

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**KRONİK PERİODONTİTİS'Lİ BİREYLERİN TEDAVİSİNDE UYGULANAN
SİSTEMİK ANTİBİYOTİKLERİN TEDAVİ DÖNEMİNDE VE BİTİMİNDE
TÜKÜRÜKTEKİ ANTİBİYOTİK KONSANTRASYONU VE DİŞ ETİ OLUĞU
SIVISINDAKİ DOKU YIKIM ÜRÜNLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Burak AK

PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Eylem AYHAN ALKAN

VAN 2015

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**KRONİK PERİODONTİTİS'Lİ BİREYLERİN TEDAVİSİNDE UYGULANAN
SİSTEMİK ANTİBİYOTİKLERİN TEDAVİ DÖNEMİNDE VE BİTİMİNDE
TÜKÜRÜKTEKİ ANTİBİYOTİK KONSANTRASYONU VE DİŞ ETİ OLUĞU
SIVISINDAKİ DOKU YIKIM ÜRÜNLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Burak AK

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Eylem AYHAN ALKAN

VAN 2015

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı tarafından 2014-DF-U118 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Kabul Ve Onay

TEZ ONAY SAYFASI

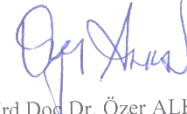
T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Kronik Periodontitisli Bireylerin Tedavisinde Uygulanan Sistemik Antibiyotiklerin Tedavi Döneminde ve Bitiminde Tükürükteki Antibiyotik Konsantrasyonu ve Dişeti Oluğu Sıvısındaki Doku Yıkım Ürünleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması Olarak İncelenmesi

Dt.Burak AK

06.07.2015

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Onayı



Yrd.Doç.Dr. Özer ALKAN
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı V.

Bu tez çalışmamın "Diş Hekimliğinde Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç.Dr.Eylem AYHAN ALKAN
Anabilim Dalı Başkanı




Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Diş Hekimliğinde Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç.Dr.Eylem AYHAN ALKAN
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr.Eylem AYHAN ALKAN
2. Doç.Dr.Bülend İNANÇ
3. Doç.Dr.Abdullah Seçkin ERTUĞRUL



Teşekkür

Uzmanlık tezimi hazırlarken özgün bir çalışma üretmeye çalıştım. Bu dönemde bana ilham veren ve değerli bilgileriyle rehberlik eden danışman hocam Doç. Dr. Bülend İnanç'a, araştırmalarımı her zaman teşvik eden ve bir araştırmacı olarak büyümeme izin veren bölüm başkanı hocam Doç. Dr. Eylem Ayhan Alkan'a, bölüm içinde desteğini esirgemeyen bölüm hocam Doç. Dr. Abdullah Seçkin Ertuğrul'a, gerek mesleki gerek sosyal anlamda vizyonumuzu her zaman geniş tutan sayın dekanım Prof. Dr. Gürcan Eskitaşçıoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri sevincimizde üzüntümüzde beraber olduğumuz bölüm arkadaşlarım Ahu Dikilitaş, Hacer Şahin Aydınyurt, Nazlı Zeynep Alparslan, Alihan Bozoğlan, Yasin Tekin, Emre Gürkan Eroğlu, Ahmet Cemil Talmaç, Nafi Onur ve Yusuf Ziya Yüncü'ye teşekkür ederim. Fakültemizin dış hekimliği bölümünden çalışmama verdiği özverili katkıları için Dt. Ayşegül Öner Talmaç'a teşekkür ederim.

Çalışmamın HPLC aşamasında enerji ve araştırma coşkusu ile çalışma disiplini örnek aldığım, değerli zamanını, tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan çok değerli hocam Doç. Dr. Filiz Karadaş'a, tüm araştırma imkanları ve kıymetli bilgileri ile yanımda olan çok değerli hocam Prof. Dr. Hülya Sarmanlıgil Özdemir'e, uzun çalışma saatlerinde desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ufuk Kömüroğlu'na, çalışma arkadaşlığının yanı sıra rehberlik ve yardımları için Arş Gör. Mehmet Karageçili'ye teşekkür ederim. Aynı zamanda Elisa aşamasında sarf ettikleri çaba ve yardımları ile Arş. Gör. Dr. Emine Yılmaz'a ve Arş. Gör. Dr. Tahsin Karakoyun 'a teşekkürlerimi sunarım. İstatistik konularında destek veren Yrd. Doç. Dr. Suna Akkol'a teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında yanımda olan, tüm desteğiyle bana güç veren çok değerli eşim Gülçin Barbaros Ak'a, beni bugünlere taşıyan, fedakarlıklarını kelimelere sığdıramadığım kıymetli anneciğim Nuran Ak'a ve kıymetli babacığım Dr. M.Erol Ak'a

verdikleri emekleri için, ablam Banu Ak'a, kardeşim Dt. Eyüp Ak'a ve eşi Gamze Gül Özkan Ak'a karşılıksız sevgileri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Van'da 9 Kasım 2011 tarihinde meydana gelen depremde, Japon arama kurtarma ekibinde hayatını kaybeden ve isminin fakültemize “Dr. Atsushi Miyazaki Ağız ve Diş Tedavi Merkezi” olarak verildiği sayın Dr. Atsushi Miyazaki'yi saygıyla anıyorum.

Son olarak, Atatürk'e ve devrimci arkadaşlarına, bize bağımsız bir şekilde bilimsel çalışma olanağı ile modern ve laik bir ülke bıraktıkları için teşekkürlerimi, minnet ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul Ve Onay	III
Teşekkür.....	V
İçindekiler	VII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	X
Şekiller	XIII
Tablolar.....	XV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periodontal Hastalıklar	5
2.2. Sınıflandırma	6
2.3. Biyofilm	7
2.3.1. Biyofilmlerin özellikleri	8
2.3.2. Kırmızı kompleks	10
2.4. Periodontal Tedavi.....	13
2.4.1. Başlangıç periodontal tedavi.....	13
2.4.2. Lokal antimikrobiyal tedavi.....	14
2.4.3. Tüm ağız dezenfeksiyonu (TAD)	14
2.4.4. Destekleyici periodontal tedavi	15
2.4.5. Başlangıç periodontal tedaviye ilave sistemik antibiyotikler	15
2.5. Antibiyotikler.....	17
2.5.1. Sistemik antibiyotik kullanmanın avantajları	18
2.5.2. Sistemik antibiyotiklerin dezavantajları	19
2.5.3. Antibiyotiklerin tesir gücünü etkileyen faktörler.....	20
2.6. Tetrasiklinler	21
2.7. Metronidazol.....	22
2.8. Penisilinler	24
2.9. Kombinasyon Tedavisi	25
2.10. Azitromisin	26
2.11. Periodontal Patogenez.....	28
2.12. Konak Cevabı	30

2.13. Enflamatuvar Medyatörler ve Doku Yıkımı	34
2.14. Ağız Ortamında Diagnostik Olarak Kullanılabilecek Tanımlayıcı Sıvılar.....	36
2.15. Matriks Metalloproteinazlar	41
2.16. Timp'ler	43
2.17. Doku Yıkım Ürünleri.....	43
2.17.1 Hidroksiprolin.....	43
2.17.2. Bağ dokusu ve kemik proteinleri	43
2.17.3. Tip 1 kollajen peptitleri.....	43
2.17.4. Piridinoline çapraz bağları (ICTP).....	44
2.17.5 Elastic fibril sistem; elastin.....	44
2.18. Diş Eti Oluğu Sıvısı	46
2.18.1. Dos toplama metotları.....	46
2.18.2. Dos ölçümü	47
2.19. Tükürük.....	47
2.19.1. Tükürük toplama yöntemleri	48
2.20. HPLC	49
2.20.1. HPLC kullanım alanları	49
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Hasta Seçimi	50
3.2. Çalışma Grupları.....	50
3.3. Çalışma Planı	51
3.4. Klinik İndeks ve Ölçümleri.....	53
3.4.1. Plak indeksi (PI).....	54
3.4.2. Gingival indeks (GI)	54
3.4.3. Kanama indeksi (KI).....	55
3.4.4. Sondlanabilir cep derinliği (SCD)	56
3.4.5. Klinik ataşman seviyesi	56
3.5. Klinik İşlemler	57
3.5.1. Başlangıç periodontal tedavi.....	57
3.5.2. Antimikrobiyal tedavi	57
3.5.3. Dişeti oluğu sıvısı toplanması.....	57
3.6. Laboratuvar İşlemleri.....	58

3.6.1. Tip 1 kollajen ELISA kiti laboratuvar işlemleri	58
3.6.2. Elastin ELISA kiti laboratuvar işlemleri	60
3.6.3. MMP-1 ELISA kiti laboratuvar işlemleri	61
3.6.4. MMP-3 ELISA kiti laboratuvar işlemleri	63
3.6.5. MMP-9 ELISA kiti laboratuvar işlemleri	65
3.7.6. HPLC analizleri	66
3.7. İstatistiksel Analiz.....	69
4. BULGULAR.....	81
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	126
ÖZET	200
SUMMARY	201
KAYNAKLAR	202
ÖZGEÇMİŞ	215
EKLER.....	216

Simgeler ve Kısaltmalar

®	: Kayıtlı marka
A.A	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AMOK-MET	:Amoksisilin Metronidazol kombine
AMP	:Antimikrobiyal Peptit
AO	:Antibiyotik Toplam Kullanılacak Doz Ortası
AÖ	:Antibiyotik Öncesi
AS	:Antibiyotik Toplam Kullanılacak Doz Sonu
AZİTRO	:Azitromisin
BPRs	:Siyah Pigment Üreten Rodlar
COL	:Kollajen
DOKSİ	:Doksisiklin
DOS	:Diş Eti Oluğu Sıvısı
EDTA	:Ethylenediaminetetraacetic acid
ELAS	:Elastin
ELISA	:Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESM	:Hücre Dışı Matriks
F. nucleatum	:Fusobakterium Nukleatum
FMD	:Tam Ağız Dezenfeksiyonu
FM-SRP	:Tam Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirilmesi
FMUD	:Tam Ağız Ultrasonik Dezenfeksiyonu
GI	:Gingival İndeks
GRGDSP	:Fibronektin fragmanı
HPLC	:Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi
ICAM-1	:Hücre İçi Adhezyon Molekülü-1
ICTP	:Tip-I kollojen Karboksiterminal
IgA	:İmmünglobulin A
IgG	:İmmünglobulin G
IgM	:İmmünglobulin M
KAS	:Klinik Ataşman Seviyesi
KG	:Kontrol Grubu

KI	:Kanama İndeksi
KOL	:Kollajen
KP	:Kronik Periodontitis
KS	:Kontrol Seansı
LPS	:Lipopolisakkarit
MİK	:Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MMP	:Matriks Mettalloproteinaz
mRNA	:Mesajcı RNA
P.gingivalis	:Porphyromonas gingivalis
PBS	:Fosfat Tampon Solüsyonu
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pİ	:Plak İndeksi
PMD	:Parsiyel Ağız Dezenfeksiyonu
PMNL	:Polimorfonükleer Lökosit
PTP	:Prolyltripectidylpeptidase
RAS	:Rölatif Ataşman Seviyesi
SCD	:Sondlanabilir Cep Derinliği
SDS-PAGE	:Poliakrilamit Jel Elektroforez Analizi
SRP	:Kök Yüzeyi Düzleştirmesi
T. Forsythia	:Tannerella Forsythia
T.Denticola	:Treponema Denticola
TAD	:Tam Ağız Dezenfeksiyonu
TET	:Tetrasiklin
TG	:Test Grubu
TH	:T helper
TİMP	:metalloproteinaz inhibitörü
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktör-alfa
TO 5CDS	:Tedavi Öncesi Cep Derinliği 5mm den Büyük Diş Sayısı
TO GA	:Tedavi Öncesi Tüm Ağız SCD ortalaması
TO GINGI	:Tedavi Öncesi Gingival İndeks
TO GİNGİ	:Tedavi Öncesi Gingival İndeks
TO KAN	:Tedavi Öncesi Kanama İndeksi

TO KAS	:Tedavi Öncesi Klinik Ataşman Seviyesi
TO PD4	:Tedavi Öncesi 4mmden büyük cep bulunan diş SCD ortalaması
TO PLAK	:Tedavi Öncesi Plak İndeksi
TO	:Tedavi Ortası
TÖ	:Tedavi Öncesi
TS 5CDS	:Tedavi Sonrası Cep Derinliği 5mm den Büyük Diş Sayısı
TS GA	:Tedavi Sonrası Tüm Ağız SCD ortalaması
TS GİNGİ	:Tedavi Sonrası Gingival İndeks
TS KAS	:Tedavi Sonrası Klinik Ataşman Seviyesi
TSPD	:Tedavi Sonrası 4mmden büyük cep bulunan diş SCD ortalaması
TS PLAK	:Tedavi Sonrası Plak İndeksi
TS	:Tedavi Sonu

Şekiller

Şekil1. Periodontitis Patogenezinin Şematik Özeti (Expert Reviews in Molecular Medicine 2013-Cambridge University Press).....	30
Şekil 2. Periodontitis Patogenezinin Enflamasyon Medyatörleri(Yucel-Lindberg ve Bage 2013).....	32
Şekil 3. Hastalardan Tükürük Toplanması	48
Şekil 4. Araştırma Akış Şeması	52
Şekil 5. Standart Stok Solüsyon Hazırlanma İçin (5 Mg/5 Ml (1000 Ppm)) Kullanılan Hassas Terazî	69
Şekil 6. Ependorf Santrifüjü	70
Şekil 7. Vortex Cihazı.....	70
Şekil 8. Degasing Yapılan Ultrasonik Banyo	71
Şekil 9. Mobil Faz pH Değerinin Ayarlanması	71
Şekil 10. Millipore Marka Ultrasafsu Cihazı.....	72
Şekil 11. Millipore Marka Sıvı Filtre Cihazı	72
Şekil 12. Kullanılan AGILENT® Marka C18 Kolon.....	73
Şekil 13. HYPERSİL® Marka Ods-2 Kolon.....	73
Şekil 14. ELISA Kitlerinin Banyo Cihazı İle ELISA Okuyucu	73
Şekil 15. ELISA Plate'lerinin Kullanılması	74
Şekil 16. Kurubuz Eşliğinde Örneklerin Laboratuvara Taşınması	74
Şekil 17. HPLC SCHIMADZU® Cihazının AMOK İçin çıkardığı kalibrasyon eğrisi ve retansiyon zamanı bilgisi	75
Şekil 18. AMOK İçin Kalibrasyon Eğrisi.....	75
Şekil 19. DOKSİ İçin kalibrasyon eğrisi ve retansiyon zamanı	76
Şekil 20. DOKSİ için kalibrasyon eğrisi	76
Şekil 21. DOKSİ spektrum ve retansiyon kromotogramı(346 nm, kalibrasyon noktası)77	
Şekil 22. AMOK spektrum ve retansiyon kromotogramı (210 nm kalibrasyon noktası)78	
Şekil 23. METRO spektrum ve retansiyon kromotogramı(320 nm kalibrasyon noktası)	79
Şekil 24. Hasta Tükürük Örneği Kromotogramı (320 nm METRO Konsantrasyon Verisi)	80

Şekil 25. Tedavi Öncesi-Sonrası Genel Ağız SCD Veri Grafiği	82
Şekil 26. Tedavi Öncesi-Sonrası SCD>4 mm Veri Grafiği	83
Şekil 27. Tedavi Öncesi- Sonrası Klinik Ataşman Seviyesi Veri Grafiği	84
Şekil 28. Tedavi Öncesi-Sonrası Plak İndeksi Veri Grafiği	85
Şekil 29. Tedavi Öncesi-Sonrası Gingival İndeks Veri Grafiği	86
Şekil 30. Tedavi Öncesi-Sonrası Kanama İndeksi Veri Grafiği	87
Şekil 31. Tedavi Öncesi-Sonrası 5 mm'den Büyük Cep Derinliği Sayısı Veri Grafiği ..	88
Şekil 32. Gruplara Göre Yaş Ortalaması	89
Şekil 33. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı	89
Şekil 34. Amoksisilin ve Metrozinodol Kombinasyonunun Tükürük Konsantrasyonu .	90
Şekil 35. Doksisisiklin Tükürük Konsantrasyonu	91
Şekil 36. Kollajen Veri Grafiği	99
Şekil 37. Elastin Veri Grafiği	104
Şekil 38. Mmp1 Veri Grafiği	109
Şekil 39. Mmp3 Veri Grafiği	113
Şekil 40. Mmp9 Veri Grafiği	117
Şekil 41. Elastin Ortalama Değerleri Grafiği	121
Şekil 42. Kollajen Ortalama Değerleri Grafiği	122
Şekil 43. MMP-1 Ortalama Değerleri Grafiği	123
Şekil 44. MMP-3 Ortalama Değerleri Grafiği	124
Şekil 45. MMP-9 Ortalama Değerleri Grafiği	125
Şekil 46. Mine Sement Sınırının 4 mm Apikal CT Kesit Görünümü (Üst Çene) (Darby ve Ngo 2013)	135
Şekil 47. Mine Sement Sınırının 4 mm Apikal CT Kesit Görünümü (Alt Çene) (Darby ve Ngo 2013)	135
Şekil 48. Yara İyileşmesinde Epitel Hücre Hareketleri (Chen ve Parks 2009).	167

Tablolar

Tablo 1. Plak İndeks Değerleri	54
Tablo 2. Gingival İndeks Değerleri	55
Tablo 3. Kanama İndeks Değerleri	56
Tablo 4. Çalışma Verileri.....	81
Tablo 5. Tedavi Sonrası-Öncesi Genel Ağız SCD Veri Farkları.....	82
Tablo 6. Tedavi Sonrası-Öncesi SCD>4 mm Veri Farkları.....	83
Tablo 7. Tedavi Sonrası-Öncesi klinik Ataşman Seviyesi Veri Farkları.....	84
Tablo 8. Tedavi Sonrası-Öncesi Plak İndeksi Veri Farkları	85
Tablo 9. Tedavi Sonrası-Öncesi Gingival İndeks Veri Farkları	86
Tablo 10. Tedavi Sonrası-Öncesi Kanama İndeksi Fark Verileri.....	87
Tablo 11. Tedavi Sonrası-Öncesi 5 mm'den Büyük Cep Derinliği Sayısı Fark Verileri	88
Tablo 12. Korelasyon Analizi Sonuç Tablosu Açıklamaları	91
Tablo 13. AMOK-MET grubu veriler arasında korelasyon analizi sonuçları (kısaltmalar için bkz Tablo 12.).....	92
Tablo 14. DOKSİ Grubu Veriler Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları (kısaltmalar için bkz Tablo 12.).....	94
Tablo 15. AZT Grubu Verileri Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları (kısaltmalar için bkz Tablo 12.).....	95
Tablo 16. Kontrol Grubu Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları (kısaltmalar için bkz Tablo 12.).....	97
Tablo 17. AÖ ve KS Fark Değerleri	98
Tablo 18. Kollajen Veri Tablosu	100
Tablo 19. Kollajen Tedavi Sonrası-Öncesi Fark Verileri	100
Tablo 20. Duncan's Multiple Range Test KOL1	101
Tablo 21. Duncan's Multiple Range Test KOL4	102
Tablo 22. Duncan's Multiple Range Test KOL 1-2	102
Tablo 23. Duncan's Multiple Range Test kol 3-1	103

Tablo 24. Duncan's Multiple Range Test kol 4-1	103
Tablo 25. Elastin Veri Tablosu	104
Tablo 26. Duncan's Multiple Range Test ELAS1	105
Tablo 27. Duncan's Multiple Range Test ELAS4	106
Tablo 28. Duncan's Multiple Range Test ELAS4-1	106
Tablo 29. Duncan's Multiple Range Test for ELAS2-1	107
Tablo 30. Duncan's Multiple Range Test ELAS1-3	107
Tablo 31. Duncan's Multiple Range Test ELAS4-1 Fark.....	108
Tablo 32. MMP1 Veri Tablosu.....	109
Tablo 33. Duncan's Multiple Range Test MMP1_1	110
Tablo 34. Duncan's Multiple Range Test MMP1_4	110
Tablo 35. Duncan's Multiple Range Test MMP1_2	111
Tablo 36. Duncan's Multiple Range Test MMP1_3	111
Tablo 37. Duncan's Multiple Range Test MMP1_4-1 fark	112
Tablo 38. Mmp3 Fark Verileri.....	113
Tablo 39. Duncan's Multiple Range Test MMP3_1	114
Tablo 40. Duncan's Multiple Range Test MMP3_2	114
Tablo 41. Duncan's Multiple Range Test MMP3_3	115
Tablo 42. Duncan's Multiple Range Test MMP3_4	115
Tablo 43. Duncan's Multiple Range Test MMP3_4-1 fark	116
Tablo 44. MMP9 Fark Verileri	117
Tablo 45. Duncan's Multiple Range Test MMP9_1	118
Tablo 46. Duncan's Multiple Range Test MMP9_2	118
Tablo 47. Duncan's Multiple Range Test MMP9_3	119
Tablo 48. Duncan's Multiple Range Test MMP9_4	120
Tablo 49. Duncan's Multiple Range Test MMP9_4-1 fark	120
Tablo 50. Elastin Ortalama Verileri.....	121
Tablo 52. MMP-1 Ortalama Verileri	123
Tablo 53. MMP-3 Ortalama Verileri	124
Tablo 54. MMP-9 Ortalama Verileri	125

1. GİRİŞ

Periodontal tedavideki esas amaç patojenik mikro organizmaları azaltarak ya da elimine ederek konak ile uyumlu hale gelen doğal dişleri koruyan hale gelmesini amaçlamaktadır (Dumitrescu 2011, Zandbergen ve ark., 2013, Astasov-Frauenhoffer ve ark., 2014, Plessas 2014).

Etkin tedavi ağız ortamında normalde de bulunan patojen mikroorganizmaların seviyesini düşürmek ve ekzojen yani ağız ortamında normalde bulunmayan enterik rodler veya pseudomonas gibi bakterileri uzaklaştırmayı amaçlamaktadır (Dumitrescu 2011).

Periodontal hastalıkların en etkili etiyolojik ajanı, biyofilm içinde bulunan mikroorganizmalarında içinde bulunduğu dental plaklardır. Biyofilmler, matris kaplı, birbirlerine ve yüzeye tutunmuş bakteri topluluklarıdır (Dentino ve ark., 2013). Biyofilm bakteriye tek başına planktonik seviyede olduğunda elde edemeyeceği özellikler eklemektedir. Bu özelliklerin en önemli olanı konak savunma medyatörlerinin etkilerini uzaklaştırması ve antibiyotiklerin etkisini azaltmakla beraber klorheksidin gibi kimyasal öldürücülerin etkisinden korumasıdır (Chandki ve ark., 2011).

Biyofilmlerde bulunan organizmalar planktonik hallerinden 1000-1500 kez daha çok antibiyotiklere karşı dirence sahiptirler. Biyofilm matriksi antibiyotiklerin difüzyonunu engelleyebilmektedir. Kimyasal olarak çok aktif olan ya da kuvvetli yük taşıyan antibiyotikler daha derin biyofilm tabakasına ulaşmadan iyon değişimi gibi mekanizmalarla deaktive edilmektedir (Socransky ve Haffajee 2002, Chandki ve ark., 2011).

DOS ve tükürük konsantrasyonu daha çok olan antibiyotikler periodontal tedavide daha etkili olacağı kaçınılmazdır. Bu düşünce ile periodontolojide kullanılan AMOK-METRO kombine antibiyotik rejimi ve AZİTRO ile DOKSİ konsantrasyonları tedavi

döneminde ve tedaviden 2 hafta sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Kök yüzeyi düzleştirmesine ilave antibiyotik tedavisi agresif periodontitis ve tedaviye cevap vermeyen periodontitis'te standart hale gelmiştir (Dentino ve ark., 2013).

Yaklaşık %20-%30 KP vakaları, klasik periodontal tedaviye uygun cevap vermemektedirler. Bu yetersiz cevap, yetersiz kök yüzeyi düzleştirmesi, yetersiz plak kontrolü, sistemik durumlar, immün sistem baskılanması, kötü yapılmış restorasyonlar, okluzal fonksiyon bozuklukları, periodontal endodontik lezyonlar, sigara ve benzer etkenler ve tahmin edilemeyen faktörlerin önüne geçilememesi sebebi ile oluşmaktadır (Shaddox ve Walker 2010).

Mekanik tedaviye cevap vermeyen durumlar (örneğin uygun alanlara ulaşamaması sebebi ile yapılabilen yetersiz kök yüzeyi düzeltilmesi) doku içinde uygun olmayan bakteri kolonizasyonunun bırakılmasına yol açabilmekte ve bu da fırsatçı enfeksiyonu ya da periodontal hastalığın tekrar nüksetmesi gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu gibi durumlarda antibiyotik tedavisinin klasik mekanik tedavi ile beraber kullanılması uygun sonuçlar doğuracaktır (Pejčić ve ark., 2010).

Antibiyotikler sistemik ya da lokal olarak uygulanabilmektedir. Sistemik antibiyotik periodontal dokulara ve cep içine serum ile penetre olurlar. Bu şekilde kök yüzeyi düzleştirmesi ile veya lokal antibiyotikler ile ulaşamayan bölgelere ulaşabilirler. Aynı zamanda tekrar enfeksiyon odağı olabilen dil yüzeyindeki bakteri odakları gibi diğer koloni odaklarını da baskılayarak ikincil kronik enfeksiyonların oluşmasını engellerler (Rudney ve ark., 2001, Pejčić ve ark., 2010).

