushild, N., Michaeli, Y., & Steigman, S. (1992). Histomorphometric study of the periodontal vasculature of the rat incisor. *Journal of Dental Research*, *71*(12), 1908-1912.
- Blomlof, L., & Otteskog, P. (1981). Composition of human periodontal ligament cells in tissue culture. *Scandinavian journal of dental research*, *89*(1), 43-47.
- Boonpratham, S., Kanno, Z., & Soma, K. (2007). Occlusal stimuli regulate interleukin-1 beta and FGF-2 expression in rat periodontal ligament. *Journal of medical and dental sciences*, *54*(1), 71-77.
- Booth, V., Downes, J., Van den Berg, J., & Wade, W. (2004). Gram-positive anaerobic bacilli in human periodontal disease. *Journal of periodontal research*, *39*(4), 213-220.
- Bourrin, S., Palle, S., Genty, C., & Alexandre, C. (1995). Physical exercise during remobilization restores a normal bone trabecular network after tail suspension-induced osteopenia in young rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, *10*(5), 820-828.

- Boutaga, K., Savelkoul, P. H., Winkel, E. G., & van Winkelhoff, A. J. (2007). Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. *Journal of periodontology*, *78*(1), 79-86.
- Boutaga, K., van Winkelhoff, A. J., Vandenbroucke-Grauls, C. M., & Savelkoul, P. H. (2005). Periodontal pathogens: a quantitative comparison of anaerobic culture and real-time PCR. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *45*(2), 191-199.
- Boutaga, K., Van Winkelhoff, A. J., Vandenbroucke-Grauls, C. M., & Savelkoul, P. H. (2006). The additional value of real-time PCR in the quantitative detection of periodontal pathogens. *Journal of clinical periodontology*, *33*(6), 427-433.
- Brown, M., & Gilbert, P. (1993). Sensitivity of biofilms to antimicrobial agents. *Journal of Applied Bacteriology*, *74*(S22).
- Brown, S. A., & Whiteley, M. (2007). A novel exclusion mechanism for carbon resource partitioning in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Journal of bacteriology*, *189*(17), 6407-6414.
- Ciantar, M., Gilthorpe, M. S., Hurel, S. J., Newman, H. N., Wilson, M., & Spratt, D. A. (2005). Capnocytophaga spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, *76*(2), 194-203.
- Ciantar, M., Spratt, D., Newman, H., & Wilson, M. (2001). Capnocytophaga granulosa and Capnocytophaga haemolytica: novel species in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, *28*(7), 701-705.
- Cohn, S. A. (1965). Disuse atrophy of the periodontium in mice. *Arch Oral Biol*, *10*(6), 909-919.
- Darby, I., Sanelli, M., Shan, S., Silver, J., Singh, A., Soedjono, M., & Ngo, L. (2014). Comparison of clinical and cone beam computed tomography measurements to diagnose furcation involvement. *International journal of dental hygiene*.

- Darveau, R. P., Tanner, A., & Page, R. C. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 12-32.
- Dietrich, T., Jimenez, M., Kaye, E. A. K., Vokonas, P. S., & Garcia, R. I. (2008). Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 117(13), 1668-1674.
- Duncan, M. J. (2003). Genomics of oral bacteria. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 175-187.
- Eick, S., & Pfister, W. (2002). Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *Journal of clinical periodontology*, 29(7), 638-644.
- Enokida, M., Kaneko, S., Yanagishita, M., & Soma, K. (2005). Influence of occlusal stimuli on the remodelling of alveolar bone in a rat hypofunction-recovery model. *Journal of Oral Biosciences*, 47(4), 321-334.
- Everts, V., van der Zee, E., Creemers, L., & Beertsen, W. (1996). Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling. *The Histochemical journal*, 28(4), 229-245.
- Ezzo, P. J., & Cutler, C. W. (2003). Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 32(1), 24-35.
- Flemmig, T. F. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 32-37.
- Gaetti-Jardim Júnior, E., Luvizotto, M. C. R., & Avila-Campos, M. J. (2000). Virulence of oral *Fusobacterium nucleatum* from humans and non-human primates in mice. *Brazilian Journal of Microbiology*, 31(2), 146-150.
- Gaffen, S., & Hajishengallis, G. (2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*, 87(9), 817-828.

- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62(1), 59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x
- Glickman, I., & Smulow, J. B. (1965). Buttressing Bone Formation in the Periodontium\*. *Journal of periodontology*, 36(5), 365-370.
- Gospodarowicz, D. (1990). Fibroblast growth factor. Chemical structure and biologic function. *Clinical orthopaedics and related research*(257), 231-248.
- Graves, D. T., Jiang, Y., & Genco, C. (2000). Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Current opinion in infectious diseases*, 13(3), 227-232.
- Gursoy, U. K., Pöllänen, M., Könönen, E., & Uitto, V.-J. (2012). A novel organotypic dento-epithelial culture model: effect of *Fusobacterium nucleatum* biofilm on B-defensin-2,-3, and LL-37 expression. *Journal of periodontology*, 83(2), 242-247.
- Haffajee, A., Teles, R. P., & Socransky, S. (2006). Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral microbiology and immunology*, 21(5), 269-282.
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5(1), 78-111.
- Haffajee, A. D., Yaskell, T., Torresyap, G., Teles, R., & Socransky, S. S. (2009). Comparison between polymerase chain reaction-based and checkerboard DNA hybridization techniques for microbial assessment of subgingival plaque samples. *Journal of clinical periodontology*, 36(8), 642-649.
- Hagberg, C. (1987). Assessments of bite force: a review. *Journal of Craniomandibular Disorders*, 1(3).
- Han, Y. W., Shi, W., Huang, G. T.-J., Haake, S. K., Park, N.-H., Kuramitsu, H., & Genco, R. J. (2000). Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells:



- Fusobacterium nucleatum adheres to and invades epithelial cells. *Infection and immunity*, 68(6), 3140-3146.
- Harks, I., Jockel-Schneider, Y., Schlagenhaut, U., May, T. W., Gravemeier, M., Prior, K., . . . Ehmke, B. (2016). Impact of the Daily Use of a Microcrystal Hydroxyapatite Dentifrice on De Novo Plaque Formation and Clinical/Microbiological Parameters of Periodontal Health. A Randomized Trial. *PloS one*, 11(7), e0160142.
- Hart, T. C. (1996). Genetic Risk Factors for Early-Onset Periodontitis\*. *Journal of periodontology*, 67(3s), 355-366.
- Hartroth, B., Seyfahrt, I., & Conrads, G. (1999). Sampling of periodontal pathogens by paper points: evaluation of basic parameters. *Oral microbiology and immunology*, 14(5), 326-330.
- Hayashi, H., Terao, A., Kunimatsu, R., & Kawata, T. (2014). Effects of a low level laser on periodontal tissue in hypofunctional teeth. *PloS one*, 9(6), e100066. doi: 10.1371/journal.pone.0100066
- Hernández, M., Dutzan, N., García-Sesnich, J., Abusleme, L., Dezerega, A., Silva, N., . . . Gamonal, J. (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *Journal of dental research*, 90(10), 1164-1170.
- Hill, G. B., Ayers, O., & Kohan, A. (1987). Characteristics and sites of infection of Eubacterium nodatum, Eubacterium timidum, Eubacterium brachy, and other asaccharolytic eubacteria. *Journal of clinical microbiology*, 25(8), 1540-1545.
- Hillman, J., Socransky, S., & Shivers, M. (1985). The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Archives of Oral Biology*, 30(11), 791-795.