Periodontitisin ilerlemesinde antibiyotiğin değerlendirildiği birçok çalışmada, sistemik uygulanan antibiyotiklerin daha çok ataşman kazancı ile cep derinliklerinin azaltılmasında, sadece antibiyotik ya da antibiyotikle beraber kök yüzeyi düzleştirmesi ya da antibiyotik, kök yüzeyi düzleştirmesi ve periodontal cerrahi ile beraber, daha etkili olduğu gösterilmiştir (Pejčić ve ark., 2010).

Kardas ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada antibiyotiklerin kullanılması değerlendirilmiş ve tedavinin yarıda kesilmesi, doz atlanması ya da kullanılmayan artık olarak bırakılan antibiyotiklerin daha sonra tekrar kullanılma sıklığını incelemişlerdir. Ortalama antibiyotik rejimine tam uyma oranını %62,2 bulmuşlardır. Ayrıca yaptıkları araştırmada 2848 yayın incelemiş ve bunlardan 48 tanesini değerlendirdikleri meta analizlerinde artık bırakılan antibiyotiklerin tekrar kullanılma oranını ise %28.6 olarak belirlemişlerdir (Kardas ve ark., 2005).

Günümüzde antibiyotiklerin periodontal tedavi ile birlikte kullanılıp kullanılmaması tartışılırken, diş hekimliği dışında bulunan diğer tıp branşlarında reçete edilen antibiyotiklerin sıklığı ve ilaç rejimine uyan hastaların %60'larda olması kalan %40'ın ilacı erken kesmesine bağlı olarak antibiyotiklere karşı gelişebilecek direnç mekanizmasının daha tehlikeli olması ya da bu kullanılmayan antibiyotiklerin hastaların kendi kararları ile tekrar kullanılması sonucu zaten eksik doz içeren kutular ile ikinci kez antibiyotik rejiminin yarıda bırakılması ile dirençli mikroorganizmalar artmaktadır. Antibiyotiklerin tedavi esnasında gereğinden fazla yazılması antibiyotiklere olan direnci arttırabilirken hasta tarafından nasıl kullanıldığı da bu direncin gelişmesinde önemlidir (Kardas ve ark., 2005).

Yapılan çalışmalar periodontal tedavilerin bakteriel endokardit riskini arttırdığı, antibiyotiklerin periodontal tedavide, profilaksi amaçlı, dokuya invaze olmuş bakterilerin periodontal tedaviden önce kontrol altına alınması ya da periodontal tedavi sonrası oluşan pyrexia semptomlarından hastaları korumak amacı ile kullanılmasının uygun olabileceği düşünülmüştür (Rudney ve ark., 2001, Kinane ve ark., 2005, Gomi ve ark., 2007b).

MMP ekspresyonu ve aktivitesi non-inflame periodonsiyumda düşük miktarlarda bulunurken inflame alanlarda miktarları artmaktadır. MMP-8 ve MMP-13 periodontal hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. MMP-8, Timp-1 ve Kollajen tip 1 karboksiterminaltelopeptiti (ICTP-1) tükürük teşhis yöntemlerinde ileri periodontitisin teşhisinde kullanılabilir potansiyel medyatörlerdendir. MMP-3 ve Timp-1 mRNA ekspresyonları hastalıklı dokularda normal dokulara göre daha yüksek miktarlarda bulunmuştur. MMP-3 ve Timp-1 polimorfizmleri KP ile ilişkilendirilmiştir. MMP-1,

MMP-3, MMP-9 polimorfizmleri Çin populasyonunda periodontitise yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Antibiyotiklerin kullanılması ile beraber bazı antibiyotiklerin antimikrobiyal etkisi dışında konak modülasyonu etkisinde olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Düşük doz DOKSİ bu konuda literatürde en çok çalışma yapılmış ajanlardan birisidir. Son yıllarda AZİTRO'da konak modülasyonunda etkisinin olabileceği düşünülmüş hatta düşük doz AZİTRO denemelerine başlanmıştır (Hirsch ve ark., 2012) (Mencarelli ve ark., 2011).

Bu bilgiler eşliğinde KP'li bireylerde DOKSİ, AMOK-METRO kombinasyonu, AZİTRO ve sadece SRP uygulanan bireyler ile sağlıklı bireylerin DOS MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 seviyelerini uygulanan Faz 1 periodontal tedavi esnasında ve sonrasında Kollajen Tip 1 degradasyonu ve Elastin degradasyonu, tükürük antibiyotik konsantrasyonlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesiyle literatüre faydalı bilgiler ilave edeceğimize ve meslektaşlarımıza periodontal yaklaşımlarında en etkili ve en çok kabul edilebilen antibiyotik rejiminin belirlenmesinde ışık tutabilmeyi amaçlamış bulunmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş çevresindeki koruyucu ve destekleyici dokuların enflamatuvar sürecidir (Shaddox ve Walker 2010). İki çeşit periodontal hastalık vardır; Gingivitis ve Periodontitis (Pejčić ve ark., 2010). Diş yüzeyinde bakteri plağı birikimi ile *gingivitis* olarak adlandırılan marjinal doku inflamasyonu oluşur (Shaddox ve Walker 2010). Gingivitis periodontal hastalığın geri dönüşü olan ve sınırlı doku tutulumu olan çeşididir (Pejčić ve ark., 2010). Plağa bağlı gingivitis yumuşak dokuların inflamasyonu olup bileşim epitelinin apikale migrasyonu olmayan formudur (Walchuck 2010).

Gingivitis en sık görülen periodontal hastalıktır (Newman ve ark., 2011). Gingivitis; klinik ataşman kaybı, kemik yıkımı, devamında diş mobilitesi ve dişin kaybı ile karakterize periodontitise dönüşebilmektedir. Periodontitisin en sık görülen hali olan KP ise diş destek dokularının, birleşim epitelinin, alveoler kemiğin yavaş ilerleyen ve cep oluşumu veya diş eti çekilmesi ile belirlenen formudur (Walchuck 2010). KP, yavaş gelişen ve ağrısız süreci ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Her yaşta görülebilir ancak sıklıkla orta yaşlı erkeklerde görülür. KP tedavisinde en önemli aşama hastalığın zamanında teşhis edilmesidir. Yavaş ilerleyen ve ağrısız bir hastalık olduğu için çoğu zaman hastalar tedavi arayışı içine girmezler ve genellikle ileri derecede kemik yıkımı ve diş mobilitesi ile diş hekimine başvururlar. Periodontal hastalıklar için en baskın etiyolojik faktör, direkt ve indirekt doku yıkımına sebep olabilen bakteridir. Çoğu KP vakası sadece diş yüzeyi temizliği ve kök düzleştirmesi ile tedavi edilebilmektedir. Ancak konak savunmasını etkileyen ya da bölgesel sebeplerden dolayı tedavinin seyri etkilenebilmektedir. Bu sebeplere örnek olarak; sigara, şeker hastalığı, stres, genetik faktörler, okluzal travma ve hasta uyumu gösterilebilir. KP'nin tedavisi, ağrısız ve yavaş ilerleyen yapısının olması, hastanın uyumu ile ilgisi olması, tedavi sürecini etkileyen çok

sayıda etkenin olması gibi sebeplerden dolayı oldukça zordur. Tedavi sürecinin en önemli basamaklarından biriside destekleyici periodontal tedavidir (Shaddox ve Walker 2010).

2.2. Sınıflandırma

Günümüzde kullanılan periodontal hastalıklar sınıflandırması, 1999 yılında yapılan “International Workshop For Classification Of Periodontal Diseases And Conditions” ‘a dayanmaktadır (Armitage 1999).

Bu sınıflandırma;

- 1) Gingival Hastalıklar
 - 2) Kronik Periodontitis
 - 3) Agresif Periodontitis
 - 4) Sistemik Hastalıklarla ilişkili Periodontitis
 - 5) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
 - 6) Periodonsiyumun Apseleri
 - 7) Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
 - 8) Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar
- (Armitage 1999, Dentino ve ark., 2013).

Kronik periodontitis erişkin popülasyonunda en sık görülen periodontal hastalıktır (Armitage 1999).

Kronik periodontitis yavaş ilerleyen bir hastalık olmasına rağmen zaman zaman hızlı yıkım evreleri geçiren ve her dişte eşit hızda yıkım olmayan, bazı bölgelerde daha hızlı yıkım gösterebilen yapısı gereği sürekli kontrol edilmesi gereken bir hastalıktır (Lindhe ve ark., 2009). Yıkım evrelerini düzenleyen konak savunma mekanizmasının durumudur. Interleukin-1B, Tümör Nekroz Faktör Alfa, Prostaglandinler gibi medyatörlerin doku yıkımının olduğu bölgede fazlaca üretilmesi kronik ve kalıcı enflamasyon belirtisidir. Bu medyatörler doku yıkım medyatörlerinden olan Matriks Metallo Proteinazları, Plazminojen ve Polimorfonükleer Serin Proteazlar gibi faktörleri etkileyerek kemik yıkımına kadar doku yıkımını ilerletebilirler (Pejčić ve ark., 2010).

Uygun KP tanısı konulabilmesi için hastanın tüm ağız kayıtlarının alınması gerekmektedir. Bu kayıt SCD, KAS, Kİ, Pİ, Furkasyon Tutulumu, Süpürasyon, Mobilite, Okluzal Travma, Açık Kontak Alanları Ve Kemik Seviyesi İçin Radyografileri içermelidir. Bunların tümü değerlendirildiğinde KP tanısı konulabilir. Her Gingivitis KP'ye dönüşmez ancak her KP Gingivitis sonucu oluşmaktadır. KP'yi önlemenin en önemli basamağı Gingivitis'in tedavisinden geçmektedir (Shaddox ve Walker 2010).

2.3. Biyofilm

Periodontal hastalık ve çürük etyopatogenezinde mikrobiyal biyofilmler etkilidir. Biyofilmlerin uzaklaştırılması periodontal hastalıkların ve çürüğün oluşumunu önlemede kesin ve sürekli yapılması gereken bir işlemdir (Socransky ve Haffajee 2002, Chandki ve ark., 2011).

Ağız boşluğu birçok bakterinin ve bakteri ürünlerinin sürekli bulunduğu açık ve sürekli gelişen bir sistemdir. Birçok bakterinin beraber yaşadığı bir habitat oluşturmaktadır. Herhangi bir grup bakterinin bir oyukta büyüebilmesi için bir ortamda tutunabilmesi kabiliyetinin olması gerekmektedir. Bu ortam ağız boşluğunda diş yüzeyi ve periodontal cep ya da gingival sulkustur. Bakterilerin diş yüzeyine tutunmuş hallerine plak denilmektedir (Socransky ve Haffajee 2002). Periodontal hastalıkların en etkili etiyolojik ajanı, biyofilm içinde bulunan mikroorganizmaların da içinde bulunduğu dental plaktır. Biyofilmler; matris kaplı, birbirlerine ve yüzeye tutunmuş bakteri topluluklarıdır. Dental biyofilmlerinin içeriğinin çok karmaşık olması sebebi ile günümüzün ileri teknoloji ürünler kullanılarak içerikleri anlaşılmıştır (Dentino ve ark., 2013).

Gaspak sistemi ve *anaerobik glove box* sistemlerinin gündeme gelmesi ile çok çeşitli anaerobik planktonik tür ağız boşluğunda tespit edilmiştir. Bu ileri teknik sistemler ve çok çeşitli epidemiyolojik veri ile birlikte periodontal hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde belirgin gram negatif anaerobik bakteri türleri ile ilişki kurulmuştur (Dentino ve ark., 2013). *Gaspak* sistemi ile yapılan anaerobik mikroorganizmaların

antibiyotik duyarlılık testleri ilk kez 1972’de Wikins ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. (Wikins ve ark., 1972)

Plak; “Özel fakat çok değişken kompozisyonu ve yapısal değişiklikleri bulunan bakteriler ve bu bakterilerin ürünlerinin yüksek oranda organize olmuş ekstraselüler matriks içinde kolonize olmuş halidir” (Socransky ve Haffajee 2002). Bakterinin koloni kurabilmesi için gereken ortam doku tipine, lokalizasyona ve dış kuvvetlere maruz kalmasına bağlıdır. Diş eti oluğu ve dişler arası Col bölgesi bakteri tutulumu için çok uygun bölgelerdir. Öncü koloniler *streptokok*, *veilonella*, *prevotella*, *neisseria*, *gemella*, *actinomicesler* ve diğerleridir. Olgunlaşma sürecinde bakteriler birbirleri ile etkileşirler ve genetik bilgi aktarımının yanı sıra yeterli çoğunluğu algılama (*quorum sensing*) sistemleri ile biyofilm içinde uygun çoğunluğa kadar çoğalırlar. Buna ilaveten, bakteriler biyofilm içerisinde beslenirler ve diğer türlerden korunmak için *bakteriosin* üretirler. Konak ve sert dokular, stabil bir topluluk oluşumunda yardımcı olurlar (Dentino ve ark., 2013).

Bir biyofilm, çok çeşitli mikroorganizmaların fiziksel metabolik ve moleküler ilişkisini içermektedir. İşbirliği içinde bulunan mikrobik topluluk, içerdiği organizmalara daha çok büyüme şansı, antimikrobiyal ajanlara karşı dirençte etkinlik ve konak savunma medyatörlerinden gizlenme ve patojenitelerinin artmasını sunmaktadır (Socransky ve Haffajee 2002, Lindhe ve ark., 2009, Chandki ve ark., 2011). Bu sebeple biyofilmler diş çürüğü ve periodontal rahatsızlıklarda esas etkindir. Plak henüz kalsifiye olmadan rutin oral hijyen işlemleri ile uzaklaştırılabilirken bunun kalsifiye hali olan kalkulus, diş taşı, profesyonel temizlik ile uzaklaştırılabilmektedir (Chandki ve ark., 2011).

2.3.1. Biyofilmlerin özellikleri

Biyofilmler, doğal su içeren her yüzeyde bulunabilmektedirler (Lindhe ve ark., 2009). Biyofilm bakteriye tek başına planktonik seviyede olduğunda elde edemeyeceği özellikler eklemektedir. Bu özelliklerin en önemli olanı konak savunma medyatörlerinin

etkilerini uzaklaştırması ve antibiyotiklerin etkisini azaltmakla beraber klorheksidin gibi kimyasal öldürücülerin etkisinden korumasıdır (Chandki ve ark., 2011).

Biyofilmlerde bulunan organizmalar planktonik hallerinden 1000-1500 kez daha çok antibiyotiklere karşı dirence sahiptirler. Bakteri türüne ve antibiyotiğe göre direnç farklılık göstermektedir. Bakterilerdeki bu rezistans beslenme durumlarına, büyüme oranlarına, ortam ısısına, pH ve antimikrobiyal ajanın sub-efektif konsantrasyon değerine göre değiştiği düşünülmektedir. Diğer önemli faktör ise bakteri türlerinin yavaş yavaş büyümesidir. Bu da bakterileri bakterisidal antibiyotiklere karşı daha dirençli yapmaktadır. Biyofilm matriksi antibiyotiklerin difüzyonunu engelleyebilmektedir. Kimyasal olarak çok aktif olan ya da kuvvetli yük taşıyan antibiyotikler daha derin biyofilm tabakasına ulaşmadan iyon değişimi gibi mekanizmalarla deaktive edilmektedir (Socransky ve Haffajee 2002, Chandki ve ark., 2011).

Süper dirençli bakteriler biyofilmlerde tespit edilmiştir. Bu bakteriler antibiyotiği hücre dışına atan pompaya sahip olabilmektedirler. Bu gibi durumlarda ise hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler tercih edilmelidir. Yukarıda bahsedilen durumlardan dolayı biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotiklerin kullanımı kritiktir (Socransky ve Haffajee 2002). Biyofilmlerin birçok mikrobiyal enfeksiyonlarda odak oldukları tespit edilmiştir. Bunlar; diş çürükleri, periodontal hastalıklar, otitis media, iskelet kas enfeksiyonları, nekrotizan fasiitis, safra kesesi enfeksiyonu, osteomyelit, bakteriyel prostat, endokardit, melioidoz, kistik fibröz pnömoni, peri-implantitistir. Bu enfeksiyonların tamamının ortak noktası kalıcı ve kronik enfeksiyon olmalarıdır (Socransky ve Haffajee 2002).

Olgun dental biyofilmler, çok sayıda türe ev sahipliği yaparlar. Moleküler tayin metotları ile ağız ortamında yaklaşık 700 çeşit tür tespit edilmiştir. Türlerin kompozisyonu kişiden kişiye değişir, hatta aynı kişide bölgeden bölgeye değişmektedir. İlk kolonizasyondan olgun hatta patolojik sub veya supragingival plağın oluşumunda biyofilm, kolonizasyon, fırsatçı bakterilerin gelişimi, patojenik mikroorganizmaların entegrasyonu ve işgali gibi aşamalardan geçmektedir. Birçok fırsatçı patojen biyofilm içerisinde, üremeleri ve patojenik özelliklerinin ortaya çıkabileceği ortamı diğer patojenik

olmayan bakteriler ile uyum içerisinde yaşayarak beklerler. Bu durum ortam şartları değişir ve bu fırsatçı patojenik bakterilerin etkili olması için gerekli ortam şartları sağlanana kadar devam eder. Klinik durumu kötüye giden çoğu hastada bazı grup bakterilerin sayısı çok azalır ya da tamamen yok olur. Subgingival biyofilmde periodontal hastalıklar ile ilgisi olduğu düşünülen çok sayıda patojen mikroorganizma tespit edilmiştir. Bunlar; *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *T. forsythia*, *T.denticola*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *E. corodens*, *C. rectus*, *P. micra*, *S. intermedius* (Dentino ve ark., 2013).

2.3.2. Kırmızı kompleks

Üç tür; *P.gingivalis*, *T.forsythia*, ve *T.denticola* kırmızı kompleks olarak adlandırılır ve KP'nin ilerlemesinden sorumludurlar (Dentino ve ark 2013).

a) P.gingivalis; Gram negatif, siyah renkte, hareketsiz (Holt ve Bramanti 1991) zorunlu anaerob, diğer biyofilm bakterilerinden sonra kolonize olabilen bir türdür. Virulans potansiyeli, fimbriyası ile oluşan adezyon ve koagregasyonu, vezikülleri, çeşitli hemaglutininleri ve dış membran proteinleri, kapsül lipopolisakkaritleri ile oluşturduğu konak savunması aktivasyonu, immunoglobulin ve kompleman proteazları, doku invazyonu ve tahribatında etkili çok sayıda peptidaz ile oluşur (Dentino ve ark 2013).

P.gingivalis'in en önemli virulans faktörü fimbriyasıdır. Bunun sayesinde konak ve diğer bakterilere yapışır. Bakterilerin kolonileşmesindeki en önemli basamak bu mukozaya ve diş yüzeyine yapışma dönemidir. Ayrıca *P.gingivalis*'in tükürükte bulunan prolinden zengin proteinlere de bağlanabildiğini göstermiştir. Bu da ortamda kolonizasyon oluşumu için *P.gingivalis*'in rolünün büyük olduğunu göstermektedir (Holt ve Bramanti 1991).

P.gingivalis'in birçok proteinazı bulunmaktadır. Bunlar bakterinin konak içerisinde yaşaması için gereklidirler. Yapılan çalışmalar sonucu *P.gingivalis*

proteinazları tip 1 ve tip 4 kollajen degradasyonu yaptığı ve ekstrasellüler matriksin fibrinojeni ve laminini degrade edebildiği gösterilmiştir (Holt ve Bramanti 1991).

P.gingivalis'in in vitro yapılan çalışmalarında asakkarolitik bakteri olduğu ve tripsin benzeri proteazının olduğunu göstermiştir. Bu sistein-proteinaz ailesine daha sonradan gingipainler denilmiştir (Holt ve Bramanti 1991).

P.gingivalis ayrıca prolyltriptidylpeptidase (PTP) olarak adlandırılan eksopeptidaz üretmektedir. Bu PTP polipeptitleri daha küçük peptit fragmanlarına dönüştürür ve bakteri için enerji ve karbon kaynağı olarak kullanılmasını sağlarlar. Bu ekzopeptidaz ayrıca kollajen-jelatin degradasyonunun son ürünlerini işleyebilme kabiliyeti bulunmaktadır. Bu şekilde bağ dokusu kaynaklı komponentlerin hastalıklı dokuda artışı olmaktadır (Holt ve Bramanti 1991).

b) *T.forsythia*; İlk Dr. Anne Tanner ve arkadaşları tarafından 1986 da tespit edilmiştir (Tanner ve ark., 1986). Daha çok *P.gingivalis* ile beraber isole edilmişlerdir ve aktif KP lezyonlarında bulunmaktadırlar (Holt ve Bramanti 1991).

Hareketsiz, iğ şeklinde, zorunlu anaerobik, gram negatif çubuktur. *P.gingivalis* ve *F.nucleatum* ile koagregasyon yaparlar. Proteolitik enzim ve sialidaz sekresyonu yapar. Apoptotik hücre ölümünü indükleyebilir. *T.forsythia* epitel hücrelerine invaze olabilir. Bu invazyonun olması için ortamda *P.gingivalis* olması gerekmektedir. *T.forsythia*'nın S yüzey özelliği sayesinde epitel hücrelerine yapışır veya invaze olur (Dentino ve ark., 2013).

T.forsythia'nın hücre ekstraktlarının sitolitik hücre ölümünü tetikleyebildiğini göstermişlerdir. Bu ekstraktların ayrıca periferik beyaz kan hücreleri ve lenfositler üzerine etkileride incelenmiştir.(Sharma 2010) HI-60 cell-line'larında *T.forsythia* hücre ekstraktlarının 50 ug/ml'ye kadar konsantrasyon bağımlı apoptozları gözlenmiştir. *T.forsythia*'nın kültür süpernatantı ya da bakteri ekstraktlarının her ikisi de apoptozu indüklemektedirler. Bu aktivite nedeniyle *T. Forsythia* aktivitesinin periodontitisin ilerlemesinde etkisinin olabileceği düşünülmüştür. *T.forsythia* *P.gingivalis* ve *T.denticola*

ile beraber periodontal cebe invazyonu yaptıklarında konak beyaz kan hücreleri tarafından saldırıya uğrarlar. Apoptotik tetikleme mekanizması burda devreye girerek bu hücrelerin aktivitesini engeleyebilmektedir. Bu şekilde hastalık daha ileri seviyelere taşınabilmektedir (Holt ve Bramanti 1991).

c) *T.denticola*; Gram negatif, anaerobik spirokettir ve oksijene toleransı vardır. Geç kolonizasyon yapar ve *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *F.nucleatum* gibi diğer bakterilere adhezinlerle tutunabilir. Çok çeşitli proteinaz ve peptidaz aktivitesi vardır (Dentino ve ark., 2013).

Sağlıklı bireylerde bulunan kolonizasyonda sayıca yok denecek kadar az iken hastalıklı bölgelerde total bakteri miktarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadırlar. *T.denticola*'nın kolonizasyonunda *P.gingivalis*'in önemli rolü bulunmaktadır. *P.gingivalis*'in fimbriyası aracılığı ile konağa tutunmasının ardından *T.denticola*'nın fimbria binding proteini olan dentisilini aracılığı ile kolonizasyonu gerçekleşmektedir. Bu bağlanma ayrıca *P.gingivalis*'in *T.denticola*'yı hareket kabiliyeti ile daha derin gingival dokulara taşınmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Holt ve Bramanti 1991).

T.denticola'nın kemotripsin benzeri proteinaz aktivitesi bulunmaktadır. Bu protein aynı zamanda *T.denticola*'nın konak hücrelerine adezyonunuda sağlamaktadır. Bazal membran komponentlerinden olan Tip 4 Kollajen Laminin ve Fibronektin yıkımında yapabilmektedirler (Holt ve Bramanti 1991).

Serum proteini olan *Transferrin*, IgG IgA ve $\alpha 1$ Anti-Tripsin ve çeşitli bioaktif peptitleri yıkabilmektedirler. *Dentisilin*, subtilisin benzeri enzim gibi davranarak Substance-P ve Anjiotensin-1 hidrolizi gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca çeşitli MMP'leri aktive edebilme yeteneği de bulunmaktadır. *T.denticola*'nın kollajen degradasyonu yapabildiği gösterilmiştir. In vivo ortamda *dentisilin* fonksiyonel durumda ise periodontitisin ilerleyen durumda olduğu söylenebilmektedir. Grenier ve arkadaşları *dentisilin*'in *T.denticola*'yı bazal membrandan geçirebildiğini ve bu şekilde bazal membranın permeabilitesinde artış olduğunu göstermişlerdir (Grenier ve McBride 1987, Grenier ve McBRIDE 1989, Holt ve Bramanti 1991).

2.4. Periodontal Tedavi

Günümüzde kabul edilen görüş, plak kaynaklı oluşan diş eti hastalıklarının tedavisinde, biyolojik olarak kabul edilebilen temiz diş yüzeyi elde edilmesi ile inflamasyonun elimine edilmesidir. Mevcut tedavi yaklaşımlarının hepsi, minimum sement kaldırılmasına dayanmaktadır (Dentino ve ark., 2013).

Periodontal tedavi; bakteriyel depozit alanlarının ve diş taşlarının subgingival alandan gerek el aletleri, gerek ultrasonik ya da sonik aletlerle, cerrahi ya da cerrahi olmayan tekniklerle uzaklaştırılması ve beraberinde uygun plak kontrolü esasına dayanmaktadır. Mekanik terapi için ultrasonik, sonik ya da el aletlerinin faydaları ve zararlarını kıyaslayan çalışmalar yapılmış ve bu tekniklerin klinik sonuçları benzer bulunmuştur. Sonik ve ultrasonik aletler, el aletlerine kıyasla daha kısa sürede temizlik yapabilmeleri açısından daha avantajlı bulunmuştur (Shaddox ve Walker 2010).