- Holt, S. C., & Bramanti, T. E. (1991). Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2(2), 177-281.
- Honda, T., Domon, H., Okui, T., Kajita, K., Amanuma, R., & Yamazaki, K. (2006). Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical & Experimental Immunology*, 144(1), 35-40.
- Jensen, J., Liljemark, W., & Bloomquist, C. (1981). The Effect of Female Sex Hormones on Subgingival Plaque\*. *Journal of periodontology*, 52(10), 599-602.
- Jervøe-Storm, P. M., Koltzsch, M., Falk, W., Dörfler, A., & Jepsen, S. (2005). Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *Journal of clinical periodontology*, 32(7), 778-783.
- Johnson, R. B. (1990). Effect of altered occlusal function on transseptal ligament and new bone thicknesses in the periodontium of the rat. *American Journal of Anatomy*, 187(1), 91-97.
- Kaneko, S., Ohashi, K., Soma, K., & Yanagishita, M. (2001). Occlusal hypofunction causes changes of proteoglycan content in the rat periodontal ligament. *Journal of periodontal research*, 36(1), 9-17.
- Kang, B. Y., Choi, Y. K., Choi, W. H., Kim, K. T., Choi, S. S., Kim, K., & Ha, N. J. (2003). Two polymorphisms of Interleukin-4 gene in Korean adult periodontitis. *Archives of pharmacal research*, 26(6), 482-486.
- Kiley, P., & Holt, S. (1980). Characterization of the lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 and N27. *Infection and immunity*, 30(3), 862-873.
- Kilian, M. (1981). Degradation of immunoglobulins A2, A2, and G by suspected principal periodontal pathogens. *Infection and Immunity*, 34(3), 757-765.

- Kim, Y., Flynn, T. R., Donoff, R. B., Wong, D. T., & Todd, R. (2002). The gene: the polymerase chain reaction and its clinical application. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, *60*(7), 808-815.
- Kinane, D., Zhang, P., Benakanakere, M., Singleton, J., Biesbrock, A., Nonnenmacher, C., & He, T. (2015). Experimental gingivitis, bacteremia and systemic biomarkers: a randomized clinical trial. *Journal of periodontal research*, *50*(6), 864-869.
- Kirby, A., Meghji, S., Nair, S., White, P., Reddi, K., Nishihara, T., . . . Wilson, M. (1995). The potent bone-resorbing mediator of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is homologous to the molecular chaperone GroEL. *Journal of Clinical Investigation*, *96*(3), 1185.
- Kitani, A., & Strober, W. (1993). Regulation of C gamma subclass germ-line transcripts in human peripheral blood B cells. *The Journal of Immunology*, *151*(7), 3478-3488.
- Koike, K. (1996). The effects of loss and restoration of occlusal function on the periodontal tissues of rat molar teeth-histopathological and histometrical investigation. *Journal of Japanese Society of Periodontology*, *38*, 1-19.
- Koll-Klais, P., Mandar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarstrom, L., & Mikelsaar, M. (2005). Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. *Oral microbiology and immunology*, *20*(6), 354-361. doi: 10.1111/j.1399-302X.2005.00239.x
- Krishna, R., Hanes, P. J., & Cutler, C. W. (2013). Understanding Inflammation: The Key to Targeted Preventive Measures for Diabetes and Periodontitis *New Strategies to Advance Pre/Diabetes Care: Integrative Approach by PPPM* (pp. 323-353): Springer.
- Kumar, P. S., Mason, M. R., & Yu, J. (2013). Biofilms in Periodontal Health and. *Oral Microbial Ecology: Current Research and New Perspectives*, 153.

- Kuramitsu, H. K. (2003). Molecular genetic analysis of the virulence of oral bacterial pathogens: an historical perspective. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(5), 331-344.
- Kuramitsu, H. K., Chen, W., & Ikegami, A. (2005). Biofilm formation by the periodontopathic bacteria *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontology*, 76(11-s), 2047-2051.
- Lalla, E. (2007). Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *Journal of clinical periodontology*, 34(11), 913-916.
- Lang, N., Bartold, P. M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S., . . . Dyke, T. V. (1999). Consensus report: aggressive periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 53-53.
- Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V., & Ferrara, N. (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246(4935), 1306-1309.
- Levy, G., & Mailland, M. (1980). [Quantitative study of the effect of occlusal hypofunction on periodontal ligament with and alveolar osteoclastic resorption in rats]. *Journal de biologie buccale*, 8(1), 17-31.
- Levy, G. G., & Mailland, M. L. (1980). Histologic study of the effects of occlusal hypofunction following antagonist tooth extraction in the rat. *Journal of Periodontology*, 51(7), 393-399. doi: 10.1902/jop.1980.51.7.393
- Li, P., He, L., Sha, Y.-q., & Luan, Q.-x. (2009). Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 80(4), 541-549.
- Lin, N. H., Menicanin, D., Mrozik, K., Gronthos, S., & Bartold, P. M. (2008). Putative stem cells in regenerating human periodontium. *Journal of periodontal research*, 43(5), 514-523. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.01061.x