Genel tedavi planlaması günümüzde 5 fazdan oluşmaktadır;

- a) Sistemik faz
- b) Akut faz
- c) Sebepe yönelik tedavi fazı
- d) Cerrahi faz
- e) İdame fazı

(Stefanac ve Nesbit 2007, Dentino ve ark., 2013).

2.4.1. Başlangıç periodontal tedavi

Periodontal tedavi genel olarak, hastalığın kontrolü, cerrahi ve bakım fazlarından oluşmaktadır. Bu üç faz asemptomatik seyreden tüm periodontal hastalıkların tedavisinde uygulanabilir. “*Hastalığın kontrolü*” fazına ilk ya da sebebe yönelik tedavi fazları da denilmektedir. Bu tedavi patojenik mikrofilmin uzaklaştırılması, biyofilm oluşumunu tetikleyen faktörlerin elimine edilmesi ve yıkıcı inflamasyonun giderilmesini amaçlamaktadır. Plağa bağlı gingivite tedavi profesyonel ve kişisel plak uzaklaştırması

ile sağlanır. Antiseptik ajanlar plak oluşumunu önlemek için kullanılabilir. Plağa bağlı olmayan gingivite tedavinin en önemli basamağı inflamasyona sebep olan etkeni bulmak ve uzaklaştırmaktır. Her tedavide önemli olan cerrahi olmayan mekanik tedavi ile patojenik biyofilmin uzaklaştırılması, gerektiğinde antimikrobiyaller veya antienflamatuvar ajanlar kullanılması, devamında günlük plak uzaklaştırması işlemi gerekmektedir (Dentino ve ark., 2013).

2.4.2. Lokal antimikrobiyal tedavi

Yüksek konsantrasyonda antimikrobiyallerin direkt hastalık bölgesine uygulanmasının sistemik yan etkilerden korunmada önemli faydaları bulunmaktadır. Lokal antimikrobiyaller olarak Tetrasiklin fiberler, Klorheksidin çipler, Minoksilin mikrosferler, DOKSİ jellerdir. Başlangıç periodontal tedavisinde lokal antimikrobiyallerin kullanımının istatistiksel olarak anlamlı seviyede SK ve KAS artış gözlenmiştir. Ancak fiyat fayda oranı önemli bir etkidir. Günümüzde lokal antimikrobiyallerin esas kullanım endikasyonu izole cepleri bulunan KP ve mekanik tedaviye cevap vermeyen periodontitislere (Dentino ve ark., 2013).

2.4.3. Tüm ağız dezenfeksiyonu (TAD)

Konvansiyonel diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine alternatif olarak 1995 yılında 24 saatte yapılan TAD konsepti tanıtılmıştır. Buna göre ağız içi tüm bakteri kaynakları, dişeti cebide dahil, radikal olarak uzaklaştırılmasını amaçlamaktadır. Yapılan karşılaştırmalarda TAD antibiyotikli ya da antibiyotiksiz olarak konvansiyonel diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesine kayda değer bir üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir. Bu üç yaklaşımın herhangi birisi sebebe yönelik tedavi için geçerli olduğu kabul edilmiştir (Dentino ve ark., 2013).

Lazerler, Fotodinamik terapi, Cerrahi tedavi fazı, Access tedavi, Rezektif prosedürler, Rejeneratif periodontal tedavi, Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, Kök

yüzeyi hazırlanması, Mukogingival cerrahi prosedürleri diğer tedavi prosedürleridir (Dentino ve ark., 2013).

2.4.4. Destekleyici periodontal tedavi

Aktif periodontal tedavinin bitmesi ile beraber başlar. Çalışmalar periodontal hastalık geçiren hastaların diş kayıplarının tedavi bitiminde aldıkları destekleyici periodontal tedavinin sıklığı ve kalitesi ile değiştiğini göstermektedir (Dentino ve ark., 2013).

2.4.5. Başlangıç periodontal tedaviye ilave sistemik antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler, KP te ve agresif periodontitiste, özellikle derin ceplerde, klinik ataşman seviyesinde anlamlı kazanç artışına sebep olmaktadır.(Bidault ve ark., 2007, Deas ve Mealey 2010, Dentino ve ark., 2013) Ancak çoğu hastada sadece mekanik terapi periodontitisin tedavisinde etkili olmaktadır (Cugini ve ark., 2000) Antibiyotik dirençli mikroorganizmaların oluşabilmesi, antibiyotiklerin yan etkilerinin olması, gibi sebeplerden dolayı antibiyotiğin akılcı kullanılması periodontal tedavilerde önemlidir (Dentino ve ark., 2013, Ramasamy 2014).

Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi KP'nin tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak derin ceplere sahip KP hastaları cerrahi periodontal tedaviden daha olumlu sonuçlar almaktadırlar (Feres ve ark., 2012).KP vakalarının yaklaşık %20-%30'u, klasik periodontal tedaviye uygun cevap vermemektedirler. Bu yetersiz cevap, yetersiz kök yüzeyi düzleştirilmesi, yetersiz plak kontrolü, sistemik durumlar, immün sistem baskılanması, kötü yapılmış restorasyonlar, okluzal fonksiyon bozuklukları, periodontal endodontik lezyonlar, sigara ve benzer etkenler ve tahmin edilemeyen faktörlerin önüne geçilememesi sebebi ile oluşmaktadır (Shaddox ve Walker 2010).

Mekanik tedaviye cevap vermeyen durumlar, örneğin uygun alanlara ulaşılabilmesi sebebi ile yapılabilen yetersiz kök yüzeyi düzeltmesi, doku içinde uygun olmayan bakteri kolonizasyonunun bırakılmasına ve bu da fırsatçı enfeksiyonu ya da periodontal hastalığın tekrar nüksetmesi gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu gibi durumlarda antibiyotik tedavisi, klasik mekanik tedavi ile beraber kullanılması uygun sonuçlar doğuracaktır (Pejčić ve ark., 2010).

Antibiyotikler sistemik ya da lokal olarak uygulanabilmektedir. Sistemik antibiyotik periodontal dokulara ve cep içine serum ile penetre olurlar. Bu şekilde kök yüzeyi düzleştirilmesi ile veya lokal antibiyotikler ile ulaşılabilen bölgelere ulaşabilirler. Aynı zamanda tekrar enfeksiyon odağı olabilen dil yüzeyindeki bakteri odakları gibi diğer koloni odaklarını da baskılayarak ikincil kronik enfeksiyonların oluşmasını engellerler (Rudney ve ark., 2001, Pejčić ve ark., 2010).

Günümüzde KP'nin tedavisinde genel görüş, antibiyotik kullanımı için açık bir sebep olmadığı sürece, antibiyotiğe dirençli mikroorganizma oluşumunu veya fırsatçı mantar enfeksiyonunu tetikleyeceği gibi sebeplerden dolayı kaçınılmalıdır (Pejčić ve ark., 2010, Shaddox ve Walker 2010, Ramasamy 2014).

Periodontitisin ilerlemesinde antibiyotiğin değerlendirildiği birçok çalışmada, sistemik uygulanan antibiyotiklerin daha çok ataşman kazancı ile cep derinliklerinin azaltılmasında, sadece antibiyotik ya da antibiyotikle beraber kök yüzeyi düzleştirilmesi ya da antibiyotik, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve periodontal cerrahi ile beraber, daha etkili olduğu gösterilmiştir (Al-Joburi ve ark., 1989, Guerrero ve ark., 2005, Bidault ve ark., 2007, Cionca ve ark., 2009, Pejčić ve ark., 2010, Feres ve ark., 2012).

Ancak KP hastalarının %20-%30'u daha önceden belirttiğimiz gibi klasik periodontal tedaviye cevap vermezler. Bu gibi durumlarda kök yüzeyi düzleştirilmesi ile beraber verilen antibiyotiklerin avantajları vardır. Bu aşamada hangi antibiyotiğin en etkili olduğu sorusuna halen cevap bulunamamıştır. 16s RNA dizi tekniği gibi gelişmiş yeni teknikler henüz kültür ortamında yetiştirilememiş 700'den fazla çeşit bakterinin oral kavitede bulunduğunu ispatlamıştır. Ayrıca subgingival plağın biyofilm şeklinde olması

ve bir bakterinin biyofilm ortamında, kültür ortamından 500 kat daha fazla antibiyotik direnci göstermesi tedavinin zorluklarından biridir. Biyofilm içindeki bakteriler, planktonik hallerinden, biyofilm içinde daha az besin olması sebebi ile daha yavaş metabolizma içerirler, ayrıca antibiyotiklerin etkili olması için bakteri duvarından geçmesi gerekmektedir. Bu da biyofilmin kalınlığı ve içerdiği hücreler arası polisakkarit matriks varlığı sebebi ile daha zordur. Antibiyotiklerin işini güçleştiren diğer faktör de, patojen bazı bakterilerin konak hücrelerinin içine penetre olabilmesidir. Bu bakterilere örnek; *porphyromonas gingivalis* (KP'de baskın (Pejčić ve ark., 2010)), *actinobasillus actinomycetemcomitans* (agressif periodontitiste baskın (Pejčić ve ark., 2010)) ve *fusobacterium nucleatum* ve diğerleri. Sistemik antibiyotik konsantrasyonları veya memeli hücre içi antibiyotik konsantrasyonları bu bakterilerin uzaklaştırılması için gerekli miktara ulaşmamaktadır. Bu invaziv bakteri türleri klasik periodontal tedavinin ardından tekrar kolonize olarak cep içinde hastalığın devam etmesinde önemli sorun teşkil etmektedir (Shaddox ve Walker 2010).

Sonuç olarak çoğu klinisyen için hangi antibiyotik ve nasıl kullanılacağı henüz belirlenememiştir. Gerek konak farklılıkları gerek çoğu bakterinin kültür ortamında yetiştirilememesi ve bu bakterilerin laboratuvara taşınması esnasında anaerobik bakteri olması sebebi ile örneklerin oksidasyonu sonucu bozulması gibi sebeplerden dolayı antibiyotik seçimi için standart bir rejim belirlenememiştir. Subgingival florada bakterilerin türleri DNA analizleri ile mümkün olsa da henüz bu bakterilerin antibiyotik direncini gösteren mekanizma geliştirilememiştir. Bu gibi sebeplerden dolayı, tedavide genel olarak geniş spektrumlu ve deneysel (ampirik) antibiyotikler kullanılmaktadır (Shaddox ve Walker 2010).

2.5. Antibiyotikler

Periodontal tedavideki esas amaç patojenik mikro organizmaları azaltarak ya da elimine ederek konak ile uyumlu hale gelen doğal dişleri koruyan hale gelmesini amaçlamaktadır (Zandbergen ve ark., 2013, Astasov-Frauenhoffer ve ark., 2014, Plessas 2014).

Etkin tedavi ağız ortamında normalde de bulunan patojen mikroorganizmaların seviyesini düşürmek ve ekzojen yani ağız ortamında normalde bulunmayan enterik rodler veya pseudomonas gibi bakterileri uzaklaştırmayı amaçlamaktadır (Dumitrescu 2011).

Periodontal sağlığı mikrobiyal ve konak duyarlılık faktörleri belirlemektedir. Subgingival mikrobiyal kompozisyon kişiden kişiye değişmektedir (Socransky ve Haffajee 2002).

Hasta motivasyonu ve oral hijyen eğitimi ile beraber supra ve sub gingival plağın ve diş taşı depositlerinin uzaklaştırılması plak retantif alanların düzeltilmesi risk faktörlerinin modifikasyonu mekanik tedavinin esaslarındandır (Plessas 2014).

Mekanik periodontal tedavi sub ve supragingival bakteri odaklarını uzaklaştırabilmesine rağmen çoğu zaman majör patojenler dokuya invaze olma yetenekleri ile furkasyon gibi ulaşımı zor olan yerlerde kalması ile el aletlerinin ulaşamadığı ağzın diğer bölgelerinde bulunmaları ile ya da zayıf konak savunma sistemi sayesinde periodontal patolojinin devam etmesini sağlayabilirler (Dumitrescu 2011).

Klasik mekanik tedaviler, dentin kanallarında, lakünlerde, konkavitelerde, yumuşak dokuya invaze halde bulunan bakterileri elimine etmekte yetersiz kalmaktadır. A. A mekanik tedaviye direndiği gösterilmiştir (Plessas 2014).

Periodontal antibiyotik terapisi mekanik tedaviyi daha etkin kılmak ve konak savunmasını daha etkin hale getirmeyi amaçlamaktadır (Dumitrescu 2011, Plessas 2014).

2.5.1. Sistemik antibiyotik kullanmanın avantajları

Sistemik antibiyotiklerin mekanik debritleme ve lokal antiseptik kullanıma avantajları vardır. Serum vasıtası ile sistemik antibiyotikler derin cep tabanına furkasyon alanlarına ve dişeti epiteline invaze olmuş ve bağ dokusuna geçmiş mikroorganizmalara

da etkilidirler (Slots 2002, Socransky ve Haffajee 2002, Bidault ve ark., 2007, Dumitrescu 2011, Plessas 2014).

Sistemik antibiyotikler ayrıca oral mukozada ve diş çevre dokusu dışındaki dokularda kolonize olmuş bakteri topluluklarını da uzaklaştırarak, subgingival tekrar kolonizasyonu da engellemektedirler (Bidault ve ark., 2007, Dumitrescu 2011).

Periodontal hastalığın tedavi sonrasında tekrar oluşan vakalar incelendiğinde hareketli çomaklar daha çok dil yüzeyinde ve tonsillalarda bulunmaktadır (Slots 2002). Benzer durum spiroketlerin sadece dil yüzeyinde bulunmasında da gözlemlenmiştir. Siyah pigmente bakteroides ailesi tedavi edilmemiş periodontitis vakalarında ağızın her bölgesinde tespit edilmiş hatta tükürük içinde de tespit edilmiştir. *A.actinomyetemcomitans* ile ilişkili periodontitis vakalarında bu patojen mikroorganizma, derin ceplerde, normal ceplerde, yanak, dil, tükürükte tespit edilmiştir. Uzun süreli mikrobiyolojik ve klinik takibi yapılan AMOK ve METRO ile desteklenmiş kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra incelenen ağızda sadece cep içinde değil rezervuar etkisi gösteren yanak dil ve tükürükte de etkin bir şekilde *A.actinomyetemcomitans* uzaklaştırıldığı tespit edilmiştir (Slots 2002, Dumitrescu 2011).

2.5.2. Sistemik antibiyotiklerin dezavantajları

Sistemik antibiyotik kullanımının periodonsiyum için riskleri vardır. Penisilin ve tetrasikline direnç gelişmiş bakteri topluluğunda artış olduğu periodontitis hastalarında tespit edilmiştir. Uzun ya da tekrarlanan sistemik antibiyotik kullanımı fırsatçı mikroorganizmalara ortam sağlayabilir ve süper enfeksiyonlar oluşabilir. Ayrıca bunların sistemik yan etkileri de olabilmektedir (Socransky ve Haffajee 2002, Bidault ve ark., 2007, Dumitrescu 2011).

Kardas ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada antibiyotiklerin kullanılması değerlendirilmiş ve tedavinin yarıda kesilmesi, doz atlanması ya da kullanılmayan artık olarak bırakılan antibiyotiklerin daha sonra tekrar kullanılma sıklığını

incelemişlerdir. Ortalama antibiyotik rejimine tam uyma oranını %62,2 bulmuşlardır. Ayrıca yaptıkları araştırmada 2848 yayın incelemiş ve bunlardan 48 tanesini değerlendirdikleri meta analizlerinde artık bırakılan antibiyotiklerin tekrar kullanılma oranını ise %28.6 olarak belirlemişlerdir (Kardas ve ark., 2005).

Hekimlerce reçete edilen antibiyotiklerin sıklığı ve ilaç rejimine uyan hastaların %60 olması ve kalan %40 ise ilacı erken kesmesine bağlı olarak antibiyotiklere karşı gelişebilecek direnç mekanizmasının daha tehlikeli olması önemlidir. Bu kullanılmayan antibiyotiklerin hastaların kendi kararları ile tekrar kullanması sonucu zaten eksik doz içeren kutular ile ikinci kez antibiyotik rejiminin yarıda bırakılması ile dirençli mikroorganizmalar artmaktadır. Araştırmacılar antibiyotik reçete edilirken hastanın daha iyi bilgilendirilmesi ya da daha kolay kullanılabilen antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiğini böylece daha etkili antimikrobiyal tedavi sağlanırken hasta henüz antibiyotiği bırakma kararı almadan önce verilmesi gereken toplam doza ulaşabileceğini savunmuştur. Sonuç olarak Antibiyotiklerin tedavi esnasında gereğinden fazla yazılması antibiyotiklere olan direnç arttırabilirken hasta tarafından nasıl kullanıldığıda bu direncin gelişmesinde önemlidir (Kardas ve ark., 2005).

2.5.3. Antibiyotiklerin tesir gücünü etkileyen faktörler

- a) İlacın varlığını gösterebilme yeteneği,
- b) Bağlanma ile anahtar organizmayı koruması veya hedefte olmayan mikroorganizma tarafından antibiyotiğin tüketilmesi (Dumitrescu 2011),
- c) Bakterilerin dişeti dışında çeşitli yerlerde lokalize olması ile antibiyotiğin tesir gücü azalabilmektedir (Dumitrescu 2011). A.A hem periodontal lezyonda hem de komşu dokularda biyopsi alınarak yapılan selektif kültürlerde varlığı tespit edilmiştir (Rudney ve ark., 2001, Plessas 2014),
- d) Cep içindeki Toplam bakteri miktarı,
- e) İnokulum etkisi denilen ve geniş spektrumlu β -laktamaz üreten bakteriler laboratuvar ortamında test edilen minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) bakteri topluluğunun olduğu alanda karışık bakteriler ile beraber sayılarının çok artması ile MİK

değerinin artması ve antibiyotiğin tesir gücünün azalması olarak tanımlanmaktadır (Dumitrescu 2011),

f) Bakteriostatik antibiyotikler, örneğin Tetrasiklin, ortamda duyarlı patojenleri baskılayabilir ancak eradike edemez. Burada konağın savunma mekanizması devreye girmektedir. Konak savunmasında olabilecek yetersizlik antibiyotiğin periodontal cepteki etkinliğini sınırlayacaktır (Dumitrescu 2011).

g) Penisiline dirençli mikroorganizmalar gibi ortamda uygulanan antibiyotiğe dirençli patojenler olabilir. B Laktamaz aktivitesi olan bakteriler varlığında penisiline direnç gelişmektedir. Bu gibi durumda klavulanik asit kullanılmaktadır. Klavulanik asit geri dönüşsüz olarak ve sürdürülebilir olarak B Laktamaz aktivitesini durdurmaktadır (Dumitrescu 2011),

h) İlaç etkileşimleri; Bazı antibiyotikler kullanılan diğer ilaçlarla etkileşime girer ve klinik olarak önemli derecede etkiler gösterebilir. Etkileşim genelde bir ilacın diğer ilacın farmako kinetiğini etkilemesi ile olur. İlacın ya emilimi, atılımı, metabolizması ya da dağılımı etkilenmektedir. Sürekli ilaç kullanması gereken diyabet, kardiovasküler hastalığı olanlar, astım, gibi hastalar en çok risk altında olan bireylerdir (Dumitrescu 2011).

2.6. Tetrasiklinler

Tetrasiklin, DOKSİ ve MİNOK gram negatif ve gram pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bakteriostatik antibiyotiklerdir (Shaddox ve Walker 2010, Dumitrescu 2011).

Tetrasiklinlere karşı yan etkiler oldukça azdır. Süperenfeksiyon, direnç gelişimi, fırsatçı ekzojen candida gibi patojenlerin kolonizasyonu, gastrointestinal yan etkiler, fotosensitivite, güneş yanığı gibi yan etkileri olabilmektedir. TET alerji oldukça seyrekdir (Dumitrescu 2011).

TET nin MİNOK ve DOKSİ'den farmako kinetik farklılıkları vardır. Tüm tetrasiklinler tamamen emilmemesine rağmen TET daha az bağırsaktan emilmektedir.

MİNOK ve DOKSİ beraberinde alınan yiyeceklerden etkilenmezler (Dumitrescu 2011). TET süt ve süt ürünlerinden emilimi etkilenmektedir. Tüm Tetrasiklin türleri vücutta iyi dağılır ve gelişmekte olan kemik ve diş dokularında depo edilirler (Shaddox ve Walker 2010).

Tetrasiklinler idrar yolu ile atılırlar ve böbrek rahatsızlığı olan bireylerde kullanılmaları uygun değildir. DOKSİ feçesle atılır ve böbrek rahatsızlığı olan bireylerde kullanılmasında sakınca yoktur. MİNOK feçesle atılır ve karaciğerde metabolize edilmesi sebebi ile böbrek fonksiyon bozukluklarından etkilenmez (Shaddox ve Walker 2010).

Tetrasiklinin üriner yoldan atılımı diğerlerine göre daha hızlıdır ve plazma bağlanma kapasitesi daha düşüktür. Bu da açıkça daha hızlı atılım ve daha kısa yarılanma ömrü demektir. TET oral yoldan alınmasından 2-4 saat sonra maksimum 2-2.5 mg/ml plazma zirve konsantrasyonuna ulaşılırken 200 mg DOKSİ 2 saat sonra 3mg/ml plazma zirve seviyesine ulaşabilmektedir (Dumitrescu 2011).

TET, MİNOK, DOKSİ dişeti oluşu sıvısında bulunurlar ve konsantrasyonları serumdakinin 5 ila 10 katı arasında değişmektedir (Shaddox ve Walker 2010).

Tetrasiklinler genel olarak oral yolla kullanılmasına rağmen topikal formları da mevcuttur. Tetrasiklinlerin antimikrobiyal etkilerinin dışında periodontal hastalıklarda neden bu kadar etkili olduğunu açıklayan başka mekanizmalar tespit edilmiştir. Golub ve arkadaşları diyabetik hastalar üzerinde yaptıkları araştırmalarda, TET, DOKSİ ve MİNOK doku yıkım enzimi olan kollajenazı inhibe ettiklerini göstermişlerdir (Golub ve ark., 1983, Golub ve ark., 1984, Shaddox ve Walker 2010).

2.7. Metronidazol

METRO, 5 nitroimidazol bileşimidir ve anaerobik mikroorganizmalar üzerinde etkilidir (Pejčić ve ark., 2010, Shaddox ve Walker 2010, Dumitrescu 2011).

Mikroaerofilik ya da aerofilik bakteriler üzerinde etkisi yoktur. METRO sadece zorunlu anaerob olan bakterilerin biyokimyasal yapıları üzerinde etkilidir (Dumitrescu 2011). Anaerobik koklar, anaerobik gram negatif ve pozitif basillere olan antibakteriel etkisi nedeni ile periodontitis tedavisinde kullanılmaktadır (Shaddox ve Walker 2010).

METRO'nun sitotoksik metabolitleri direk olarak bakteri DNA'sı ile etkileşerek hücre ölümüne sebep olmaktadır. Anaerobik organizma içine giriş esnasında, METRO anaerobik enerji üretim döngüsünün elektron transport proteinlerince 5-nitro pozisyonuna indirgenir. METRO'nun değişmesi ile beraber sürekli artan METRO hücre içine alınması ile artar. Giren METRO'ların indirgenmesi ile birçok kısa ömürlü sitotoksik serbest radikallerin oluşumunu sağlar. Bu serberst radikaller bakteri DNA'sı gibi makromolekülleri etkiler ve hücre ölümü oluşur (Dumitrescu 2011).

Periodontal olarak METRO daha çok tablet formu ile kullanılmaktadır, ancak daha az tercih edilmekle beraber topikal olarak da kullanılmaktadır. Tablet olarak kullanıldığında iyi abzorbe edilir ve plazma zirve konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. METRO'nun yarılanma ömrü 8 saattir ve karaciğerde metabolize edilir, idrar yolu ile atılır (Shaddox ve Walker 2010).

METRO vücut dokularına iyi dağılır, tek kullanımlık oral dozdan sonra bile tükürük ve diş eti oluşu sıvısında tespit edilebilir. 5 günlük, günde 3 defa oral kullanımından sonra diş eti oluşu sıvısında bulunan konsantrasyon, serumdaki konsantrasyonunun %50 si kadar daha fazladır (Shaddox ve Walker 2010). METRO kullanan bireylerde en sık gözlenen yan etki gastrointestinal yan etkilerdir. METRO kullanan hastalarda mide bulantısı, baş ağrısı, iştahsızlık ve kusma belirtileri kaydedilmiştir. METRO'nun karaciğer enzimleri üzerine etkileri vardır (Dumitrescu 2011).

METRO, AMOK ile kombine kullanımının agresif periodontitis hastalarında, A.A üzerine çok etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu tedavi A.A'ı yaklaşık olarak 11 ay boyunca uzaklaştırmayı başarabilmektedir (Shaddox ve Walker 2010).

2.8. Penisilinler

Penisilinler bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek direk hücre ölümüne sebep olan geniş antibiyotik grubudur (Aurer ve Plančak 2004, Dumitrescu 2011). Penisilinler daha çok gram pozitif bakterilere etkilidirler (Drisko 1996).

Tüm penisilinlerde B-laktam halkası, bir thiazolidine halkası ve acyl tarafı zinciri bulunur. Acyl tarafındaki değişiklikler penisilinlerin türevlerinde farklılık göstermektedir ve bu farklılıklar daha gelişmiş stabilite, aside dayanıklılık, daha iyi emilme yeteneği, yüksek serum konsantrasyonu oluşturabilme ve gram negatif bakterilere de gram pozitiflerin yanında etki edebilmek gibi olumlu özellikler ekleyebilmektedir (Dumitrescu 2011).