- Lindhe, J., Lang, N. P., & Karring, T. (2009). *Clinical periodontology and implant dentistry*: John Wiley & Sons.
- Loe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, *21*, 533-551.
- Loomer, P. M. (2004). Microbiological diagnostic testing in the treatment of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, *34*(1), 49-56.
- Lu, J., & Celis, E. (2000). Use of two predictive algorithms of the world wide web for the identification of tumor-reactive T-cell epitopes. *Cancer research*, *60*(18), 5223-5227.
- M. Shaddox, L., Andia, D. C., Casati, M. Z., Nociti Jr, F. H., Sallum, E. A., Gollwitzer, J., & Walker, C. B. (2007). Microbiologic changes following administration of locally delivered doxycycline in smokers: a 15-month follow-up. *Journal of periodontology*, *78*(11), 2143-2149.
- Macuch, P., & Tanner, A. (2000). Campylobacter species in health, gingivitis, and periodontitis. *Journal of dental research*, *79*(2), 785-792.
- Maiden, M., Cohee, P., & Tanner, A. (2003). Proposal to conserve the adjectival form of the specific epithet in the reclassification of *Bacteroides forsythus* Tanner et al. 1986 to the genus *Tannerella* Sakamoto et al. 2002 as *Tannerella forsythia* corrig., gen. nov., comb. nov. Request for an Opinion. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, *53*(6), 2111-2112.
- Marsh, P., & Bradshaw, D. (1995). Dental plaque as a biofilm. *Journal of industrial microbiology*, *15*(3), 169-175.
- Marsh, P. D., & Bradshaw, D. J. (1997). Physiological approaches to the control of oral biofilms. *Advances in Dental Research*, *11*(1), 176-185.
- McCulloch, C. A., Lekic, P., & McKee, M. D. (2000). Role of physical forces in regulating the form and function of the periodontal ligament. *Periodontology 2000*, *24*, 56-72.

- Meyer, D., Mintz, K., & Fives-Taylor, P. (1997). Models of invasion of enteric and periodontal pathogens into epithelial cells: a comparative analysis. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 8(4), 389-409.
- Mineoka, T., Awano, S., Rikimaru, T., Kurata, H., Yoshida, A., Ansai, T., & Takehara, T. (2008). Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *Journal of periodontology*, 79(4), 670-676.
- Moore, W., Holdeman, L., Cato, E., Smibert, R., Burmeister, J., Palcanis, K., & Ranney, R. (1985). Comparative bacteriology of juvenile periodontitis. *Infection and Immunity*, 48(2), 507-519.
- Moore, W., & Moore, L. V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5(1), 66-77.
- Morikawa, M., Chiba, T., Tomii, N., Sato, S., Takahashi, Y., Konishi, K., . . . Imai, K. (2008). Comparative analysis of putative periodontopathic bacteria by multiplex polymerase chain reaction. *Journal of periodontal research*, 43(3), 268-274.
- Moter, A., Hoenig, C., Choi, B.-K., Riep, B., & Göbel, U. B. (1998). Molecular epidemiology of oral treponemes associated with periodontal disease. *Journal of clinical microbiology*, 36(5), 1399-1403.
- Motokawa, M., Terao, A., Karadeniz, E. I., Kaku, M., Kawata, T., Matsuda, Y., . . . Tanne, K. (2013). Effects of long-term occlusal hypofunction and its recovery on the morphogenesis of molar roots and the periodontium in rats. *The Angle orthodontist*, 83(4), 597-604. doi: 10.2319/081812-661.1
- Munemasa, T., Takemoto, T., Dahlen, G., Hino, T., Shiba, H., Ogawa, T., . . . Kurikara, H. (1999). Adherence of *Bacteroides forsythus* to host cells. *Microbios*, 101(399), 115-126.

- Muramoto, T., Takano, Y., & Soma, K. (2000). Time-related changes in periodontal mechanoreceptors in rat molars after the loss of occlusal stimuli. *Archives of histology and cytology*, 63(4), 369-380.
- Muramoto, T., TAKANO, Y., & Soma, K. (2000). Time-related changes in periodontal mechanoreceptors in rat molars after the loss of occlusal stimuli. *Archives of histology and cytology*, 63(4), 369-380.
- Müller, H. P., Heinecke, A., Borneff, M., Knopf, A., Kiencke, C., & Pohl, S. (1997). Microbial ecology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* and *Capnocytophaga* spp. in adult periodontitis. *Journal of periodontal research*, 32(6), 530-542.
- Nakatani, Y., Umemoto, T., Nakamura, Y., & Namikawa, I. (1994). Fibronectin-Binding Proteins of Host-Associated Spirochetes. *歯科基礎医学会雑誌*, 36(3), 330-334.
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000*, 40(1), 11-28.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011a). *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences.
- Newman, M. G., Takei, H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2011b). *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences.
- Niida, S., Kaku, M., Amano, H., Yoshida, H., Kataoka, H., Nishikawa, S., . . . Kodama, H. (1999). Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *The Journal of experimental medicine*, 190(2), 293-298.
- Nohutcu, R. M., McCauley, L. K., Koh, A. J., & Somerman, M. J. (1997). Expression of extracellular matrix proteins in human periodontal ligament cells during mineralization in vitro. *Journal of Periodontology*, 68(4), 320-327. doi: 10.1902/jop.1997.68.4.320

- Nonnenmacher, C., Mutters, R., & Flores de Jacoby, L. (2001). Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects. *Clinical Microbiology and Infection*, 7(4), 213-217.
- Ohishi, K., Yamamoto, T., Tomofuji, T., Tamaki, N., & Watanabe, T. (2005). Isolation and characterization of aminopeptidase from *Campylobacter granulosus* ATCC 51502. *Oral microbiology and immunology*, 20(2), 67-72.
- Oliver, R. C., Brown, L. J., & Löe, H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *Journal of periodontology*, 69(2), 269-278.
- Ong, G. (1996). Periodontal reasons for tooth loss in an Asian population. *Journal of clinical periodontology*, 23(4), 307-309.
- Parameter on plaque-induced gingivitis. American Academy of Periodontology. (2000). *Journal of Periodontology*, 71(5 Suppl), 851-852. doi: 10.1902/jop.2000.71.5-S.851
- Phipps, K. R., & Stevens, V. J. (1995). Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *Journal of public health dentistry*, 55(4), 250-252.
- Pihlstrom, B. L., & Ramfjord, S. P. (1971). Periodontal effect of nonfunction in monkeys. *Journal of periodontology*, 42(12), 748-756.
- Potempa, J., Banbula, A., & Travis, J. (2000). Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontology 2000*, 24(1), 153-192.
- Rams, T., Feik, D., & Slots, J. (1993). *Campylobacter rectus* in human periodontitis. *Oral microbiology and immunology*, 8(4), 230-235.
- Rams, T. E., Feik, D., Listgarten, M. A., & Slots, J. (1992). *Peptostreptococcus micros* in human periodontitis. *Oral microbiology and immunology*, 7(1), 1-6.



- Riggio, M., Lennon, A., & Roy, K. (1998). Detection of *Prevotella intermedia* in subgingival plaque of adult periodontitis patients by polymerase chain reaction. *Journal of periodontal research*, 33(6), 369-376.
- Rosen, G., Sela, M. N., Naor, R., Halabi, A., Barak, V., & Shapira, L. (1999). Activation of murine macrophages by lipoprotein and lipooligosaccharide of *Treponema denticola*. *Infection and immunity*, 67(3), 1180-1186.
- Samaranayake, L. P. (2006). *Essential microbiology for dentistry*: Elsevier Health Sciences.
- Santos, C. F. d., Sakai, V. T., Machado, M. A. d. A. M., Schippers, D. N., & Greene, A. S. (2004). Reverse transcription and polymerase chain reaction: principles and applications in dentistry. *Journal of Applied Oral Science*, 12(1), 1-11.
- Sanz, M., Lau, L., Herrera, D., Morillo, J. M., & Silva, A. (2004). Methods of detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontal microbiology, with special emphasis on advanced molecular techniques: a review. *Journal of clinical periodontology*, 31(12), 1034-1047.
- Scannapieco, F. A. (1998). Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *Journal of periodontology*, 69(7), 841-850.
- Sharma, A., Inagaki, S., Honma, K., Sfintescu, C., Baker, P., & Evans, R. (2005). *Tannerella forsythia*-induced alveolar bone loss in mice involves leucine-rich-repeat BspA protein. *Journal of dental research*, 84(5), 462-467.
- Sharma, A., Sojar, H. T., Glurich, I., Honma, K., Kuramitsu, H. K., & Genco, R. J. (1998). Cloning, expression, and sequencing of a cell surface antigen containing a leucine-rich repeat motif from *Bacteroides forsythus* ATCC 43037. *Infection and immunity*, 66(12), 5703-5710.