En sık gözlenen yan etki penisilinlere karşı gelişen alerjik etkidir. Herhangi bir penisiline alerjisi olan birey, penisilin türevlerinin herhangi başka bir türevine de alerjik reaksiyon açısından dikkat etmesi gerekmektedir (Dumitrescu 2011).

Amoksisilin, semisentetik penisilindir ve gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine oldukça etkili bir antibiyotiktir (Aurer ve Plančak 2004). AMOK penisilinaz dirençli organizmalarda kullanılmaktadır (Drisko 1996). Ampisiline kıyasla daha iyi kan konsantrasyonu ve daha iyi absorpsiyonu vardır ve alınan yiyeceklerden etkilenmemektedir. Enfektif endokarditten korunmak için en sık kullanılan antibiyotiktir (Drisko 1996).

Oral kullanımını takiben çok iyi emilimi olur ve DOS'a penetre olabilmektedir. Ancak B-laktamaz üreten bakterilerin varlığında etki gösterememektedir. B-laktamaz aktivitesi olan bakteriler antibiyotiği parçalayarak etki etmesini engellerler (Dumitrescu 2011). B Laktamaz aktivitesi olan bakterilerin varlığında bu aktiviteyi durduran Klavulanik asit ile beraber AMOK kombinasyonu kullanılmaktadır (Drisko 1996, Aurer ve Plančak 2004). Klavulonat'ın farmakokinetik karakteristiği AMOK ile beraber kullanılmasını desteklemektedir (Finlay ve ark., 2003).

Amoksisilin-Klavunat (klavulanik asit) ilk B-laktam–B-laktamaz inhibitör kombinasyonudur. Günümüzde oral kullanılabilen tek kombinasyon grubudur. B-laktamaz üretemeyen *streptokoklar*, *enterokoklar*, *escherichia coli*, ve *listeria* gurubu gibi bakteriler üzerine kalvunat eklenmesinin antibakteriyel ilave etkisi olmamasına rağmen B-laktamaz üreten bakterilerin örneğin, *stafilokokus aerus*, *hemofilus influenza*, *morazella kataralis*, *bakteroides ailesi*, *naiseria gonore* gibi, bakteriler üzerine de etkisini arttırarak daha geniş spektrumlu antibiyotik olmasını sağlamaktadır (Dumitrescu 2011).

Teorik olarak AMOK ile klavulanik asit mekanik tedavi ile beraber kullanıldığında tüm gram pozitif ve gram negatif patojen mikroorganizmaları eradike edeceği beklenir. Ancak Larsen and Fiehn, 1996 da yaptıkları bir çalışmada AMOK'un MİK değerinin 500 katı değerlerinde kullanıldığında biyofilmde bulunan *Streptococcus sanguis 804* 'un eradike edebildiğini, bakteri kültüründeki MİK değerlerinde 48 saat süre uygulamasının etkisinin olmadığını göstermiştir (Larsen ve Fiehn 1996, Marsh 2003).

2.9. Kombinasyon Tedavisi

Yıkıcı periodontal hastalıklarda farklı antibiyotiklere duyarlı çok çeşitli patojenler olmasından dolayı 2 ya da daha çok antibiyotiğin kombinasyonu kullanımı periodontal kemoterapide gündeme gelmektedir. Beraber kullanılan antibiyotiklerin tek başına kullanılmasına kıyasla daha düşük dozlarda kullanılmasının daha az yan etki ile beraber sinerjistik etki ile daha etkili hedef mikroorganizma topluluğu eliminasyonu sağlanabilmektedir. Kombinasyon tedavisinin bir dezavantajı ise uyumsuz ilaçların kullanılması ile oluşabilecek olan ilaç etkileşimleridir. Bir bakterisit antibiyotik örneğin B-laktam ya da METRO, bakteriostatik antibiyotik ajan örneğin tetrasiklin gibi antibiyotikler ile kullanılmamalıdır. Bakterisidal antibiyotikler hücre bölünmesi esnasında işe yararlar bakteriostatik ajanlar ise hücre bölünmesini durdururlar (Dumitrescu 2011).

Matisko ve arkadaşlarının periodontitis hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada 1. Gruba önce DOKSİ ve bitiminde AMOK Klavulanik asit kombinasyonu

kullanılmış, diğer gruba ise sadece DOKSİ kullanılmıştır. 0, 4, 12 ve 25. Haftalarda alınan klinik indeksler karşılaştırıldığında en iyi sonucun ard arda kullanılan DOKSİ / AMOK + Klavulanik asit grubunda olduğunu tespit etmiştir (Matisko ve Bissada 1993).

Diğer kombinasyon tedavileri, METRO – siprofloksasin, spiramisin METRO dır (Dumitrescu 2011).

2.10. Azitromisin

AZİTRO makrolid grubu antibiyotiklerden olup tıpta üst solunum yolu enfeksiyonlarında, orta kulak iltihaplarında, seks yolu ile bulaşan hastalıklarda ve trahom tedavisinde kullanılmaktadır (Dumitrescu 2011, Hirsch ve ark., 2012).

Aynı zamanda birçok periodontopatojene de etkilidir. Makrolid grubu antibiyotikler sadece antibiyotik özelliklerinin dışında immün modölatör, antiinflamatuvar etkilerinin olduğuda ispatlanmıştır. AZİTRO nun içinde bulunduğu makrolitler bakterilerin sebep olmadığı hastalıklarda da kullanılmaktadır. Astım, kronik obstruktif pulmoner hastalıklar, en son olarakta kistik fibroziste kullanılmaktadır. AZİTRO nötrofillerde, makrofajlarda ve fibroblastlarda konsantre olurlar (Dumitrescu 2011). Bu hücreler periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli rolleri vardır. AZİTRO, periodontopatojenleri baskılar, antiinflamatuvar etkisi vardır ve makrofajlar ve fibroblastlarda depo edilmesi ile iyileşme üzerine etkisi bulunmaktadır (Hirsch ve ark., 2012, Gomi ve ark., 2014).

9-Deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin (azithromycin), bir azalit olup makrolitlerdendir. (Almeida ve ark., 2013)İlk olarak 1980’de elde edilmiştir. Eritromisine kıyasla gram negatif patojenlere de etkilidir (Dumitrescu 2011). Geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir. AZİTRO antibakteriel özelliği dışında, enfeksiyon dışında da, örneğin ilaca bağlı diş eti büyümeleri, akut veya KP tedavisinde kullanılmaktadır (Dumitrescu 2011, Hirsch ve ark., 2012).

AZİTRO, eritromisinin makrolitik lakton halkasına ilave nitrojen atomu ilave edilmiş semisentetik analogudur. Bu 15 üyeli makrolide azalid de denilmektedir. Eklenen nitrojen atomu eritromisine kıyasla AZİTRO ekstra yapısal stabilite sağlamaktadır. Bu şekilde daha çok dokuya penetre olabilir ve yaklaşık 68 saat olan yarılanma ömrünü sağlar (Hirsch ve ark., 2012).

AZİTRO'nun tavsiye edilen kullanım şekli iki çeşittir. Toplam 1.5 gr olmak üzere 500 mg günde tek doz 3 gün ya da toplam kullanım süresi 5 gün olan ve ilk gün 500 mg sonrasında 250 mg günde tek doz 4 gün kullanım şeklidir (Fassbender ve ark., 1996).

Kısa kullanım süresi ve son derece az olan yan etkileri ile hastalar tarafından kolay uyum sağlanmaktadır. En sık görülen yan etkisi mide bulantısı, karın ağrısı, ishaldir. Antiasitlere, kan sulandırıcılara (warfarin) digoksin ve ergot türevleri ile ilaç etkileşimi yapmaktadır (Hirsch ve ark., 2012).

Tüm makrolitler gibi AZİTRO'da 50 ribozom alt yapısının 23s ribozomal RNA'sını inhibe ederek bakteri protein sentezini geri dönüşümlü olarak durdurur. AZİTRO in vitro olarak çok etkili bir bakteriyostatik antibiyotiktir. İn vivo olarak bakteriler biyofilm içerisinde antibiyotiklerden korunmaktadırlar. Ancak diğer makrolitler ve tetrasiklinlerin aksine AZİTRO biyofilmin içine infiltre olabilir ve biyofilmler üzerinde bu etkilerinden dolayı diğer antibiyotiklerden daha etkin antibakteriel etki gösterebilirler (Hirsch ve ark., 2012).

AZİTRO kullanımını takiben dokulara taşınması iki yol ile oluşmaktadır. Birincisi direkt ilacın dokular tarafından alınması ve kandan fagositik hücrelerce ve dokudaki fibroblastlarca depo edilmesi şeklinde, ikincisi ise kandaki MİK miktarı düşse bile enfekte dokudaki MİK'in daha yüksek olmasını açıklayan ve fagositik hücrelerce ve fibroblastlarca depo edilen AZİTRO'nun ortama çeşitli mekanizmalarca tekrar verilmesi şeklindedir. Bu mekanizmalar 3 doz AZİTRO'nun yaklaşık 10 gün boyunca dokularda çoğu patojenin MİK değerlerinin üstünde bulunmasını sağlamaktadır (Fassbender ve ark., 1996, Hirsch ve ark., 2012).

İmmün cevabı değiştirme yeteneği bakteri ile ilişkisi olmayan, astım, bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, kistik fibrozis ve bronşiektazi gibi, hastalıkların tedavisinde kullanılmasını açıklamaktadır. Makrolitlerin geniş spektrumlu kullanımı, enflamasyonu azaltması, makrofaj ve nötrofil aktivitesini nötralize etmesi, fibroblast aktivitesini ve konak savunmasını etkileyen sitokin üretilmesi ile açıklanmaktadır. Antienflamatuar özellikleri daha çok kronik enflamatuar akciğer hastalıklarında incelenmiştir. Bu mekanizmada halen net olarak belirlenememiştir (Hirsch ve ark., 2012).

Azitromisinin, 3 dozluk 500 mg tek uygulamanın periodontitis tedavisinde 3 çeşit etkisi olmaktadır. Bunlar gram negatif bakteriler üzerine etkisi, biyofilme penetre olabilme yeteneği ve kısa süreli kullanımına rağmen uzun süreli yaralanma ömrünün olması periodontitiste etkili bir antibiyotik olabileceğini göstermektedir (Hirsch ve ark., 2012).

2.11. Periodontal Patogenez

Günümüzde mikrobiyal topluluk ile konak cevabı arasında bulunan kompleks etkileşim bağ dokusu ve kemik metabolizmasını etkilemekte ve periodontal hasar oluşmasını sağlaması periodontitisin konsepti olarak kabul edilmektedir. Enflamasyon patojenlere karşı vücudun savunma mekanizmasıdır ve yara iyileşmesinde gereklidir. Yaralanmaya ya da enfeksiyona tepki olarak akut enflamasyon genellikle kısa sürelidir ve hemen oluşur. Enflamasyon çözülemez ise kronik duruma geçer. Bu durumda vücut savunması ve enflamatuar cevap mikrobiyal etkenleri ortadan kaldırmaya yetersiz kalmaktadır. Kronik enflamasyonda doku hasarı ve iyileşme aynı anda gerçekleşmektedir. Ancak denge bazen yıkım yönüne kayabilmektedir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Dental plaktan salınan bakteriler konak savunmasını etkileyemediinden çoğu zaman uzaklaştırılırlar. Sağlıklı periodonsiyumda bakteri invazyonu gözlenmez. Çeşitli fizyolojik mekanizmalar ile doku bütünlüğü korunur. Bakteri ürünleri sürekli olarak

tükürük, oluk sıvısı, birleşim epiteli ve diş etinin yüksek hızlı turnover mekanizması ile diş eti epiteli yüzeye tutunan bakterileri uzaklaştırır (Dentino ve ark., 2013).

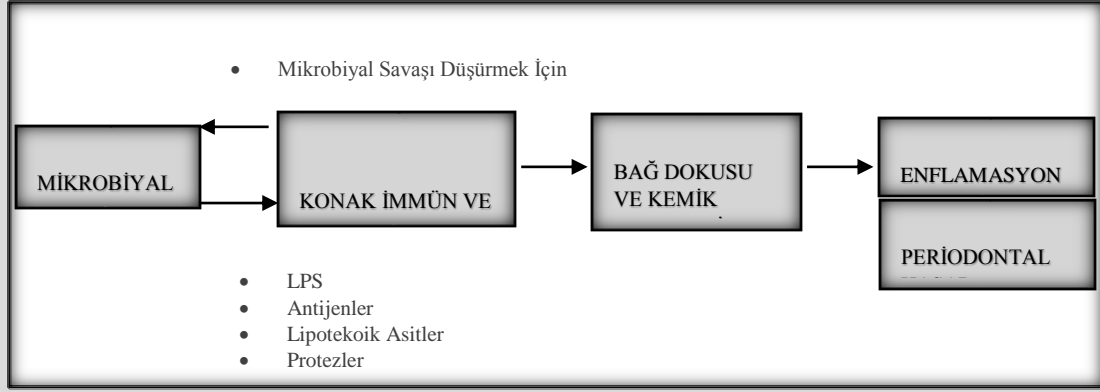
Mekanik etki dışında, çok etkili olan antimikrobiyal savunma sistemi de bu bakterileri hissedebilir ve yok edebilir (Dentino ve ark., 2013). Tükürükte bulunan histatin, α defensinler, β defensinler, LL-37, salgısal IgA, musinler, lizozim, proteaz, laktoferrin, sialoperoksidaz, prolinden zengin proteinler, statherin, fibronektin, sistatin gibi komponentler savunmada etkilidirler. Diş eti oluğu sıvısında ise LL-37, IgG, IgA, IgM ve Complementer sistem, epitel hücrelerinden sentezlenen α -defensinler β -defensinler, He2b1, calprotectin'ler savunmada etkilidirler (Devine 2003).

Konak cevabı B ve T lenfositleri, nötrofiller, monositler, makrofajlarca oluşturulmaktadır. Bunlar sitokinler, kemokinler, araşidonik asit metabolitleri, proteolitik enzimler gibi inflamatuvar medyatörlerin sentezlenmesini ve salınımını tetiklemektedir. Bu medyatörlerde doku yıkımı ve kemik rezorpsiyonunu aktive eden çok çeşitli mekanizmaları aktive etmektedir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Periodontal enflamasyon ile sistemik hastalıklar arasında özellikle de kardiovasküler hastalıklar arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. Bu sebeple periodontal hastalıkların toplum sağlığında önemi günümüzde daha çok artmıştır. Bileşim epiteli diş yüzeyine yumuşak dokunun tutunduğu bölgedir ve çok çabuk yaralanabilme özelliği bulunmaktadır. Bu sebeple B-defensinler burada sentezlenmektedir. Nötrofillerinde birleşim epitelinde migrasyonu ile enflame bölgeye göç etmesi ve α defensinler ile LL-37 sentezlemeleri ayrıca koruyucu etki göstermektedir. Mikrobiyal kolonizasyonun önlenmesinde bariyer olarak görev yapan nötrofiller ve epitelyal AMP'ler oral kavitede tamamlayıcı görev yaparlar (Farnaud ve ark., 2010).

Lokal fizyolojik savunma sistemi çok sağlam ve etkili yanıt verir. Bazı bireylerde düşük oral hijyen olmasına rağmen gingivitis dışında periodontal yıkım gözlenmez. Bazen de bu savunma sisteminde zayıflıklar gözlenir. Periodontal bütünlük genetik ya da kazanılmış immün sistem zayıflığı nedeni ile bozulur. Özellikler, sınıf IV.B periodontal vakalarda gen mutasyonları ile beraber, polimorfonükleer elastaz (ağır konjenital

nötropeni), chediak-higashi sendrom protein 1 (chediak-higashi sendromu), integrin B2 (lökosit adezyon yetersizliği), katepsin C (papillon-lefevre sendromu) gibi (Dentino ve ark., 2013).



Şekil 1. Periodontitis Patogenezinin Şematik Özeti (Yucel-Lindberg ve Bage 2013)

2.12. Konak Cevabı

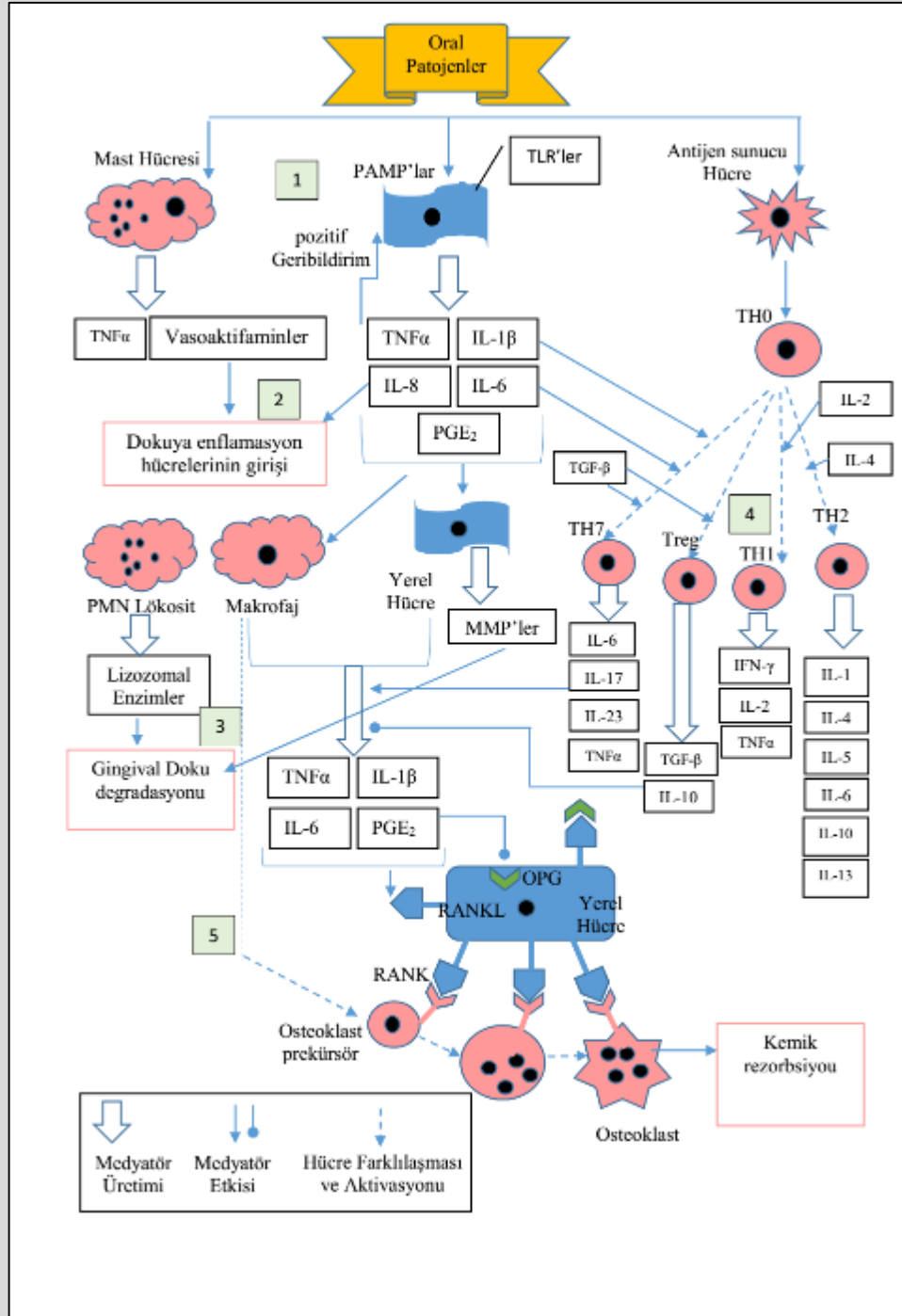
Bakteri komponentlerinden olan lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, proteazlar ve toksinler enflamatuar reaksiyonu harekete geçirmektedir. Bu komponentler diş yüzeyinde bulunan biyofilm içerisinde bulunmaktadır (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Temel olarak, dental plak biyofilmi altlarında bulunan substratlar ile yakın ilişkidir, örneğin; diş yüzeyi, birleşim epiteli, diş eti ve cep epiteli. Tükürük, diş eti oluğu sıvısı, ölü hücreler ve yiyecekler ile beslenirler. Biyofilmlerin sıkıntı olduğunu düşünmek yanlış olur. Sadece biyofilm konağı etkilemez, konağın verdiği cevapta biyofilmin metabolizmasını ve kompozisyonunu değiştirmektedir. Sağlıklı periyodonsiyumda konak savunması ile biyofilm karşılıklı olarak yararlı simbiyoz halindedir (Dentino ve ark., 2013).

Bakteri topluluğuna karşı konak cevabı birçok konak hücresinin ve enflamatuar hücrenin aktivasyonu ile olmaktadır (şekil 2.) (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Kırmızı kompleks *T. forsihiya*, *P. gingivalis*, *T. denticola* gibi bakterileri içerir ve bunların bulunduğu biyofilmlerin olduğu alanlarda ilerleyen periodontitis olduğu gösterilmiştir (Holt ve Ebersole 2005, Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Mast hücrelerince vazoaktif aminler ve TNF- α sentezlenir. Bunlar dokuda vasküler permeabiliteyi ve endotelial hücre yüzeylerinde ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ve p-selektinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu süreç PMN'lerin dokuya göçünü sağlamaktadır. PMN'ler ilk gelen hücrelerdir ve dokuda harabiyete sebep olan lizozimleri sentezlemektedir. Devamında lenfositler ve makrofajlar dokuya göç etmektedirler. Bu aşamada diş eti bağ dokusunun kollajeninin %60-70 kadarı degradasyona uğramıştır ancak kemikte herhangi bir yıkım başlamamıştır. Bu aşamada yıkımın geri dönüşü olabilmektedir. Çeşitli sebeplerden dolayı enflamasyonun çözülemediği durumlarda bağ dokusunun yıkımının devam etmesi ve kemik dokusunun yıkımının başlaması ile geri dönüşsüz aşamaya geçilmektedir. Bu aşamada makrofajlar pre-osteoklastlara dönüşür ve daha sonrasında bunlarda osteoklastlara dönüşerek kemik yıkımını sağlarlar (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).



Şekil 2. Periodontitis Patogenezinin Enflamasyon Medyatorları(Yucel-Lindberg ve Bage 2013)

Artan damarsal geçirgenlik ve serum proteinlerinin aktivasyonu ile lokal enflamatuar yanıt oluşur. Diş eti oluğu sıvısında artış gözlenir. Lezyon gelişiminin erken dönemlerinde, PMNL sayıca fazladır. Potansiyel istilacıları uzaklaştırmak için PMNL'ler proteazlar, prostoglandinler, diğer inflamatuvar yanıt moleküllerini ve reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerini ortama salgırlar. Bu medyatörler sadece bakterileri etkilemez aynı zamanda konakçı ortamına da zarar verirler (Dentino ve ark., 2013).

Başarılı enflamatuar yanıt bakterileri uzaklaştırırken doku onarımını tetikler. Ancak enfeksiyon hakim olduğu, yerleşmiş enflamasyonun sonucu olarak, makrofajlar ve dentritik hücreler aracılılığı ile kazanılmış bağışıklık sisteminin hücreleri belirir ve enflamasyon kronik hale gelir. T hücreleri ve B hücreleri lezyonda baskın olur. Konsantrasyonları antijenin türü ve modülatör sitokinlere göre değişiklik gösterir. Plazma hücreleri B-hücrelerinden oluşur ve bakteri antijenleri ve mitojenlerine karşı spesifik antikorlar üretirler. Tipik bir gingival lezyonda T hücreleri baskındır. T hücrelerinin Th1 ve Th2 olarak iki alt ünitesi vardır. Bunların lezyonda hangisinin belirgin olduğu enflamasyonun seyrini belirler. Th1 daha çok stabil periodontal lezyonlarda baskındır. Th2 ise lezyonun ilerlemesine işarettir ve plazma hücreleri ile beraber alanda baskındırlar (Dentino ve ark., 2013).

Enflamatuar hücrelerin gerekli alana göcü ve enflamatuar süreçte etkilerinin yanında bölgede bulunan hücrelerde enflamatuar süreçte etkilidirler. Kan damarlarında bulunan endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, göç eden enflamatuar hücelere maruz kalan ilk hücelerdir. Gingival bağ dokusunda en çok bulunan hücre fibroblastlardır. Fibroblastlar sitokinler kemokinler, proteolitik enzimler ve prostoglandinler üretebilirler. Ayrıca diş ve alveolar kemik arasında bulunan periodontal ligamentte bulunan fibroblastlarda enflamatuar sürece katılarak kemik yıkımını başlatan faktör ve enzimleri üretebilmektedirler (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

2.13. Enflamatuvar Medyatörler ve Doku Yıkımı

Ekstraselüler matriksin durumu dış etinin normal gelişim ve fonksiyonu için önemlidir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Ekstraselüler matriks 3 komponentten oluşmaktadır;

- a) Kollajen; dokunun dayanıklılığında sorumludur,
 - b) Elastin; elastikiyet kazandırır,
 - c) Zemin içeriği; vizkoelastisite ve filtrasyonu sağlamaktadır
- (Uitto ve ark., 2003).

Kollajenler, bağ dokusu matriksinin ana bileşenidir. Proteoglikanlar ve hyaluronik asit ise epitelin ana interselüler materyalleridir. Elastin özellikle akciğerler, büyük arterler ve özellikle esneklik gerekli olan dokularda bulunmaktadır. Bazal membran epitel hücreleri ve endotel hücrelerinin altında bulunan özel ekstraselüler matrikslerdir. İki tabakadan oluşmaktadır, *lamina lucida* ve *lamina densa*. Bazal tabaka her zaman epitel ve bağ dokusu arasında bulunmaktadır ve seçici bariyer olarak, hücrelerin geçişini engeller ve çeşitli moleküllerin geçişini engellemekle beraber epitel hücrelerinin ankrasını sağlaması, doku diferransiyasyonu ve rejenerasyonu sağlaması görevlerindedir (Uitto ve ark., 2003).

Memeli dokularında 15 çeşit kollajen tanımlanmıştır ve 28 farklı gen tarafından farklı hücrelerce sentezlenmektedir. Her kollajen α halkası denilen birbirleri etrafında sarmalanmış tipik triple helikal konformasyonunu sağlayan 3 polipeptit halkasından oluşmaktadır. Aminoasit kompozisyonu kollajen tiplerini birbirinden ayırmaktadır. Çeşitli oranlarda da non-helikal komponentleri bulunmaktadır. Bunlar genel olarak kollajen molekülünün uç noktalarında bulunmaktadır. Bu non-helikal bölgeler fleksibilite ve özel fonksiyonlardan sorumludur (Uitto ve ark., 2003).

Kollajenler moleküler büyüklüklerine helikal oranlarına ve non-helikal yapılarına göre 3 gruba ayrılmaktadır (Uitto ve ark., 2003).

a) Grup 1; Fibril formunda kollajenler (Tip 1-2-3-5-11)

Tip 1 kollajen gingival, periodontal ligament, dentin, sement ve kemiğinde içinde bulunduğu birçok bağ dokusunun majör yapısal komponentidir. Çoğu dokuda tip 1 kollajenin yanında tip 3 ve tip 5 kollajen de bulunmaktadır. Ancak kemik ve dentin dokusunda kollajen miktarları oldukça azdır (Uitto ve ark., 2003).

Tip 3 ve tip 5 kollajenler, enflamasyon ve rejenerasyon ile ilişkili olabilmektedir. İn situ hibridizasyon metodu ile yapılan bir çalışmada, enflamasyonun olduğu bölgede tip 3 kollajen sentezinde artış gözlenirken lezyonun fibrozis döneminde tip 1 kollajenin daha yoğun olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ise enflame dokuda sağlam dokunun 2-9 katı daha çok tip 5 kollajen bulunmuştur (Uitto ve ark., 2003).

b) Grup 2 Kollajenler (Tip 4-6-7)

c) Grup 3 Kollajenler (Tip 7-9-10-13)

d) Proteoglikanlar

e) Adeziv glikoproteinler

diğer ekstraselüler komponentlerdir. (Uitto ve ark., 2003).

Proteolitik enzimler olan MMP'ler ve bunların endojen inhibitörleri olan Timp'lerin uyumlu hali ekstraselüler matriksin sağlıklı dokudaki durumudur. Ancak bu uyum bozulduğunda doku yıkımında önemli etkileri bulunmaktadır. MMP'ler ekstraselüler matriksin modifikasyonunun dışında sitokin ve kemokinlerin regülasyonunda da etkileri vardır. Periodontitiste hem konak kaynaklı hem de patojen mikro organizma kaynaklı proteolitik enzimler ESM'nin degradasyonunda rol oynamaktadırlar. Periodontitisten etkilenmiş dokularda MMP'ler, Elastaz, Mast Hücreleri Triptazı, Dipeptidil Peptidaz, Plazminojen Aktivatörleri ve Lizozomal Sistein

Proteinazları, Katepsinler ve Proteaz 3 gibi birçok proteolitik enzim tespit edilmiştir. MMP'lerin (Gelanitaz ve Kollajenaz) üretiminin artması periodontitis ve romatoid artrit gibi patolojik durumlarda artmaktadır (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Timp'ler MMP aktivitesini kontrol etmekte ve MMP kaynaklı ESM degradasyonunu regüle etmektedirler. Timp'ler doku remodelasyonunda ve patolojik doku yıkımında önemli rolleri vardır. Timp seviyesi sağlıklı dokuda hastalıklı dokudan daha yüksek miktarda bulunmaktadır. Ayrıca inflame alanlarda da Timp seviyesi azalmakta iken MMP seviyelerinde artma görülmektedir. Periodontitisten etkilenmiş bölgelerden alınan DOS örneklerinde Timp-1 ve Timp-2 nin azaldığı bölgelerde MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 seviyelerinde artış gözlemlenmektedir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013).

Non antimikrobiyal doz DOKSİ tedavisi ile MMP seviyeleri inhibe edilmesi periodontitisinde içinde bulunduğu kronik enflamatuvar hastalıklarda potansiyel tedavi yöntemidir. Periodontitis olan hastalarda yapılan Faz 1 tedavisine ilave edilen sub antimikrobiyal doz DOKSİ'nin kollajenaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Yucel-Lindberg ve Bage 2013). Ancak matriks metalloproteinazlar vücutta her yerde bulunur ve fizyolojik süreçte işlevleri vardır. Uzun süreli inhibisyonlarının sistemik etkilerinin açık olmaması kullanılmaları için problem teşkil etmektedir (Dentino ve ark., 2013).

2.14. Ağız Ortamında Diagnostik Olarak Kullanılabilecek Tanımlayıcı Sıvılar

Periodontitis; periodonsiyumu etkileyen bir dizi enflamatuvar süreç içeren hastalıktır. Periodontitis, diş ve çevresi dokuların devam eden yıkımı ve tedavi edilmez ise diş kaybı ile sonuçlanan süreç içermektedir. Diş yüzeyine tutunan ve sayıca çoğalan bakteriler ve bunlara vücut savunmasının verdiği cevap sonucu periodontitis ve devamında doku yıkımı oluşmaktadır. Hasar genel olarak, ataşman kaybının takip edildiği periodontal sondlama işlemi veya alveolar kemik kaybının izlendiği radyografik değerlendirmeler ile tespit edilmektedir. Bu metotlar ayrıca geçmişe dönük daha önceden

oluşmuş yıkım sürecini de değerlendirmektedir. Gelecekte yıkım olabilecek ya da su anda yıkım olan periodontal bölgelerin tespiti için bir yöntem günümüzde geliştirilememiştir. Periodontitis ile ilgili medyatörlerle ilgili yapılabilecek bir test metodunun üretilmesi tanımlama ya da yıkım olabilecek yerlerin tayininde çok faydası olacaktır. Bu yöntemlerde kullanılacak ağız kavitesinde 3 sıvı bulunmaktadır (Gupta 2012);

- a) DOS
- b) Serum
- c) Toplam tükürük

Tükürük ve DOS, İnvaziv olmayan ve kolay alınması sebebi ile periodontitisin durumunu belirlemede kullanılması kolay tanı araçlarıdır (Gupta 2012).

DOS; Diş eti oluğu sıvısı, enflame diş etinden periodontal cebe sızan enflamatuar eksudadır. Serum ve lokal olarak üretilmiş materyaller, örneğin doku yıkım ürünleri, enflamatuar medyatörler, dental plak bakterilerini hedef alan antikorlar bulunmaktadır (Gupta 2012). Bir bölgede oluşan diş eti oluğu sıvısı, diş etinin enflamasyonunun şiddeti ile doğru orantılıdır. Bu oran enflame alanlardaki damarsal geçirgenliğin artışı ve ülserasyona bağlıdır. Yapılan çalışmalarda enflamasyon miktarı ile diş eti oluğu sıvısı miktarındaki artış ilişkisi gerçekte periodontal hastalık tanısında ve tedavisinde etkin olarak kullanılmamaktadır. Bu daha çok araştırma çalışmalarında gingival enflamasyonun objektif kriteri olarak değerlendirilmiştir (Armitage 2004).

DOS kompozisyonu diş yüzeyine tutunmuş bakteriyel biyofilm ve periodontal doku hücrelerinin etkileşimi ile oluşmaktadır. Diş eti oluğu sıvısı toplanması minimum invaziv bir işlemdir ve lokal hücre metabolizmasını dolayısı ile periodontitisin durumunu gösteren biyokimyasal indikatördür (Gupta 2012).

DOS'un enflamatuar bir eksüda olmasından dolayı periodontitisin tanı ve ilerleme durumu hakkında bilgi verebileceği düşüncesi ile birçok çalışma yapılmıştır (Gupta 2012).

Hastalığın belirleyicileri olarak 3 kategori tanımlanmıştır;

- a) Anlık hastalık durumu belirleyenler,
 - b) Gelecek hastalık ilerleme durumu belirleyicileri,
 - c) Gelecekte hastalık olabileceğini gösterebilen belirleyiciler
- (Gupta 2012).

Günümüz pratiğinde bir periodontist tek seferde yapılan periodontitis ya da gingivitis tablosunda, bölgede yıkımın devam edip etmediği ya da yıkımın başlamak üzere olup olmadığının bilgisini verecek durumda değildir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan alınan bilgiler doğrultusunda artık biliniyor ki her enflame alanda doku yıkımı gözlemlenmemektedir. Bu gibi bölgeler sadece yıkım için riskli bölge olarak adlandırılabilir. Ancak DOS enflamatuvar eksüda olmasından dolayı birçok çalışma yapılmış ve potansiyel tanı koydurucu markerlar, periodontitisin ilerlemesi ile ilgili duruma ışık tutması için sınıflandırılmıştır (Armitage 2004).

65'ten çok DOS komponenti periodontitisin durumunu belirleyebileceği düşüncesi ile incelenmiştir (Gupta 2012).

Bu belirleyicilerde 3 gruba ayrılmaktadır;

- 1) Konak tarafından üretilmiş enzimler ve bunların inhibitörleri;
 - a) Aspartat aminotransferaz
 - b) Alkaline fosfataz
 - c) Asit fosfataz
 - d) β -Glukuronidaz
 - e) Elastaz
 - f) Elastaz inhibitörleri
 - α 2 - Makroglobulin
 - α 1 - Proteinaz inhibitor
 - g) katepsinler;
 - Cysteine proteinases (B, H, L)
 - Serine proteinase (G)
 - Cathepsin D

- h) Tripsin-benzeri enzimler
 - i) Immunoglobulin-degrade eden enzimler
 - j) Dipeptidil peptidases
 - k) Nonspesifik doğal proteinazlar
 - l) kollajenazlar
 - Matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1)
 - Matriks metalloproteinaz -3 (MMP-3)
 - Matriks metalloproteinaz -8 (MMP-8)
 - Matriks metalloproteinaz -13 (MMP-13)
 - m) Jelatinazlar
 - Matriks metalloproteinaz -2 (MMP-2)
 - Matriks metalloproteinaz -9 (MMP-9)
 - n) MMP-1 doku inhibitörü (Timp-1)
 - o) Stromiyelsinler
 - p) Miyeloperoksidazlar
 - q) Laktat dehidrogenaz
 - r) Arilsulfataz
 - s) β -N-acetil-hexosaminidaz
- 2) Enflamatuar medyatörler ve konak cevabını modifiye edenler;
- a) Sitokinler
 - b) RANTES
 - c) Prostaglandin e2
 - d) Lökotrien B4
 - e) Akut faz proteinleri
 - f) Otoantikorlar
 - g) Antibakteriel antikorlar
 - h) Plasminojen aktivatörü
 - i) PA inhibitör-2
 - j) Substans P
 - k) VIP vazoaktif intestinal peptit
 - l) Nörokinin A
 - m) Neopterin

- n) trombosit aktive edici faktör
 - o) CD14
 - p) Sistatinler
 - q) Kalgranulin A
- 3) Doku yıkım ürünleridir;
- a) Glikozaminoglikanlar
 - b) Hiyalüronik asit
 - c) Kondroitin 4 sülfat
 - d) Kondroitin 6 sülfat
 - e) Dermatan sülfat
 - f) Hidroksiprolin
 - g) Fibronektin fragmanları
 - h) Bağ dokusu ve kemik proteinleri
 - i) Osteonektin
 - j) Osteokalsin
 - k) Tip I kollajen peptitleri
 - l) Osteopontin
 - m) Laminin
 - n) Kalprotektin
 - o) Hemoglobin β -halkası peptitleri
 - p) Piridinolin çapraz bağları (ICTP)
 - q) Polipeptit büyüme faktörleri
- (Armitage 2004, Gupta 2012).

Konak tarafından üretilmiş enzimler hastalığın ilerlemesi ile ilgili bilgi verebilmektedir ancak enzimler ile ilgili olan ve periodontitiste de gözükme ve gingivitiste de gözükme dolayısıyla sadece sağlıklı ve hasta ya da yıkım döneminde veya değildir olarak ayırım yapılabilmektedir. DOS'daki çoğu enzim bölgeye enflamatuvar hücrelerden geldiği düşünülürse enflame ancak yıkımın devam etmediği bölgeler ile enflame ancak yıkımın devam ettiği bölgeler karışmaktadır. Enzimlerin hastalığın durumu ile ilgili kesin bilgi vermesi yanlış pozitif cevap verebilmeleri sebebiyle mümkün olmamaktadır (Armitage 2004).

Bazı enflamatuar medyatörler ve konak cevabı modifiye hastalığın seyri ile ilgili potansiyel bilgi kaynağıdır. Ancak enzimlerde olan karışıklık burada da kendisini göstermekte ve yanlış pozitif cevap alınabilmektedir (Armitage 2004).

Doku yıkım ürünlerinden bazıları hastalığın ilerlemesinde umut vaat eden markerlardır (Armitage 2004).

2.15. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar nötral pH'da ekstrasellüler matrikste bulunan tüm komponentleri degrade edebilen pronetinaz ailesidir. İlk keşfedileni interstisyel MMP olan MMP-1 dir. Boyut ve substrat spesifitesine göre 4 ana gruba bölünmüştür. Tüm MMP'ler MMP-1'e benzemektedirler ve birçok ortak özellikleri vardır. İnaktif olarak sentezlenir ve aktivasyonları proteolitik olarak ya da civalı bileşiklerle olmaktadır. Aktivasyonları moleküler ağırlıklarındaki azalma ile olmaktadır. Aktif alanlarında çinko bulunmaktadır. Aktif enzimlerin tamamı Timp'lerce inhibe edilmektedir. Aktif enzimler tüm ekstrasellüler matriks komponentlerinin bağlarını çözebilirler (Shingleton ve ark., 1996).

Normal turnover , büyüme ve gelişimde rolleri iyi anlaşılmıştır. Ovülasyonda, embriyo implantasyonunda, embriyolojik gelişimde, anjiyogeneze, kemik turnoverında, uterin rezorpsiyonu gibi fizyolojik olaylarda görev almaktadırlar. Ancak patolojik yıkımlarda da rolleri bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde, periodontal hastalıklarda, kornea ülserasyonunda, tümör büyümesi ve metaztazında, kırık ve kemik yıkımında, arteriosklerozda, aort anevrizmasında olduğu gibi (Shingleton ve ark., 1996).

Konak hücreleri tarafından üretilen MMPlar, doğal proteinazların önemli kısmını oluşturmaktadır. Periodontitisin yıkım döneminde DOS'ta varlıkları tespit edilmiştir. Nötrofiller enfekte alanda MMP üretilmesinde etkili hücrelerdir. Özellikle MMP-8 (kollajenaz-2) ve MMP-9(jelatinaz-b) üretirler (Gupta 2012).

Kollajenazlar; 3 tür kollajenaz bulunmaktadır;

- 1) MMP-1 interstisyel kollajenaz,
- 2) MMP-8 nötrofil kollajenaz,
- 3) MMP-13 kollajenaz-3

(Shingleton ve ark., 1996).

Bu 3 kollajenaz tüm fibriler kollajenazları çözebilmektedirler ve özel alfa helikal yapıların tamamını açabilmektedirler. Kollajenler 1/4 ve 3/4 fragmentlerine ayrılırlar. Bu fragmentler vücut ısısında stabil değildirler ve üçlü helikal yapı kaybolmuştur. Kalan polipeptit halkaları diğer metalloproteinazlarca parçalanmaya devam etmektedir. Tüm memelilerde MMP-1 bulunmamaktadır. Örneğin ratlarda MMP-1 yoktur. Ancak onun görevini MMP-13 yapmaktadır (Shingleton ve ark., 1996).

MMP-8 hücreler arası kollajeni denatüre edebilme yeteneğine sahiptir. MMP-9 ise çok çeşitli hücre dışı matris proteinlerini degrade edebilmektedir. Memelilerde kollajenaz tek noktadan molekülü ikiye ayırır, geriye kalan denatüre artık ise jelatinazlarca metabolize edilmektedir. Kollajenaz artışı derin ceplerin varlığı, kemik yıkımının olması ve periodontitisin şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır (Gupta 2012).

Stromiyelsinler ise fibroblastlarca üretilen ana MMP'dir. Fibroblast tipi kollajenazı aktive edebilirler. Birkedal ve Hansen stromiyelsinin bağ dokusuna hücre invazyonunun göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (Birkedal-Hansen ve ark., 1993, Gupta 2012).

Çok geniş substrat spesifitelerinden dolayı böyle isimlendirilmişlerdir. MMP-3 (Stromiyelsin-1) aggrecan, link protein, fibronectin, laminin, vitronektin, jelatinler, tip 4 kollajen, kollajen çapraz bağları ve prokollajenleri degrade edebilmektedir. MMP-3 ayrıca diğer MMP'leri aktive edebilmektedir. MMP-3 düşük pH aralığında çalışmaktadır (Shingleton ve ark., 1996).

2.16. Timp'ler

Bölgesel olarak üretilmektedirler ve esas amaçları metalloproteinazların bulunduğu ortamda hücreleri korumaktır. Doku yıkımı MMP'ler ile Timp'ler arasındaki etkileşim ile düzenlenmektedir. Stromiyelsin ve Timp'lerin ortamda fazla olması gingivitis ya da periodontitisin işaretçisidir (Gupta 2012).

2.17. Doku Yıkım Ürünleri

2.17.1 Hidroksiprolin

Kollajenin karakteristik aminoasitlerindendir. Hidroksiprolin ve prolin kollajenin stabilitesini sağlamaktadır. Kollajen helikal yapısını sağlarlar. Kollajenin yıkımında DOS'da çok miktarda bulunmaktadır (Gupta 2012).

2.17.2. Bağ dokusu ve kemik proteinleri

Osteonektin, osteokalsin, Tip 1 kollajen peptidi ve osteopontin'den oluşmaktadır (Armitage 2004).

2.17.3. Tip 1 kollajen peptitleri

En sık bulunan hücreler arası matriks yapısı kollajendir. Kollajen terminal pro peptiti olan pro form şeklinde sentezlenir. Ayrılma sonucu bu peptitler diş eti cebinden atılırlar ve çeşitli metotlarla tespit edilirler. Ancak bu olay kollajen yıkımını değil kollajen biyosentezinin göstergesidir. Kollajen 1 karboksi terminal propeptiti ile kollajen tip 3 amino terminal propeptiti DOS'ta periodontitis olan hastalarda tespit edilebilir ancak sağlıklı bireylerde tespit edilemez. Bunun sebebi ise enflame alanlarda kollajen yapım yıkımı daha hızlı olmasıdır. Bu kollajen yapılarının oranı cerrahi olmayan periodontal

tedavi ile artar ancak tedavi sonrasında tekrar normal seviyelerine dönmektedirler (Gupta 2012).

2.17.4. Piridinoline çapraz bağları (ICTP)

Piridinolin, deokspiridinolin, n-telopeptidler, ve c-telopeptidlerinde içinde olduğu kollajen yıkım ürünleridir. Osteoklastik kemik yıkımı ve kollajen yıkımı ile dolaşıma katılırlar. Kemik yıkımına özel olması sebebi ile piridinoline çapraz bağlarının tespiti kemik yıkımını göstereceği için periimplant doku yıkımı ve aktif periodontal alanların gingivitten ayırmak için kullanılması mümkündür (Gupta 2012).

Osteonektin, Osteokalsin, Osteopontin, Laminin, Kalprotektin, Polipeptit büyüme faktörleri diğer bağ dokusu ve kemik yıkım markerlarıdır (Gupta 2012).

2.17.5 Elastik fibril sistem; elastin

Elastik fibriller dokunun esnek olmasını sağlarlar. Orta kısmında Elastin bulunabilen veya bulunmayan fibrillinlerden oluşmaktadırlar. En çok ligamentlerde ve majör arterlerde bulunurlar. 3 tip vardır (Levine 2011);

- **Elastik tip**; fibrillin ile çevrelenmiş elastinden oluşur ve ligament ve geniş arterlerde bulunur.

- **Elaunin tip**; fibrillinle çevrilmiş çok az miktarda elastinden oluşur. Derinin derin dermiş tabakalarında bulunur.

- **Oksitalan tip**; sadece fibrilinden oluşur. Tüm vücutta bulunur.

Elastin en etkili şekilde fetüste ve çocukluk çağında sentezlenir. Elastin oldukça stabildir. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 yıldır. Fibriller kollajen ise 6 aylık bir yarılanma

ömürü bulunmaktadır. Elastini yerine koyamama ciltte daha az elastikiyete, daha buruşuk olmasına ve yaş ile daha incelmesini sağlar (Levine 2011).

Histolojik olarak çiğneme mukozasının dokularında çeşitli oranlarda elastik fibriller bulunmaktadır. Alveolar mukoza yüksek miktarda Elastin depositler içermektedir. Yapışık diş etinde ise daha az bulunmaktadır. Bu farklılık dokulardaki fibroblastların farklı tropoelastin mRNA sınıksı ekspresyon etmeleri ile ve farklı fenotipte olmalarındandır (Bourke ve ark., 2000)

Kollajen lifler gingivanın yaklaşık %60 kadarını oluşturmaktadır. Gingiva kollajenleri 10 gün gibi yüksek yarılanma ömürleri bulunmaktadır. Toplam gingiva proteininin %6 sınıksı elastik fibrillerden oluşmaktadır. Ortodontik hareketler özellikle rotasyonel hareketlerde gingivaya gelen kuvvetler sonucu bu liflerde hasar oluşur ve tamirinde kollajen miktarının yanında artmış elastik lif oranında gözlenmektedir. Bu şekilde ortodontik tedavi sonrasında elastik ve kollajen liflerin oranının ve şeklinin değişimi ile relaps olayındaki etkisi incelenmiştir (Redlich ve ark., 1999) .

Deri ve dişetinde yapılan ve yaş grupları ile derinin ve dişetin kollajen elastik lif oranının görüntü analizi metotları ile incelendiği bir çalışmada yaş ilerledikçe dokularda oksitalan ve elastik fiberlerin uzunlukları azalmaktadır. Bu da dokuların elastikiyetinde azalma ile sonuçlanmaktadır (Gogly ve ark., 1997).

Kollajen dokuların stabilitesi dokuda buldukları elastik liflerin uzun ömürlü olmasına bağlıdır. Yapılan çalışmalar elastik fibrillerin bir organın yaşamı boyunca bir kez sentezlendiği ve bir daha sentezlenmediği yönündedir. Akciğerlerde yapılmış bir çalışma akciğer dokusunda bulunan Elastin yarılanma ömürü ile konak yaşının aynı olduğu yönündedir (Sherratt 2009).

2.18. Diş Eti Oluğu Sıvısı

Diş eti oluşunda ya da periodontal cepte bulunan ve çok çeşitli içeriğe sahip eksudadır. DOS serum, enflamatuar hücreler, bağ dokusu, epitel ve mikrobiyal florayı da içeren kompleks bir karışımdır (Bathla 2011).

2.18.1. Dos toplama metotları

1. Absorbe eden kağıt stripler

a. Cep içi yöntem; Absorbe eden kağıt cep içine yerleştirilir. En sık kullanılan metottur. Kullanımı 2 çeşittir. Birincisi cep girişine yerleştirilen metottur. İkincisi ise cep tabanına kadar travmatize etmeyecek şekilde yerleştirilen metottur. (Bathla 2011).

b. Cep dışı yöntem; Oluşabilecek travmayı minimuma indirmek için kağıtlar diş eti cebi civarına komşu olacak şekilde yerleştirilir. Bu yöntemin avantajları ise; hızlı ve kolay kullanımı, geniş alanlara uygulanabilmesi, çok daha az travmatik uygulama olmasıdır. (Bathla 2011).

2. Önceden tartılmış ipler.

3. Mikropipet ya da Kapiller Tüp Yöntemi.

4. Diş eti cebi yıkama tekniği

5. Diğer metotlar; Plastik strip ya da platin halkaların cebe yerleştirilmesi ve hafif uygulanan baskı ile DOS toplanmasıdır (Bathla 2011).

2.18.2. Dos ölçümü

Toplanan DOS miktarının tayininde şu yöntemler kullanılmaktadır ;

-Direkt boyama ve inceleme işlemi; *ninhidrin* ile boyayarak mavi oluşan alanın hesaplanmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı hasta başında uygulamasının zor oluşudur (Bathla 2011).

-Hassas tartılar ile tartma işlemi; kağıt stripler kullanılmadan önce ve sonrasında hassas tartılar ile tartılarak alınan DOS hacmi hesaplanmaktadır (Bathla 2011).

-Elektronik aletler yardımı ile işlem; örneğin alındığı strip kağıt diğer adı ile periopaper, periotron cihazının iki kutubunun arasına yerleştirilir. Kağıdın ıslaklığı elektrik geçirgenliğini değiştirerek dijital olarak verilen değerlerin toplanan hacime çevrilmesi ile uygulanan metottur. Periotron cihazının 6000 ve 8000 olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır (Bathla 2011).