- Shimizu, Y., Hosomichi, J., Kaneko, S., Shibutani, N., & Ono, T. (2011). Effect of sympathetic nervous activity on alveolar bone loss induced by occlusal hypofunction in rats. *Archives of oral biology*, *56*(11), 1404-1411.
- Shimizu, Y., Hosomichi, J., Nakamura, S., & Ono, T. (2014). Micro-computed tomography analysis of changes in the periodontal ligament and alveolar bone proper induced by occlusal hypofunction of rat molars. *Korean journal of orthodontics*, *44*(5), 263-267. doi: 10.4041/kjod.2014.44.5.263
- Silness, J., & Loe, H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, *22*, 121-135.
- Slots, J., Reynolds, H. S., & Genco, R. J. (1980). Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: a cross-sectional microbiological investigation. *Infection and Immunity*, *29*(3), 1013-1020.
- Slots, J., & Ting, M. (1999). Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology 2000*, *20*(1), 82-121.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology*, *63*(4 Suppl), 322-331. doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, *28*(1), 12-55.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, *28*, 12-55.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, *38*(1), 135-187.

- Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.
- Socransky, S. S., Smith, C., & Haffajee, A. D. (2002). Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 29(3), 260-268.
- Somerman, M. J., Archer, S. Y., Imm, G. R., & Foster, R. A. (1988). A comparative study of human periodontal ligament cells and gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Dental Research*, 67(1), 66-70.
- Somerman, M. J., Young, M. F., Foster, R. A., Moehring, J. M., Imm, G., & Sauk, J. J. (1990). Characteristics of human periodontal ligament cells in vitro. *Archives of Oral Biology*, 35(3), 241-247.
- Stevens, R., Sela, M., Shapira, J., & Hammond, B. (1980). Detection of a fibroblast proliferation inhibitory factor from *Campylobacter sputigena*. *Infection and immunity*, 27(1), 271-275.
- Suda, R., Kobayashi, M., Nanba, R., Iwamaru, M., Hayashi, Y., Lai, C.-H., & Hasegawa, K. (2004). Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students. *Journal of periodontology*, 75(8), 1084-1089.
- Suda, R., Lai, C.-H., Yang, H.-W., & Hasegawa, K. (2002). *Eikenella corrodens* in subgingival plaque: relationship to age and periodontal condition. *Journal of periodontology*, 73(8), 886-891.
- Takaishi, Y., Morii, H., & Miki, T. (2002). The benzoyl-DL arginine-naphthylamide (BANA) test and polymerase chain reaction measurement of pathogenic bacteria can assess the severity of periodontal disease. *International journal of tissue reactions*, 25(1), 19-24.
- Tal, M. (1980). Periodontal disease and oral hygiene. Described by Antoni van Leeuwenhoek. *Journal of periodontology*, 51(11), 668-669.

- Tanabe, S., Hinode, D., Yokoyama, M., Fukui, M., Nakamura, R., Yoshioka, M., . . . Mayrand, D. (2003). Helicobacter pylori and Campylobacter rectus share a common antigen. *Oral microbiology and immunology*, 18(2), 79-87.
- Tang, G., Kitten, T., Munro, C. L., Wellman, G. C., & Mintz, K. P. (2008). EmaA, a potential virulence determinant of Aggregatibacter actinomycetemcomitans in infective endocarditis. *Infection and immunity*, 76(6), 2316-2324.
- Tanner, A., Maiden, M., Macuch, P., Murray, L., & Kent, R. (1998). Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 85-98.
- Taylor, G. W. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology*, 6(1), 99-112.
- Termsuknirandorn, S., Hosomichi, J., & Soma, K. (2008). Occlusal stimuli influence on the expression of IGF-1 and the IGF-1 receptor in the rat periodontal ligament. *The Angle orthodontist*, 78(4), 610-616.
- Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., Gursoy, U., Salminen, S., Fontana, M., . . . Paster, B. (2015). Impact of orally administered lozenges with GG and subsp. BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clinical Oral Investigations*, 1(19), 77-83.
- Tompkins, G. R., Wood, D. P., & Birchmeier, K. R. (1997). Detection and comparison of specific hemin binding by Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia. *Journal of bacteriology*, 179(3), 620-626.
- Urbán, E., Terhes, G., Radnai, M., Gorzó, I., & Nagy, E. (2010). Detection of periodontopathogenic bacteria in pregnant women by traditional anaerobic culture method and by a commercial molecular genetic method. *Anaerobe*, 16(3), 283-288.