2.19. Tükürük

Plak oluşumunda olgunlaşması ve metabolizmasında tükürüğün önemli rolü bulunmaktadır. Tükürük akışı ve kompozisyonu diş taşı oluşumunda, çürük ve periodontal lezyonların oluşumunda etkilidir. Doğal olarak tükürük salgıları koruyucudur. Ağız dokularını belirli bir fizyolojik durumda sabit tutmaya çalışmaktadır. Tükürük bakterilerin ürettiği asitlere karşı tampon görevi görür, bakterileri elimine etmeye çalışır, ağız dokularını yıkar ve plak oluşumunu azaltma yönünde etkisi vardır (Bathla 2011).

2.19.1. Tükürük toplama yöntemleri

Tükürük teşhis amaçlı toplanmasında genel olarak total tükürük, majör tükürük bezleri, minör tükürük bezleri ve DOS'un karışımı şeklinde toplanmaktadır. Uyarılmamış ya da dinlenme halinde alınan tükürük pasif ağız suyunun özel tüplere ya da daha önceden tartılmış tüplere alınması ile hacimleri hesaplanır ve toplama süresi ile beraber tükürük akış hızı da hesaplanır. Eğer hacim hesaplanması gerekli değil ise pamuk rulolar, sargı bezi, paper stripler yardımı ile toplanabilir ve daha sonrasında ise santrifüj veya elüsyon yöntemleri ile ya da bunların dışında plastik pipetler yardımı ile direk ağız tabanından da elde edilebilmektedir. Daha büyük hacimler toplanması gerektiğinde ise uyarılmış tükürük toplanabilmektedir. Bu çiğneme ile uyarılma ya da tat alma ile uyarılma teknikleri ile yapılmaktadır (Patil ve Patil 2011).

Hastadan total tükürük elde edilmesinde ise özel olarak geliştirilmiş tüpler veya direkt bardağa tükürmesi istenmektedir (Patil ve Patil 2011).



Şekil 3. Hastalardan Tükürük Toplanması

2.20. HPLC

High-performance liquid chromatography (HPLC), genel olarak biyokimyada kullanılan ve kolon kromatografisinin bir türüdür ve analiz, ayrıştırma, tanımlama ya da aktif bileşenlerin miktarını belirlemede kullanılır. HPLC genel olarak sabit faz olan ve paketlenen materyallerin bulunduğu kolon, kolonun içinden mobil fazın geçmesini sağlayan pompa ve moleküllerin retansiyon zamanını gösteren detektörden oluşmaktadır. Retansiyon zamanı, sabit fazdaki etkileşimlerden, analiz edilecek molekülün yapısına ve kullanılan solvent yani çözücünün kendisine bağlıdır. Analiz edilecek örnek çok küçük miktarlarda mobil faz akışına verilir ve özel kimyasallar ile ya da fiziksel etkileşimler sayesinde sabit fazda bekletilirler. Bekleme süresi analiz edilecek ürünün yapısına, sabit faz ile mobil fazın kompozisyonuna göre değişmektedir. Analiz edilecek ürün yani analitin elüsyonunu kolondan dışarı çıkma zamanına retansiyon zamanı denilmektedir. Kullanılan solvent yani çözücü su ya da organik sıvılar örneğin metanol ya da asetonitrilin herhangi çözünebilir kombinasyonları şeklinde olmaktadır. Seperasyon Analiz esnasında mobil fazın değişimi için yapılmaktadır ve gradyan elüsyonu olarak tanımlanmaktadır. Gradyan analit karışımının seperasyonunu analitin mobil faza olan afinitesine bağlı olarak gerçekleştirmektedir. Çözücünün, katkıların ve gradyanın seçimi sabit fazın doğal yapısına ve analite göre değişmektedir (Bansal 2010).

2.20.1. HPLC kullanım alanları

- 1) Kimyasal ayrıştırmada
 - 2) Saflaştırmada
 - 3) Tanımlamada
 - 4) Tablet çözünmesi çalışmalarında ve Raf ömrü tayininde
 - 5) Farmakolojik kalite tayininde
 - 6) İçme sularının analizinde
 - 7) Steroid ya da hormon testlerinde
 - 8) Kokain ve benzeri ürünlerin kandan tayininde ve Serumda ilaç tayininde
- kullanılmaktadır (Bansal 2010).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu araştırmada yer alan hastalar, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda KP tanısı konan (Newman ve ark., 2011) yaşları 25-56 arasındaki bireylerden seçildi.

Bu bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterlere uygunluk arandı:

1. Herhangi bir sistemik rahatsızlığının bulunmaması,
2. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
3. Radyografik olarak kemik yıkımının gözleendiği, en az bir periodontal bölgede SCD>4 mm ve GI \geq 2 değerlerine sahip olan dişin bulunması,
4. Araştırmaya dahil edilen dişlerde protetik restorasyon bulunmaması,
5. Hamile veya emziren anne olmaması,
6. Sigara tüketmemeleri.

Araştırmaya dahil edilen hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce, uygulanacak periodontal tedaviler, kullanılacak ilaçlar ve elde edilecek örnekler hakkında detaylı bilgiler verildi ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylanan hasta bilgilendirme formu okutulup onayları alındı.

3.2. Çalışma Grupları

KP'li bireyler çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma kriterlerine uyan bireyler 5 gruba ayrıldı;

1.grup (K) (kontrol grubu), İlaç uygulanmayan sadece FMD uygulanan 13 adet KP hastalarından oluşturuldu.

2.grup (AM-MET) FMD uygulaması ile birlikte **METRO ve AMOK** kombine kullanıldığı 13 adet hastalardan oluşturuldu.

3.grup(AZT) FMD uygulaması ile birlikte **AZİTRO** kullanıldığı 13 adet hastalardan oluşturdu.

4 grup (DOK) FMD uygulaması ile birlikte **DOKSİ** kullanıldığı 13 adet hastalardan oluşturdu.

5.grup (S) 10 adet sağlıklı bireyler.

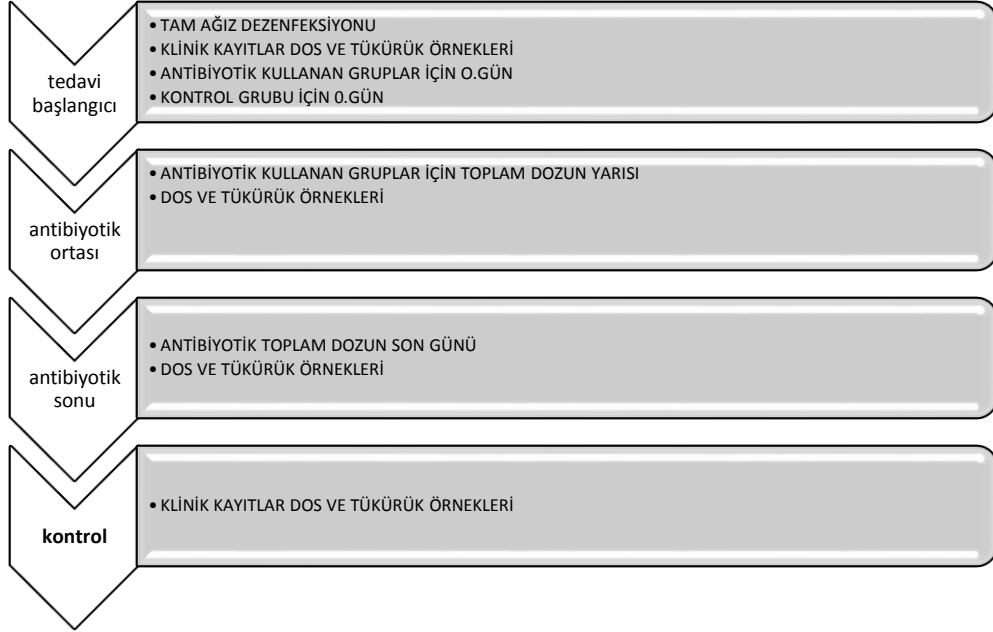
3.3. Çalışma Planı

Araştırmanın çalışma planı **Şekil 4.**'te görülmektedir. KP tanısı konmuş hastalara ağız hijyen eğitimi verilerek başlangıç periodontal tedavisi tam ağız dezenfeksiyon protokolüne uyularak 48 saat içinde tamamlandı. Hastalar, rastgele 13'er kişilik 4 gruba ayrıldı. 10 adet Sağlıklı bireylerden ise kliniğe başvurdıkları gün örnekler alındı.

0. günde grupların tüm ağız klinik ölçümleri yapıldı, ağız içi fotoğrafları alındı, SCD>4 mm ve Gİ>1 olan dişlerden DOS örnekleri Periopaper ile toplandı, hastalardan alınan uyarılmamış tükürük örnekleri Ependorf tüplerinde 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek -20 °C derecede saklanmak üzere toplandı.

Antibiyotiklerin toplam kullanımlarının ilk günü (Antibiyotik öncesi=AÖ), toplam kullanım dozunun yarısında (Antibiyotik ortası=AO) ve toplam doz alımını takiben (Antibiyotik sonu=AS) ve antibiyotik kullanımı sonrası 14. Gün (Kontrol

seansı=KS) klinik ve biyokimyasal verileri karşılaştırmalı olarak incelenmek üzere toplandı.



Şekil 4. Araştırma Akış Şeması

(AZT) AZİTRO kullanılan grup için 500 mg AZİTRO tablet günde tek doz olarak reçete edildi.

Antibiyotik kullanımının üçüncü gününde DOS ve tükürük örnekleri alınması, ağız hijyeni kontrolü için hasta tekrar kliniğimize çağırıldı. AZİTRO, yapılan çalışmalara göre serumda ve DOS'da 7 güne kadar bulunduğu ispatlanmıştır (Lai ve ark., 2011). Antibiyotik serumda bulunma süresinin ortasında ve sonunda DOS örnekleri ve tükürük konsantrasyonları karşılaştırmalı olarak incelendiği için AZİTRO kullanan hasta gurubu 3. gün toplam dozun ortası olarak belirlenmiştir. 6. gün antibiyotik kullanım sonu ve başlangıçtan itibaren 20. gün, antibiyotik kullanımını takiben 14. gün son gün olarak belirlenerek hasta kliniğimize çağırıldı.

(AM-MET) AMOK-METRO grubunda AMOK 1 gr ve METRO 500 mg reçete edildi. AMOK 1 gr 7 gün süre, METRO 500 mg 7 gün süre ile reçete edildi. Kombine grup için tedavi ilk gününde DOS, tükürük örnekleri, klinik ölçümler, fotoğraf alındı. Hasta 3. Gün, 7.gün ve 21. Günlerde kliniğimize çağırılarak alınan ölçümler tekrarlandı.

(DOK) DOKSİ grubunda 100 mg 14 tablet, ilk gün 2 doz sonrasında günde tek doz uygulandı. Hasta ilk gün, 6. gün, 13. gün ve 27. günlerde kliniğimize klinik ölçümler DOS ve tükürük örnekleri için çağırıldı.

(K) Kontrol grubu kliniğimize ilk gün ve 21. günde çağırıldı. Klinik ölçümleri DOS ve tükürük örnekleri alındı.

(S) Sağlıklı grup ise 10 kişi plak indeksi sıfır, gingival indeksi sıfır, ataşman kaybı olmayan, 6 ay içerisinde herhangi bir antibiyotik kullanmamış, sigara içmeyen, sistemik olarak sağlıklı bireylerden tek seferde DOS ve tükürük örnekleri alındı.

Alınan periopaperlardan elde edilen DOS örnekleri ELISA sonuçlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi gereği aynı ependorf tüpüne yerleştirilerek 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyonunu takiben 5 dakika 2000 devirde santrifüj edildi ve daha sonrasında eşit miktarlarda porsiyonlanarak -20 °C derecede saklandı. HPLC metoduyla analizi yapılacak olan tükürük örnekleri de 5 dakika 2000 devirde santrifüj edilerek artıkların uzaklaştırılması amacı ile süpernatant alındı ve -20 °C derecede donduruldu.

3.4. Klinik İndeks ve Ölçümleri

Hastalardan alınan ölçümler özel hazırlanmış veri kayıt formlarına kaydedildi. Pİ ölçümleri yapıldıktan sonra kanamaya yol açmamak için diğer herhangi bir klinik ölçüm yapılmadan önce DOS ve tükürük örnekleme yapıldı. Araştırmada PI, GI, KI, SCD, KAS ölçüldü.

3.4.1. Plak indeksi (PI)

Dişlerde bulunan plak miktarı meziyobukkal, bukkal, distobukkal ve ligulal/palatinal orta nokta olmak üzere 4 noktadan olacak şekilde, hava ile kurutulup pamuk tamponlarla izole edildikten sonra sond ile değerlendirildi. Verilen değerler toplanıp dörde bölünerek diş için ortalama PI değeri belirlendi. **Tablo 1.**'de plak indeks değerleri gösterilmiştir (Silness ve Løe 1964).

Tablo 1. Plak İndeks Değerleri

Plak İndeks Değeri	Plak Durumu
0	Plak Yok
1	Çıplak gözle gözlenmeyen, ancak sondun ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı
2	Çıplak gözle görülebilen seviyede dişeti kenarında ve diş yüzeyinde inceden orta kalınlığa kadar plak varlığı
3	Kalınlığı gingival sulkusu dolduran yumuşak eklenti ve plak varlığı

3.4.2. Gingival indeks (GI)

Dişlerin meziyobukkal, bukkal, lingual/palatinal orta ve distobukkal olmak üzere toplam 4 yüzeyinin papiller ve marginal dişetinin görünümüne bağlı olarak 0-3 arasında indeks değerleri verildi. Elde edilen veriler toplanıp 4'e bölünerek her diş için GI değeri hesaplandı. **Tablo 2.**'de GI değerleri gösterilmiştir (Løe ve Silness 1963).

Tablo 2. Gingival İndeks Değerleri

Gingival İndeks Değeri	Dişeti Durumu
0	Normal dişeti
1	Dişetinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondalamada kanama yoktur.
2	Orta derecede iltihap görülür, dişetinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, sondalamada kanama mevcuttur.
3	Şiddetli iltihap, belirgin kırmızı ılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. Spontan kanamaya eğilim söz konusudur.

3.4.3. Kanama indeksi (KI)

Periodontal sond her dişin hem bukkal hem palatinal hem lingual tarafından cep içerisinde papil bölgeleri – diş orta noktalarından olmak üzere toplam 6 noktadan kanama miktarına göre 0-5 arasında indeks değerleri verildi. Elde edilen değerler altıya bölünerek diş için ortalama KI değeri hesaplandı. **Tablo 3.**'de dişeti oluşu kanama indeks değerleri gösterilmiştir (Muhlemann ve Son 1971).

Tablo 3. Kanama İndeks Değerleri

Kanama İndeksi Değeri	Dişeti Durumu
0	Sağlıklı dişeti, kanama yok
1	Dişeti görünüşte normal, sondlamada kanama varlığı
2	Orta derecede iltihap görülür, dişetinde kırmızılık, ödem ve parlaklık vardır, sondalamada kanama mevcuttur.
3	Dişetinde renk değişikliği, hafif ödem ve sondlamada kanama varlığı
4	Dişetinde renk değişikliği, belirgin derecede ödem ve sondlamada kanama varlığı
5	Dişetinde renk değişikliği, belirgin derecede ödem ve kendiliğinden kanama varlığı

3.4.4. Sondlanabilir cep derinliği (SCD)

SCD cep tabanı ile dişeti kenarındaki mesafe her dişin 6 noktasından ,meziyobukkal, bukkal, distobukkal, meziyolingual,lingual ve distolingual, tedavi öncesinde ve sonrasında ölçüldü. Verilen değerler toplanıp altıya bölünerek her diş için ortalama SCD değeri hesaplandı.

3.4.5. Klinik ataşman seviyesi

Mine sement sınırı ile cep tabanı mesafe her dişin 6 noktasından (meziyobukkal, bukkal, distobukkal, meziyolingual, lingual ve distolingual) tedavi öncesinde ve sonrasında ölçüldü. Verilen değerler toplanıp altıya bölünerek diş için ortalama SCD değeri hesaplandı.

3.5. Klinik İşlemler

3.5.1. Başlangıç periodontal tedavi

Başlangıç periodontal tedavisi sağlıklı bireyler dışında tüm bireylere uygulandı. Başlangıç periodontal tedavisinde ilk olarak diş fırçalama, diş ipi, arayüz fırçası eğitiminin olduğu oral hijyen eğitimi verildi ve her kontrolde tekrar hatırlatılarak etkin plak kontrolü yapılıp yapılmadığı denetlendi. FM-SRP tek seans olmak üzere (0. gün) uygulandı Bu işlem, ultrasonic cihazlarla (*ems kavitron*) ve Gracey (*hu friedy*) küretlerle gerçekleştirildi. Lastik ve temizleme patları ile dişlere polisaj yapıldı. Oklüzal travmaya ve diğer iyatrojenik faktörler tespit edildiğinde ortadan kaldırıldı.

3.5.2. Antimikrobiyal tedavi

Hastalara gruplarına uygun olacak şekilde uygun antibiyotikler reçete edildi ve tüm hastalara verilen antibiyotik rejimi dışında herhangi bir ilaç kullanmamaları gerektiği hatırlatıldı. Tedavi döneminde ilaç kullandığı tespit edilen hastalar klinik takipten çıkarıldı. Sağlıklı grup ve kontrol grubuna ise herhangi bir antimikrobiyal tedavi uygulanmamıştır.

3.5.3. Dişeti oluğu sıvısı toplanması

DOS örnekleri; tedavi öncesi 0. günde antibiyotiğin kullanıldığı ilk gün, ortası, sonu ve 2 hafta sonrası olmak üzere 4 kez toplandı. DOS örnekleri, Pİ ölçümleri yapıldıktan sonra, dokuları irrite etmemek ve kanamaya yol açmamak için herhangi bir klinik ölçüm yapılmadan önce alındı. DOS toplanılacak olan bölge tampon yardımı ile izole edilip, supragingival plak periodontal sonda ile dikkatle temizlendikten sonra örnekler toplanmaya başlandı. Örnek toplama işlemlerinde *Periopaper*® kullanıldı. *Periopaper*®'lar içlerinde PBS bulunan ependorf tüplere yerleştirildi.

Periopaper® cep derinliği 5 mm ve daha derin olan bölgelerde dişeti oluğunun içine en fazla 1 mm girecek şekilde yavaşca yerleştirilerek 30 saniye beklenildi. Daha sonra oluktan ıkarılan *Periopaper*®'lar içlerinde PBS bulunan ependorf tüplerine aktarıldı. Her hastadan 4 adet cep derinliği 5 mm ve üzeri olan bölgelerden DOS örnekleri alınarak aynı ependorf tüpüne yerleştirildi. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilen ependorf tüpler daha sonra 5 dakika 2000 devir 4 °C derece sıcaklıkta santrifüj edilerek 5 adet ELISA kitinde ayrı günlerde uygulanabilecek şekilde kodlanarak örnekler -20 °C'de ölçüm gününe kadar saklandı. Bu işlem ile tüm hastalarda farklı ELISA kitlerindeki değerler hesaplanırken hastadan alınan örneklerde standarizasyon sağlanmış oldu. Gözle görölür bir şekilde kan ve tükürük ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

3.6. Laboratuvar İşlemleri

Elastin, Kollajen Tip1, MMP-1 MMP-3 MMP-9 analizinde 10 adet SUNRED marka ELISA kiti kullanıldı. Bu deneyde *quantitative sandwich enzyme immunoassay* tekniği ile çalışıldı.

ELASTİN, KOLLAJEN Tip1, MMP-1, MMP-3, MMP-9 Seviyelerinin ELISA ile Tespiti için laboratuvar işlemleri firmanın önerdiği şekilde yapıldı.

3.6.1. Tip 1 kollajen ELISA kiti laboratuvar işlemleri

Tüm ELISA kiti malzemeleri ve hasta numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

Kit içerisinde bulunan Kollajen Tip 1 standardı kullanma talimatında yazdığı şekilde;

120 ug/ml Kollajen Tip 1 standart hazırlanması için 120 ul orijinal standart ve 120 ul standart dilüent aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 5 olarak işaretlendi.

60 ug/ml standart no4 hazırlanması için 120 ul standart 5 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 4 olarak işaretlendi.

30 ug/ml standart no3 hazırlanması için 120 ul standart 4 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 3 olarak işaretlendi.

15 ug/ml standart no2 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 2 olarak işaretlendi.

7.5 ug/ml standart no1 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 1 olarak işaretlendi.

Boş kuyucuklara örnek ve biotin işaretli antikor yerleştirilmedi, sadece kromojen A ve B ardından durdurucu solüsyon boş kuyucuklara eklendi.

Hazırlanan Standart solüsyonları belirlenen standart kuyucuklarına işaretlenen numaralara uygun olarak 50 ul eklendi. Devamında streptavidin-HRP 50 ul kuyucuklara ilave edildi. Bu aşamada standartlar biotin antikoruna ile kombine olduğu için kollajen tip 1 antikoruna ilave edilmedi.

Test kuyucuklarına ise 40 ul numune yerleştirildi. 10 ul kollajen antikoruna ve 50 ul Streptavidin HRP ilave edildi. Membran ile izole edilen mikropate hafifçe çalkalanarak 37 °C 60 dakika inkübe edildi.

Dikkatlice membran uzaklaştırıldıktan sonra 30 katı sulandırılan yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.

Kromojen solüsyonu A 50 ul, kromojen solüsyonu B 50 ul her kuyucuğa ilave edilmiş ve hafifçe çalkalandıktan sonra 10 dakika 37 °C derecede karanlık ortamda inkübe edildi.

50 ul durdurma solüsyonu her kuyucuğa yerleştirildikten sonra 450 nm de OD (optikal density) değerleri 15 dakika içerisinde alındı.

Standartlardan alınan OD değerleri kullanılarak numunelerden alınan OD değerleri konsantrasyona çevrildi.

3.6.2. Elastin ELISA kiti laboratuvar işlemleri

Tüm ELISA kiti malzemeleri ve hasta numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

Kit içerisinde bulunan Elastin standardı kullanma talimatında yazdığı şekilde;

40 ng/ml Elastin standart hazırlanması için 120 ul orijinal standart ve 120 ul standart dilüent aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 5 olarak işaretlendi.

20 ng/ml standart no4 hazırlanması için 120 ul standart 5 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 4 olarak işaretlendi.

10 ng/ml standart no3 hazırlanması için 120 ul standart 4 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 3 olarak işaretlendi.

5 ng/ml standart no2 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 2 olarak işaretlendi.

2.5 ng/ml standart no1 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 1 olarak işaretlendi.

Boş kuyucuklara örnek ve biotin işaretli antikor yerleştirilmedi, sadece kromojen A ve B ardından durdurucu solüsyon boş kuyucuklara eklendi

Hazırlanan Standart solüsyonları belirlenen standart kuyucuklarına işaretlenen numaralara uygun olarak 50 ul eklendi. Devamında streptavidin-HRP 50 ul kuyucuklara ilave edildi. Bu aşamada standartlar biotin antikoru ile kombine olduğu için Elastin antikoru ilave edilmedi.

Test kuyucuklarına ise 40 ul numune yerleştirildi. 10 ul Elastin antikoru ve 50 ul Streptavidin HRP ilave edildi. Membran ile izole edilen mikroplate hafifçe çalkalanarak 37 °C derecede 60 dakika inkübe edildi.

Dikkatlice membran uzaklaştırıldıktan sonra 30 katı sulandırılan yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.

Kromojen solüsyonu A 50 ul, kromojen solüsyonu B 50 ul her kuyucuğa ilave edilmiş ve hafifçe çalkalandıktan sonra 10 dakika 37 °C derecede karanlık ortamda inkübe edildi.

50 ul durdurma solüsyonu her kuyucuğa yerleştirildikten sonra 450 nm de OD (optikal density) değerleri 15 dakika içerisinde alınmıştır.

Standartlardan alınan OD değerleri kullanılarak numunelerden alınan OD değerleri konsantrasyona çevrildi.

3.6.3. MMP-1 ELISA kiti laboratuvar işlemleri

Tüm ELISA kiti malzemeleri ve hasta numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

Kit içerisinde bulunan MMP-1 standardı kullanma talimatında yazdığı şekilde;

40 ng/ml MMP-1 standart hazırlanması için 120 ul orijinal standart ve 120 ul standart dilüent aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 5 olarak işaretlendi.

20 ng/ml standart no4 hazırlanması için 120 ul standart 5 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 4 olarak işaretlendi.

10 ng/ml standart no3 hazırlanması için 120 ul standart 4 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 3 olarak işaretlendi.

5 ng/ml standart no2 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 2 olarak işaretlendi.

2.5 ng/ml standart no1 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 1 olarak işaretlendi.

Boş kuyucuklara örnek ve biotin işaretli antikor yerleştirilmedi, sadece kromojen A ve B ardından durdurucu solüsyon boş kuyucuklara eklendi

Hazırlanan Standart solüsyonları belirlenen standart kuyucuklarına işaretlenen numaralara uygun olarak 50 ul eklendi. Devamında streptavidin-HRP 50 ul kuyucuklara ilave edildi. Bu aşamada standartlar biotin antikor ile kombine olduğu için MMP-1 antikor ilave edilmedi.

Test kuyucuklarına ise 40 ul numune yerleştirildi. 10 ul MMP-1 antikor ve 50 ul Streptavidin HRP ilave edildi. Membran ile izole edilen mikroplate hafifçe çalkalanarak 37 °C derecede 60 dakika inkübe edildi.

Dikkatlice membran uzaklaştırıldıktan sonra 30 katı sulandırılan yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.

Kromojen solüsyonu A 50 ul, kromojen solüsyonu B 50 ul her kuyucuğa ilave edilmiş ve hafifçe çalkalandıktan sonra 10 dakika 37 °C derecede karanlık ortamda inkübe edildi.

50 ul durdurma solüsyonu her kuyucuğa yerleştirildikten sonra 450 nm de OD (optikal density) değerleri 15 dakika içerisinde alındı.

Standartlardan alınan OD değerleri kullanılarak numunelerden alınan OD değerleri konsantrasyona çevrildi.

3.6.4. MMP-3 ELISA kiti laboratuvar işlemleri

Tüm ELISA kiti malzemeleri ve hasta numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

Kit içerisinde bulunan MMP-3 standardı kullanma talimatında yazdığı şekilde;

64 ng/ml MMP-3 standart hazırlanması için 120 ul orijinal standart ve 120 ul standart dilüent aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 5 olarak işaretlendi.

32 ng/ml standart no4 hazırlanması için 120 ul standart 5 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 4 olarak işaretlendi.

16 ng/ml standart no3 hazırlanması için 120 ul standart 4 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 3 olarak işaretlendi.

8 ng/ml standart no2 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 2 olarak işaretlendi.

4 ng/ml standart no1 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 1 olarak işaretlendi.

Boş kuyucuklara örnek ve biotin işaretli antikor yerleştirilmedi, sadece kromojen A ve B ardından durdurucu solüsyon boş kuyucuklara eklendi.

Hazırlanan Standart solüsyonları belirlenen standart kuyucuklarına işaretlenen numaralara uygun olarak 50 ul eklendi. Devamında streptavidin-HRP 50 ul kuyucuklara ilave edildi. Bu aşamada standartlar biotin antikoruna ile kombine olduğu için MMP-3 antikoruna ilave edilmedi.

Test kuyucuklarına ise 40 ul numune yerleştirildi. 10 ul MMP-3 antikoruna ve 50 ul Streptavidin HRP ilave edildi. Membran ile izole edilen mikropate hafifçe çalkalanarak 37 °C derecede 60 dakika inkübe edildi.

Dikkatlice membran uzaklaştırıldıktan sonra 30 katı sulandırılan yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.

Kromojen solüsyonu A 50 ul, kromojen solüsyonu B 50 ul her kuyucuğa ilave edilmiş ve hafifçe çalkalandıktan sonra 10 dakika 37 °C derecede karanlık ortamda inkübe edildi.

50 ul durdurma solüsyonu her kuyucuğa yerleştirildikten sonra 450 nm de OD (optikal density) değerleri 15 dakika içerisinde alındı.

Standartlardan alınan OD değerleri kullanılarak numunelerden alınan OD değerleri konsantrasyona çevrildi.

3.6.5. MMP-9 ELISA kiti laboratuvar işlemleri

Tüm ELISA kiti malzemeleri ve hasta numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.

Kit içerisinde bulunan MMP-9 standardı kullanma talimatında yazdığı şekilde;

64 ng/ml MMP-9 standart hazırlanması için 120 ul orijinal standart ve 120 ul standart dilüent aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 5 olarak işaretlendi.

32 ng/ml standart no4 hazırlanması için 120 ul standart 5 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 4 olarak işaretlendi.

16 ng/ml standart no3 hazırlanması için 120 ul standart 4 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 3 olarak işaretlendi.

8 ng/ml standart no2 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 2 olarak işaretlendi.

4 ng/ml standart no1 hazırlanması için 120 ul standart 3 den ve 120 ul de standart dilüentden aynı atılabilir tüp içine yerleştirildi ve standart 1 olarak işaretlendi.

Boş kuyucuklara örnek ve biotin işaretli antikor yerleştirilmedi, sadece kromojen A ve B ardından durdurucu solüsyon boş kuyucuklara eklendi

Hazırlanan Standart solüsyonları belirlenen standart kuyucuklarına işaretlenen numaralara uygun olarak 50 ul eklendi. Devamında streptavidin-HRP 50 ul kuyucuklara ilave edildi. Bu aşamada standartlar biotin antikor ile kombine olduğu için MMP-9 antikor ilave edilmedi.

Test kuyucuklarına ise 40 ul numune yerleştirildi. 10 ul MMP-9 antikor ve 50 ul Streptavidin HRP ilave edildi. Membran ile izole edilen mikroplate hafifçe çalkalanarak 37 °C derecede 60 dakika inkübe edildi.

Dikkatlice membran uzaklaştırıldıktan sonra 30 katı sulandırılan yıkama solüsyonu ile yıkama yapıldı.

Kromojen solüsyonu A 50 ul, kromojen solüsyonu B 50 ul her kuyucuğa ilave edilmiş ve hafifçe çalkalandıktan sonra 10 dakika 37 °C derecede karanlık ortamda inkübe edildi.

50 ul durdurma solüsyonu her kuyucuğa yerleştirildikten sonra 450 nm de OD (optikal density) değerleri 15 dakika içerisinde alındı.

Standartlardan alınan OD değerleri kullanılarak numunelerden alınan OD değerleri konsantrasyona çevrildi.

3.7.6. HPLC analizleri

HPLC analizleri için thermo AG6000 autosampler ve UV2000 dedektörü bulunan HPLC cihazı ve schimadzu marka HPLC cihaz ve schimadzu marka DAD dedektör kullanıldı. Kolon olarak agilent marka 50 mm C18 2,7 um çapında kolon ve C18 ODS-2 150 mm 5 um çap kolon kullanıldı. AMOK ve METRO için hazırlanan mobil fazda fosfat tampon solüsyonu pH 4.7;0.05M olarak hazırlandı. Fosfat tampon-metanol oranı 95/5 v/v olarak ayarlandı ve son pH=4 olarak ayarlandı. Enjeksiyon hacmi 60 ul ve akış hızı 0.8 ml/dk olarak ayarlandı.. Kullanılan mobil faz 0.47 um milipore filtrelerden geçirildi ve degase işlemi uygulandı (Tavakoli ve ark., 2007)

Standartlar SİGMA® firmasından liyofilize toz olarak alınmıştır. HPLC'de kullanılan analitler ise MERCK® firmasından alınmıştır. Kullanılan ultra saf su cihazı MILLIPORE® marka su cihazıdır. HPLC analizinde kullanılabilmesi için cihaz suyu filtre

ederek UV ile sterilizasyon işlemi uygulamaktadır. Standart solüsyonlar 1mg/ml (1000 ppm) olarak stok solüsyonu hazırlandı ve ultra saf su ile sulandırılarak 1, 2, 4, 8, 16 ppm olarak distile su içinde hazırlandı. LCSOLUTIONS SCHIMADZU® programı kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hastalardan alınan tükürük örnekleri EPENDORF® marka ependorf mikrosantrifüjde santrifüj edildikten sonra 4.7 um MILLIPORE® enjektör filtresinden geçirilerek HPLC otosampler'ına yüklendi. 1.2 ml/dk akış hızında AMOK 6.03 dakikada pik verdi. METRO ise 15.5 dakikada pik verdi. Elde edilen pik verileri LCsolutions® programı tarafından alana dönüştürülerek standart eğrisine göre miktar tayini yapıldı. AMOK için aynı örnek 210 nm'de analiz edildi. 320 nm'de elde edilen pik ise METRO konsantrasyon bilgisini verdi. Pik alanları hesaplanarak ayrı ayrı tükürük konsantrasyonu elde edildi.

Azitromisin için kullanılan HPLC Thermo AG6000 otosampler ve UV2000 dedektörü bulunan HPLC cihazı kullanıldı. Kolon olarak AGILENT® marka 50 mm C18 2.7 um kolon kullanıldı. Mobil faz olarak metanol-fosfat tampon karışımı kullanıldı. Metanol/fosfat tampon oranı 90/10 olarak seçildi. Fosfat tampon hazırlanırken 6.8 g potasyum dihidrojen fosfat 500 ml suda çözdürüldü 230.5 ml 0.2 M sodyum hidroksit solüsyonu ilave edildi ve 1000 ml suya dilüe edildi Önce degas edilen ve sonrasında 1 gün oda sıcaklığında kristalizasyonu beklenen ve 0.22 um MILLIPORE® marka naylon filtreden 2 kez geçirilen solüsyon mobil faz olarak kullanıldı. Bu mobil faz AZİTRO standart konsantrasyonlarında CHROMEQUEST® programı kullanılarak kalibre edildi. Uygulanan dalga boyu ise 210 nm olarak seçildi. Kullanılan mobil faz kristalizasyona sebep olması ile HPLC cihazı ile kullanılmadan hemen önce filtre edildi. Kullanımını takiben 1 gün boyunca cihaz su ile yıkandı. (Ghari ve ark., 2013)

Standart solüsyon ise mobil faz içinde 1 mg/ml (1000 ppm) olacak şekilde hazırlandı. Daha sonra mobil faz ile 1, 2, 4, 8, 16 ppm olacak şekilde dilüe edildi. Cam bir vial içinde HPLC kalibrasyonu için kullanıldı.

Hastalardan alınan tükürükler 0.47 um milipore filtrelerden geçirildi, 5 dakika 15000 devir/dk hız ile santrifüj edildi. Alınan elüentler acetonitril ile deproteinizasyon işleminden sonra tekrar 5 dakika 15000 devir/dk hız ile ependorf santrifüjünde

döndürüldü ve 200 ul elüent alınarak azot ile buharlaştırıldı. Buharlaştırma işlemi 200 ul için 20 dakikada tamamlandı. Aynı işlemler metanol kullanılarak tekrarlandı. Buharlaştırma işlemi 60 °C derecede yapıldı. İşlem bitimini takiben distile su veya mobil faz ile sulandırılan numune tekrar filtre edildikten sonra cam vialler ile otosamlere yerleştirildi.

Acetonitril ile ya da metanol ile ekstrakt hazırlama işlemi sonrası mobil faz ile ya da distile su ile sulandırma işlemi, ya da direkt tükürük elüentinin kullanılması, direkt tükürüğün saflaştırılması işlemleri, asetoneitril ya da metanol ile elüsyonu alınan örneğin saflaştırılması işlemi gibi ekstraksiyon metodlarının denenmesi üzerine AZİTRO tükürükten tespit edilemedi. Literatür taramalarında AZİTRO miktar tayininide biyolojik metotlar kullanılmış ve *micrococcus lutesu* ile yapılan metotların sayıca fazla olduğu tespit edilmiştir.

Doksisiklin için SCHIMADZU® marka HPLC cihazı ve DAD dedektör kullanıldı. Kolon olarak ODS2 C18 150 mm 5 um kolon kullanıldı. Mobil faz olarak tampon-acetonitril-metanol karışımı kullanıldı. Tampon 0.02 M oksalik asit-sodyum hidroksit karışımından elde edildi. Tampon-acetonitril-metanol oranı ise 75/17/8 olarak belirlendi. 346 nm dalga boyunda 1.2 ml/dk hızında uygulanan kromatografide DOKSİ 17.1 dakikada pik verdi (Fiori ve ark., 2005)

Standart solüsyonlar DOKSİ'nin oda sıcaklığında ve yüksek pH ortamında kararsız olması sebebi ile 0.01 N hidroklorik asit distile su karışımında hazırlandı. 1 mg/ml (1000 ppm) olarak hazırlanan stok solüsyonundan 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 ppm standart distile su ile sulandırılarak kalibrasyon eğrisini belirlemek üzere kullanıldı. Elde edilen piklerden LCSOLUTIONS® programı ile konsantrasyon eğrisi oluşturuldu ve hastalardan alınan numunelerden elde edilen piklerin alanları konsantrasyona dönüştürüldü.

Hasta numuneleri 15000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edildi. MILIPORE® marka 0.47 um filtreden geçirildi. Santrifüj bitimini takiben elde edilen numune cam vial içerisinde direk otosampler'a yüklendi. Numune HPLC cihazında pike dönüştürüldü ve konsantrasyona çevrildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SAS STATISTICAL SOFTWARE 9.0[®] programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Anova Testi kullanıldı. Fark bulunan gruplarda hangisi farklı olduğunun tespitinde ise Duncan Testi kullanıldı. Parametrelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrası grup içi karşılaştırmalarında ise Eşleştirilmiş T Testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon Testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 5. Standart Stok Solüsyon Hazırlanma İçin (5 Mg/5 MI (1000 Ppm)) Kullanılan Hassas Terazi



Şekil 6. Ependorf Santrifüjü



Şekil 7. Vortex Cihazı



Şekil 8. Degasing Yapılan Ultrasonik Banyo



Şekil 9. Mobil Faz pH Değerinin Ayarlanması



Şekil 10. Millipore Marka Ultrasafsu Cihazı



Şekil 11. Millipore Marka Sıvı Filtre Cihazı



Şekil 12. Kullanılan AGILENT® Marka C18 Kolon



Şekil 13. HYPERSIL® Marka Ods-2 Kolon



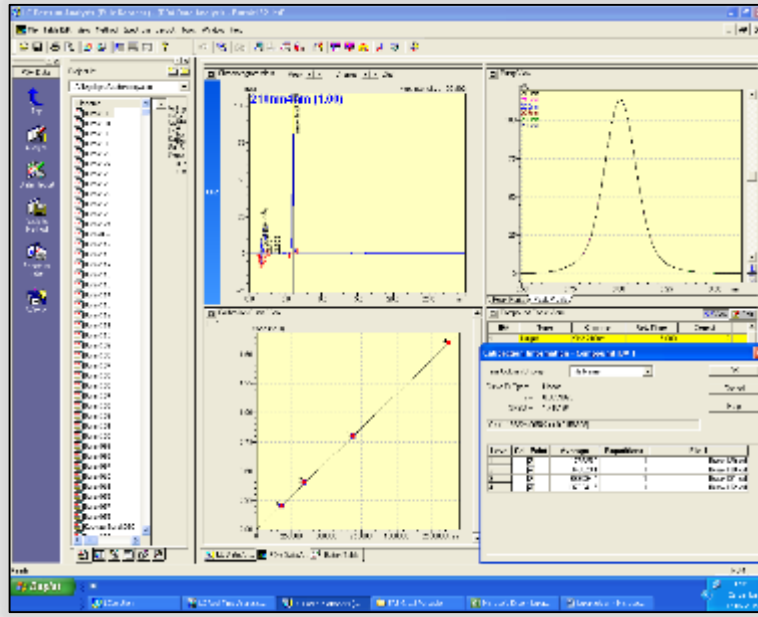
Şekil 14. ELISA Kitlerinin Banyo Cihazı İle ELISA Okuyucu



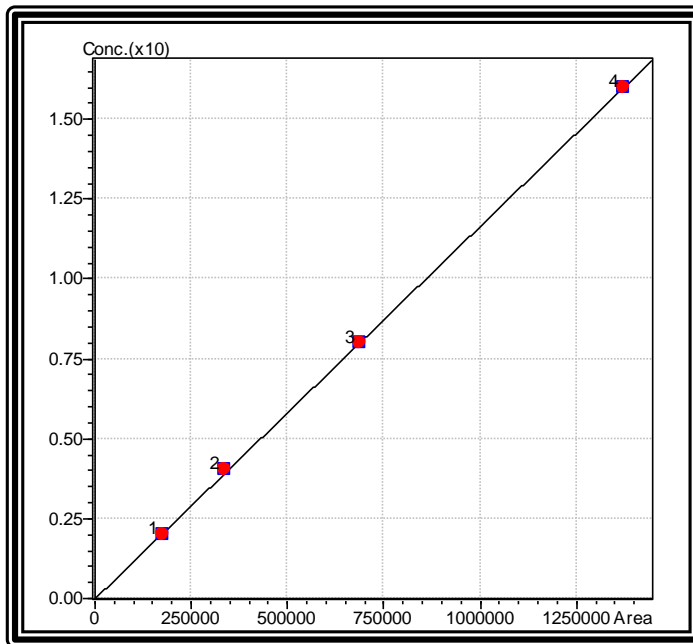
Şekil 15. ELISA Plate'lerinin Kullanılması



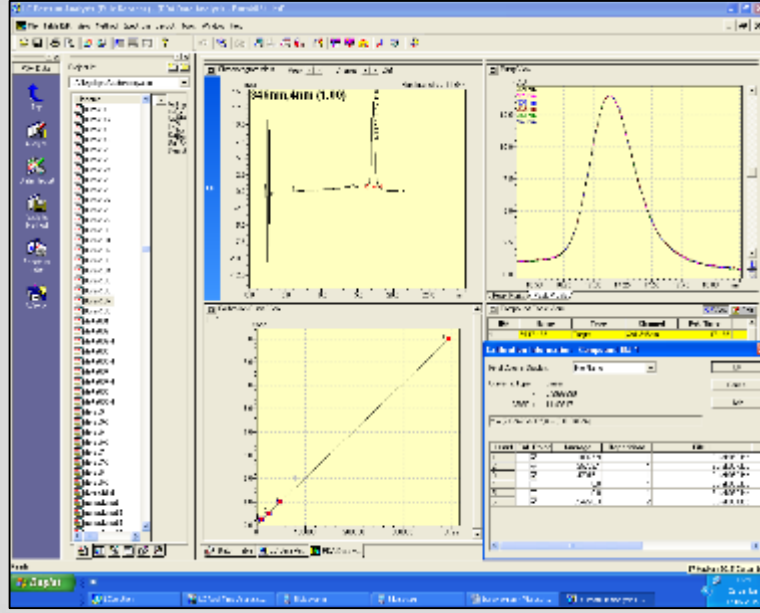
Şekil 16. Kurubuz Eşliğinde Örneklerin Laboratuvara Taşınması



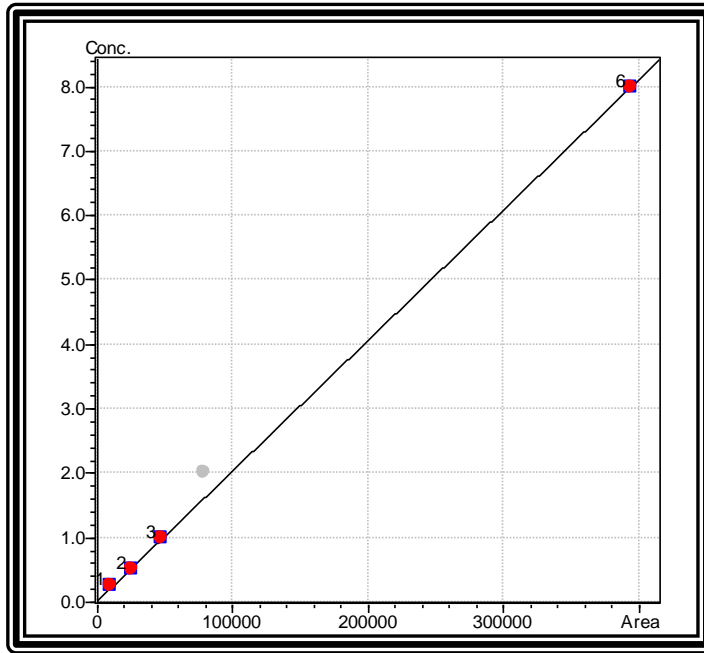
Şekil 17. HPLC SCHIMADZU® Cihazının AMOK İçin çıkardığı kalibrasyon eğrisi ve retansiyon zamanı bilgisi



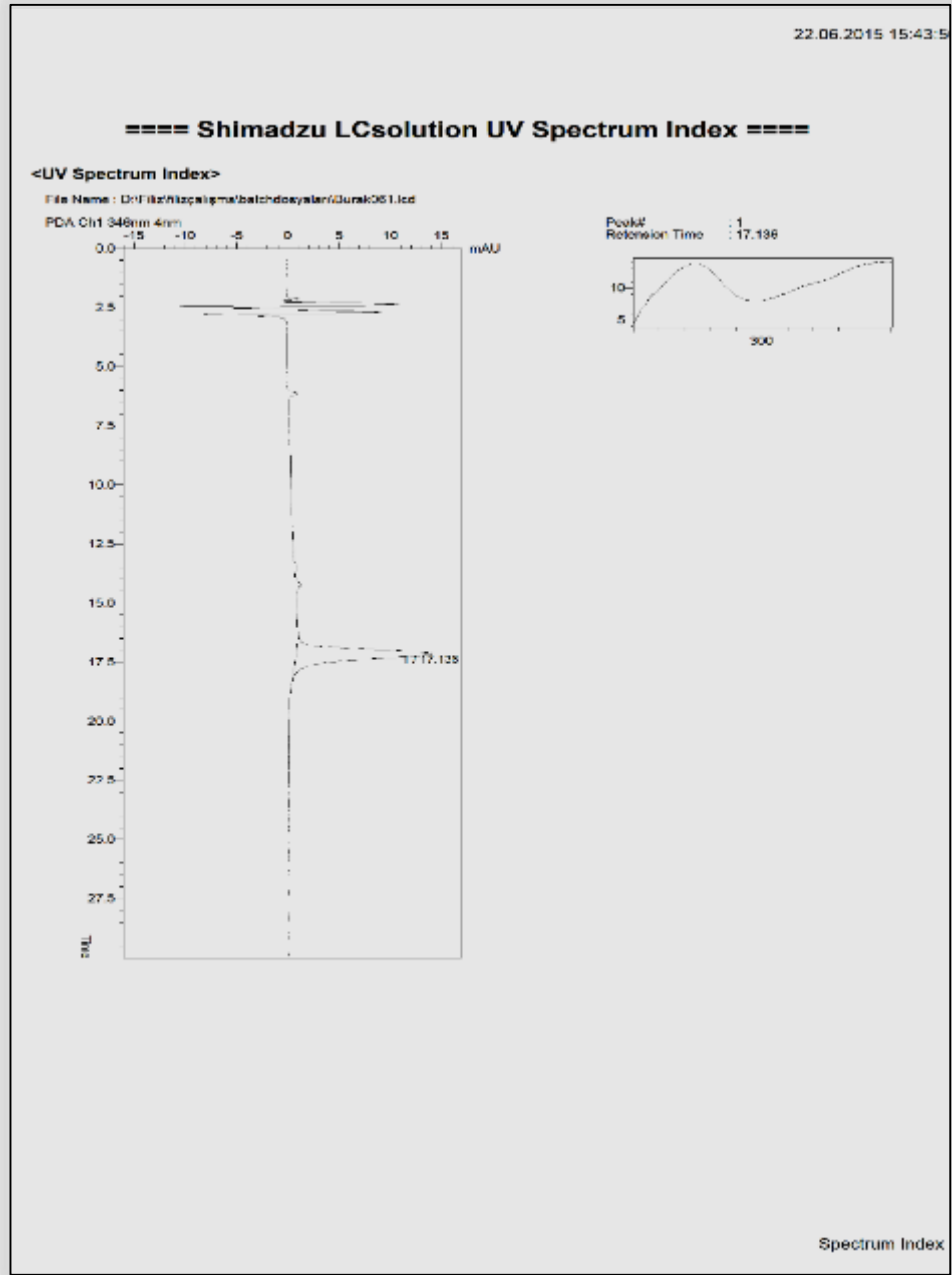
Şekil 18. AMOK İçin Kalibrasyon Eğrisi



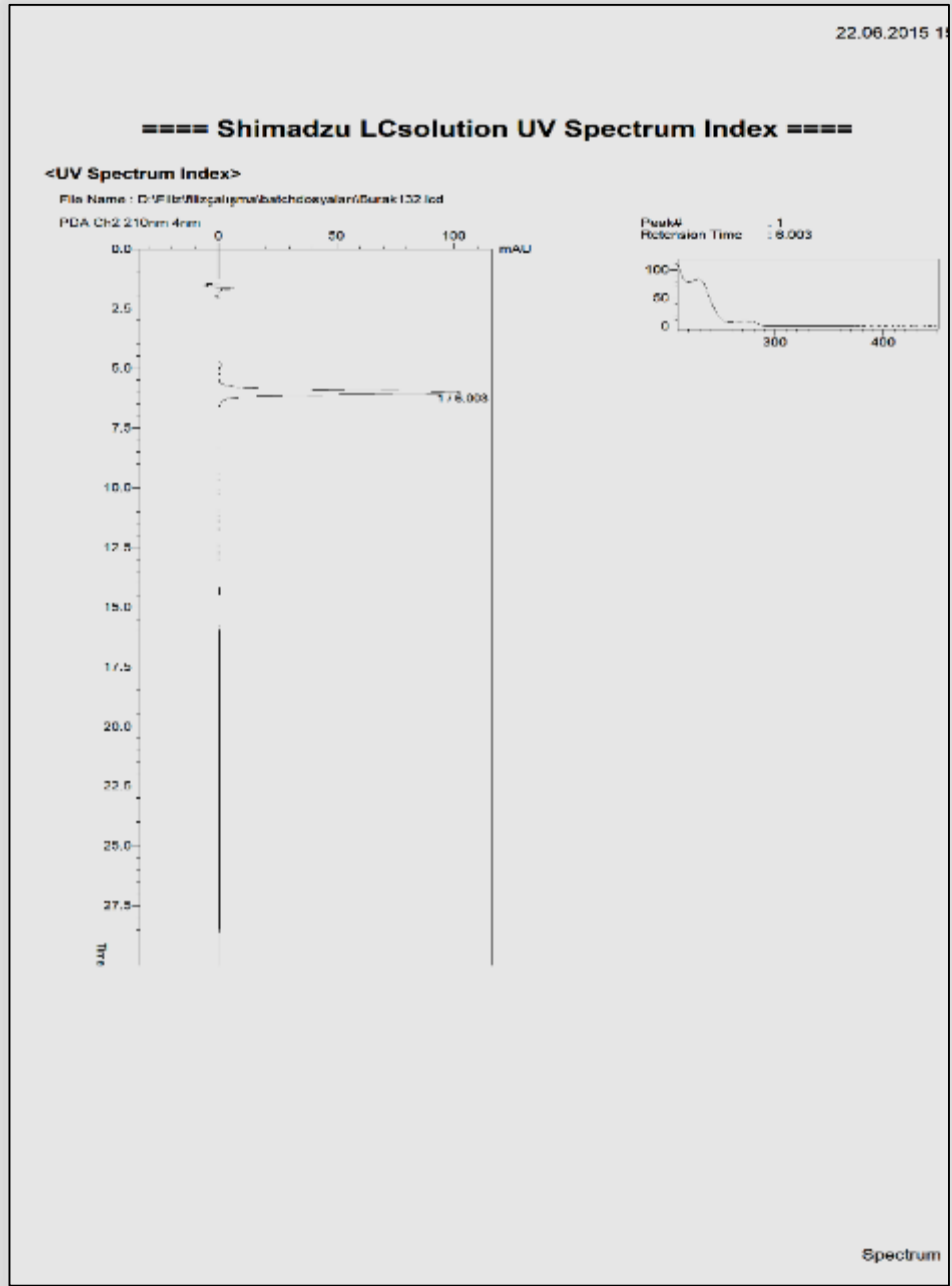
Şekil 19. DOKSİ için kalibrasyon eğrisi ve retansiyon zamanı



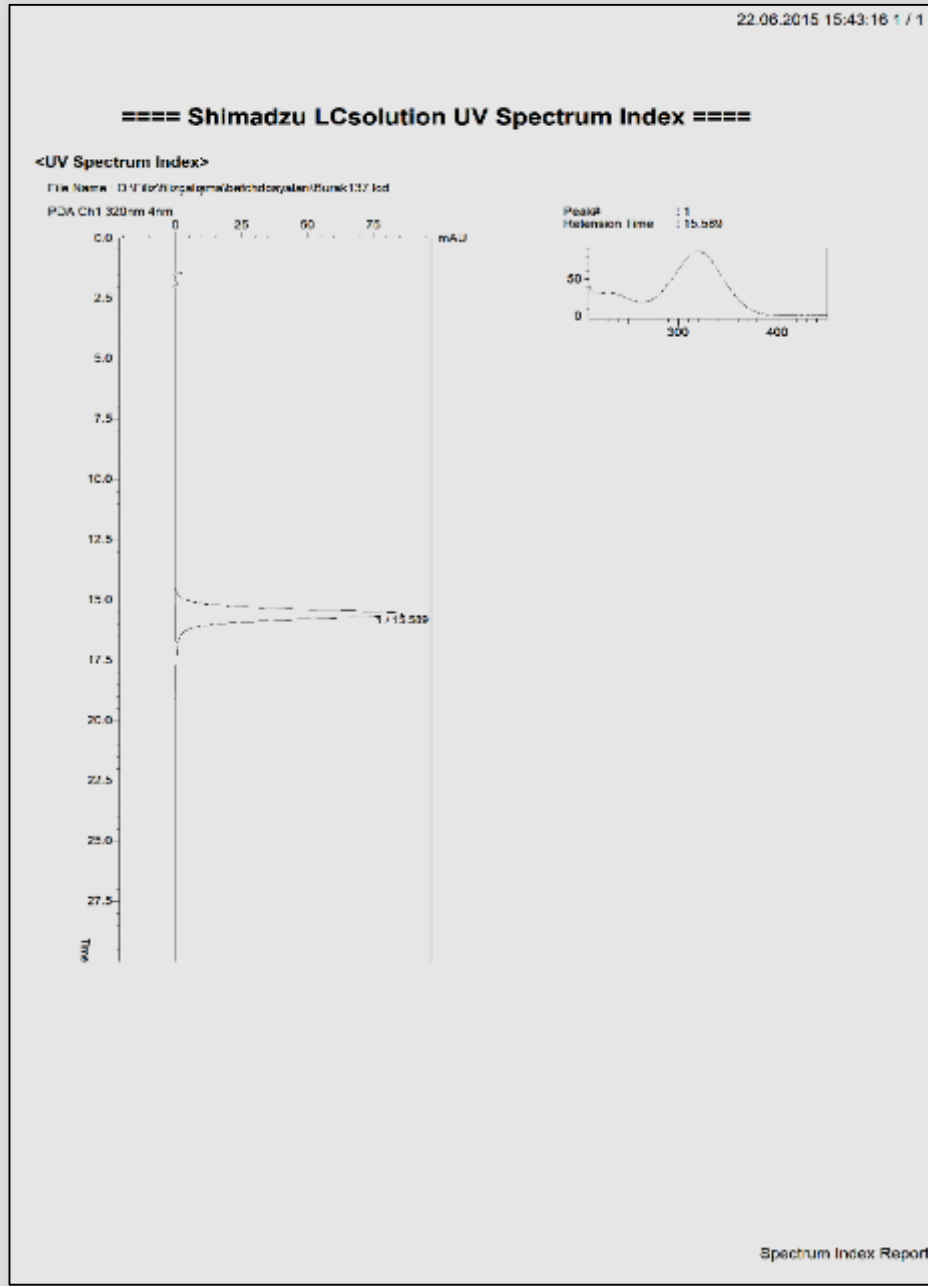
Şekil 20. DOKSİ için kalibrasyon eğrisi



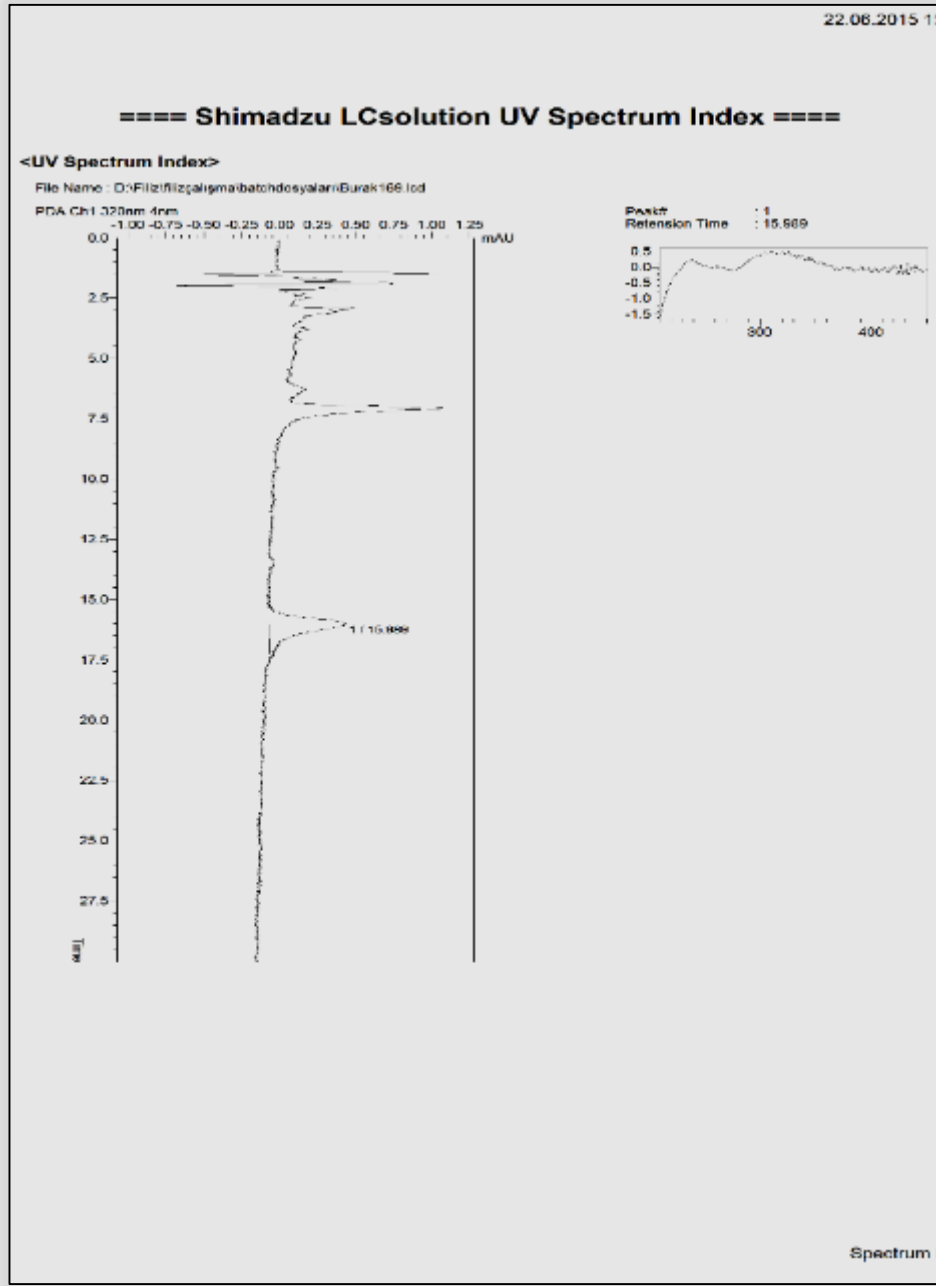
Şekil 21. DOKSİ spektrum ve retansiyon kromotogramı(346 nm, kalibrasyon noktası)



Şekil 22. AMOK spektrum ve retansiyon kromotogramı (210 nm kalibrasyon noktası)



Şekil 23. METRO spektrum ve retansiyon kromotogramı(320 nm kalibrasyon noktası)

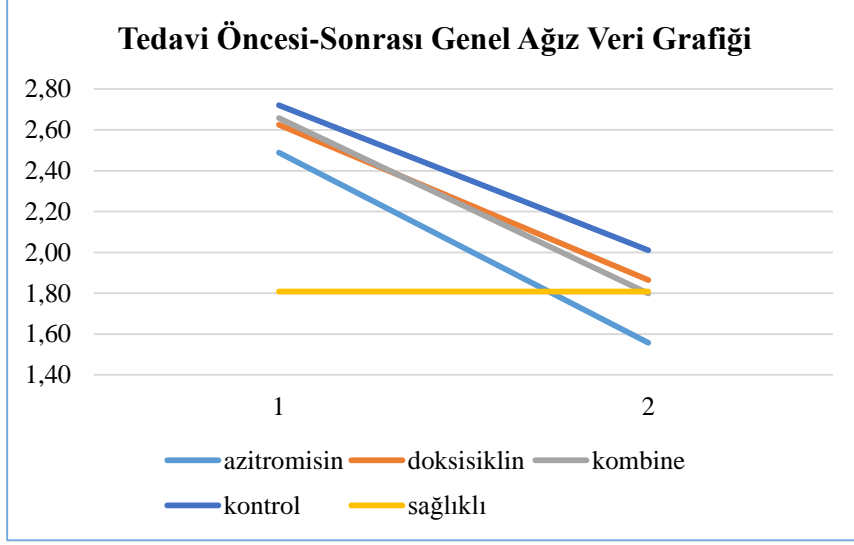


Şekil 24. Hasta Tükürük Örneği Kromotogramı (320 nm METRO Konsantrasyon Verisi)

4. BULGULAR

Tablo 4. Çalışma Verileri

grup	azitromi		doksisisiklin		kombine		kontrol		sağlıklı	
	ortalama	standart sapma	ortalama	standart sapma	ortalama	standart sapma	ortalama	standart sapma	ortalama	standart sapma
YAS	36,50	3,82	31,85	2,15	33,50	2,60	37,00	3,03	22,00	0,00
ELAS1	16584,42	640,90	16053,62	1121,63	18336,92	497,29	14925,00	906,14	17955,78	1014,12
ELAS2	16353,33	238,35	18136,08	417,46	18710,25	273,34			17955,78	1014,12
ELAS3	13898,33	1158,04	16762,08	1151,02	18181,08	299,65			17955,78	1014,12
ELAS4	16080,58	416,02	16061,69	822,04	18984,58	332,09	15107,15	1136,09	17955,78	1014,12
KOL1	33744,33	2293,41	31030,25	2500,15	33455,91	1730,48	35374,38	1276,98	33600,57	623,49
KOL2	37117,42	1829,16	33910,00	1759,60	31132,83	1889,46			33600,57	623,49
KOL3	35927,92	2494,72	31504,85	1909,02	25750,08	2379,85			33600,57	623,49
KOL4	32353,00	1726,76	34659,00	1834,00	33762,92	1687,05	31988,46	1077,12	33600,57	623,49
MMP1-1	21886,08	630,61	15841,46	1171,39	18781,42	794,78	20921,54	426,79	20113,44	1139,03
MMP1-2	21142,42	1229,77	15292,62	1035,81	19096,25	1129,66			20113,44	1139,03
MMP1-3	19562,83	1051,40	17127,92	1424,18	21385,67	386,68			20113,44	1139,03
MMP1-4	18810,83	1224,66	18441,69	1206,35	19368,33	869,88	18579,62	937,92	20113,44	1139,03
MMP3-1	14322,92	1218,84	18340,08	1373,62	20131,00	805,09	17052,30	1281,13	20024,00	886,53
MMP3-2	16766,67	1679,20	19810,25	1595,53	19353,91	643,60			20024,00	886,53
MMP3-3	16032,83	1593,20	17667,27	773,07	20311,64	891,61			20024,00	886,53
MMP3-4	18162,13	1233,64	17685,46	1168,99	18607,73	728,14	16241,20	1787,64	20024,00	886,53
MMP9-1	985691,08	47005,89	959059,54	82984,99	904496,25	94592,93	878230,58	46481,49	1161516,83	59305,94
MMP9-2	909983,33	23080,72	911245,62	62821,81	1011122,42	55023,24			1161516,83	59305,94
MMP9-3	784336,17	48183,72	1002547,77	58433,97	816915,75	24359,33			1161516,83	59305,94
MMP9-4	999821,00	41111,41	831204,00	38001,77	980140,25	43556,08	794033,42	80165,70	1161516,83	59305,94
TO GA	2,49	0,12	2,62	0,09	2,66	0,10	2,72	0,16	1,81	0,02
TS GA	1,56	0,09	1,87	0,08	1,80	0,07	2,01	0,07	1,81	0,02
TO PD4	2,84	0,17	2,95	0,17	3,02	0,14	2,91	0,17	0,00	0,00
TS PD4	1,60	0,12	1,91	0,07	1,88	0,10	2,05	0,09	0,00	0,00
TO KAS	3,11	0,13	3,22	0,09	3,26	0,10	3,32	0,16	1,81	0,02
TS KAS	2,22	0,11	2,48	0,09	2,42	0,07	2,64	0,09	1,81	0,02
TO PLAK	2,52	0,20	2,50	0,21	2,58	0,18	2,62	0,24	0,59	0,04
TS PLAK	0,93	0,11	0,90	0,10	1,04	0,13	1,10	0,12	0,59	0,04
TO GİNGİ	2,61	0,21	2,21	0,18	2,74	0,12	2,58	0,18	0,62	0,02
TS GİNGİ	0,86	0,12	0,88	0,11	0,85	0,13	1,05	0,16	0,62	0,02
TO KAN	3,02	0,16	2,56	0,18	3,16	0,15	2,91	0,16	0,65	0,04
TS KAN	0,96	0,17	0,87	0,13	0,97	0,10	1,00	0,09	0,65	0,04
TO 5CDS	6,17	0,66	8,15	1,33	7,83	0,98	7,62	1,42	0,00	0,00
TS 5CDS	0,58	0,36	0,62	0,40	0,42	0,26	1,46	0,46	0,00	0,00

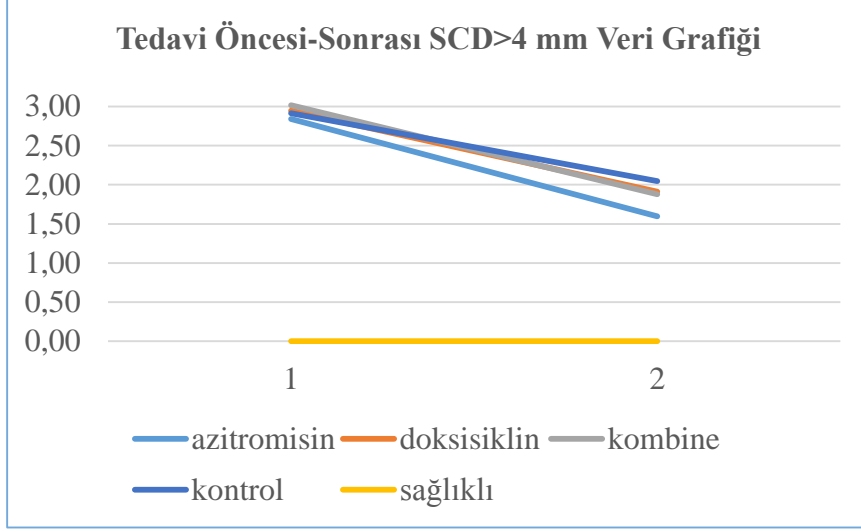


Şekil 25. Tedavi Öncesi-Sonrası Genel Ağız SCD Veri Grafiği

Tablo 5. Tedavi Sonrası-Öncesi Genel Ağız SCD Veri Farkları

4-1 farkları	AZT	DOK	AM+MET	Kontrol grubu(KG)
SCD	-0,93167	-0,75923	-0,86	-0.71

Genel ağız SCD değerleri ortalaması tüm gruplarda anlamlı şekilde azalmıştır. AZT grubu sağlıklı grubun ortalamasından altında bir değerle en çok kazanç sağlayan grup olmuştur.

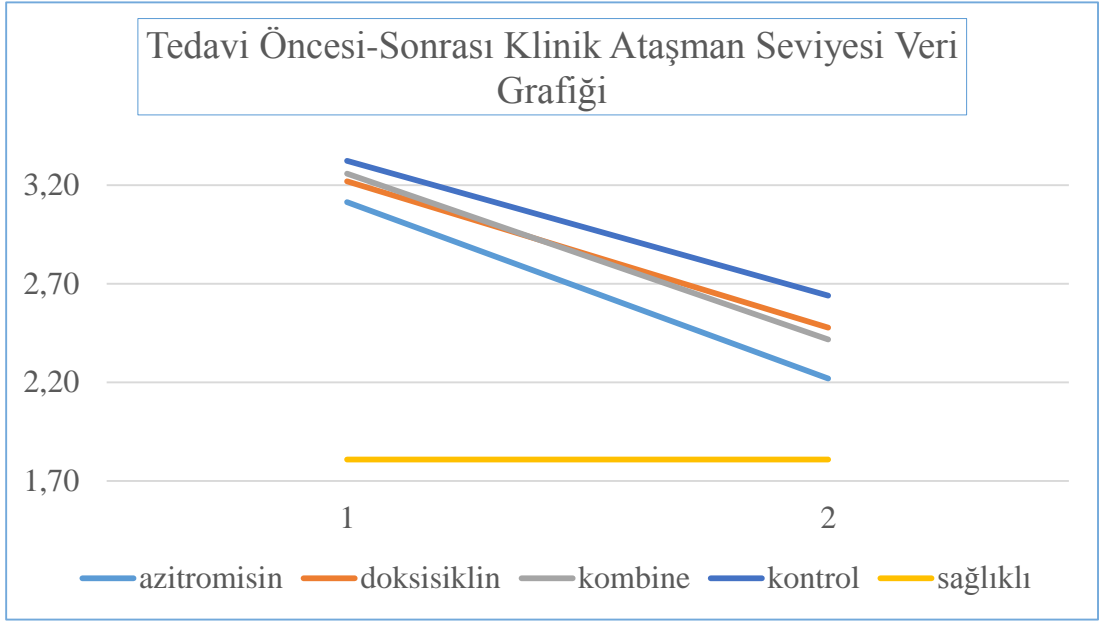


Şekil 26. Tedavi Öncesi-Sonrası SCD>4 mm Veri Grafiği

Tablo 6. Tedavi Sonrası-Öncesi SCD>4 mm Veri Farkları

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
pd_4	-1,245	-1,03462	-1,13917	-0,86846

SCD>4 olan ceplerin ortalamasının karşılaştırıldığı durumda hiçbir grup sağlıklı ortalamasının altına inememiştir. Ancak AZT grubu TÖ-KS arasında en çok kazanç sağlayan grup olmuştur.

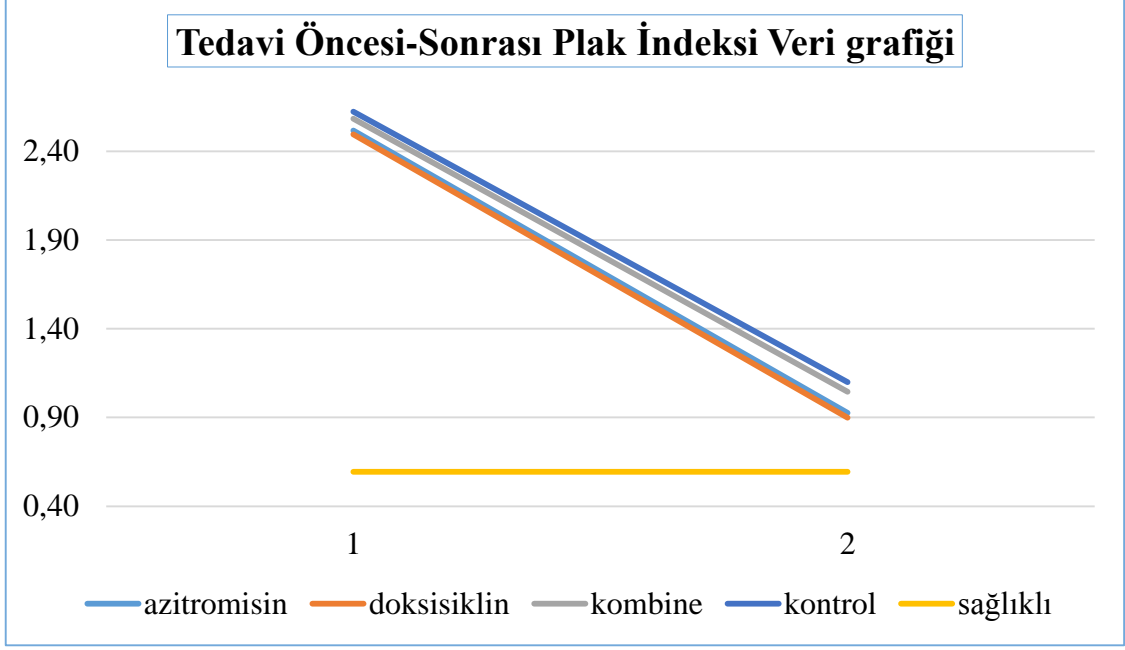


Şekil 27. Tedavi Öncesi- Sonrası Klinik Ataşman Seviyesi Veri Grafiği

Tablo 7. Tedavi Sonrası-Öncesi klinik Ataşman Seviyesi Veri Farkları

4-1 farkları	AZT	DOKİ	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
Kas	-0,895	-0,74154	-0,84083	-0,68538

TÖ ve KS KAS değerlendirildiğinde tüm gruplarda anlamlı derecede azalma sağlanmıştır. En çok kazanç AZT grubunda olmuştur.

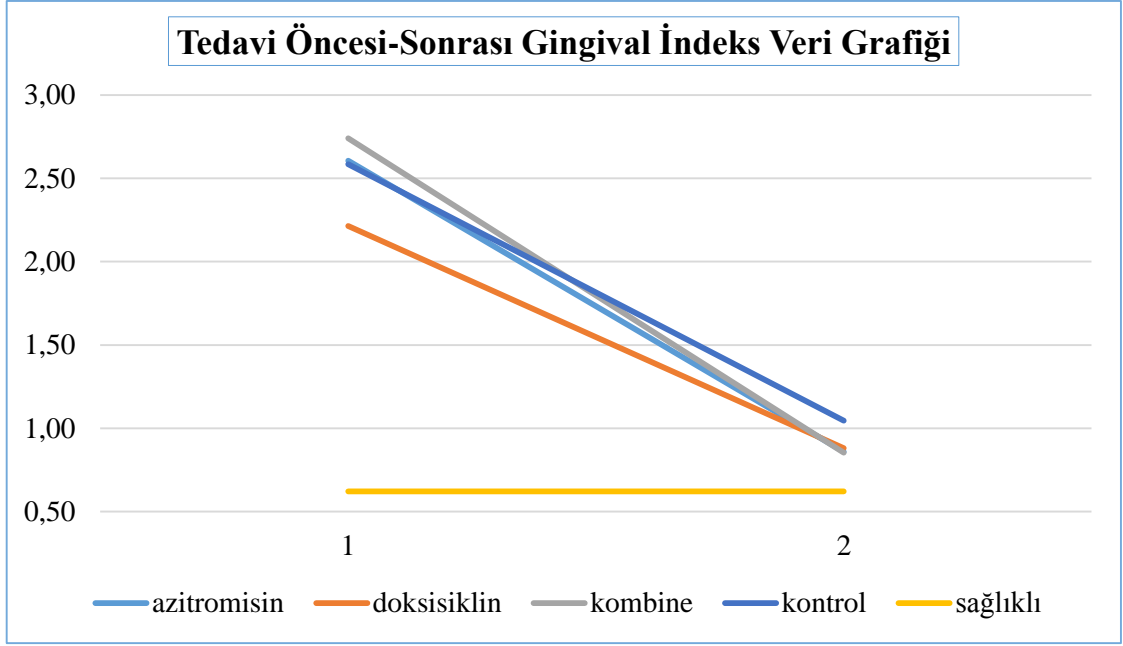


Şekil 28. Tedavi Öncesi-Sonrası Plak İndeksi Veri Grafiği

Tablo 8. Tedavi Sonrası-Öncesi Plak İndeksi Veri Farkları

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
Pİ	-1