- Usumi-Fujita, R., Hosomichi, J., Ono, N., Shibutani, N., Kaneko, S., Shimizu, Y., & Ono, T. (2012). Occlusal hypofunction causes periodontal atrophy and VEGF/VEGFR inhibition in tooth movement. *The Angle orthodontist*, *83*(1), 48-56.
- Van Winkelhoff, A., Loos, B., Van Der Reijden, W., & Van Der Velden, U. (2002). Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *Journal of clinical periodontology*, *29*(11), 1023-1028.
- van Winkelhoff, A. J. (2003). Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. *International Journal of Dental Hygiene*, *1*(3), 131-137. doi: 10.1034/j.1601-5037.2003.00031.x
- Vignery, A., & Baron, R. (1980). Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *The Anatomical Record*, *196*(2), 191-200.
- Walker, C., & Karpinia, K. (2002). Rationale for use of antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology*, *73*(10), 1188-1196.
- Watarai, H., Warita, H., & Soma, K. (2004). Effect of nitric oxide on the recovery of the hypofunctional periodontal ligament. *Journal of dental research*, *83*(4), 338-342.
- Yilmaz, Ö., Watanabe, K., & Lamont, R. J. (2002). Involvement of integrins in fimbriae-mediated binding and invasion by Porphyromonas gingivalis. *Cellular microbiology*, *4*(5), 305-314.
- Yokoyama, M., Hinode, D., Yoshioka, M., Fukui, M., Tanabe, S., Grenier, D., & Ito, H. O. (2008). Relationship between Campylobacter rectus and periodontal status during pregnancy. *Oral microbiology and immunology*, *23*(1), 55-59.
- Zambon, J. J., & Haraszthy, V. I. (1995). The laboratory diagnosis of periodontal infections. *Periodontology 2000*, *7*(1), 69-82.

Zhou, J., & Windsor, L. J. (2006). Porphyromonas gingivalis affects host collagen degradation by affecting expression, activation, and inhibition of matrix metalloproteinases. *Journal of periodontal research*, 41(1), 47-54.



**EKLER**

T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 363  
Konu : Etik Kurul Kararı  
Toplantı Tarihi : 25.08.2015  
Toplantı No : 2015/13  
Proje No : 15-KAEK-096

26.08.2015

Sayın. Yrd.Doç.Dr. Hatice BALCI YÜCE

Etik Kurulumuzun 25.08.2015 tarihli toplantısında görüşülen 15-KAEK-096 numaralı “Hipofonksiyonun Sağlıklı ve Periodontitisi Bireylerde Dental Plak İçeriğine Etkisinin Araştırılması” başlıklı çalışmanın yapılmasında sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Resul YILMAZ  
Başkan

## ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Sivas'ta doğdu. İlkokul eğitimini Sivas Şarkışla Şehit Tuncer Çeliker Yatılı İlköğretim Bölge Okulu'nda, ortaokul eğitimini Şarkışla Anadolu Lisesi'nde, lise eğitimini ise Sivas Fen Lisesi'nde tamamladı. 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başladı. 2010 yılında diş tabibi olarak mezun oldu. Vatani görevini 2011 yılında İstanbul Jandarma Bölge Komutanlığı Dispanseri'nde Diş Tbp. Tğm. olarak tamamladı. 2012 ve 2013 yıllarında özel sektörde mesleki faaliyetlerini devam ettirdi. 2013 yılı güz dönemi Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Sınavını kazanarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı.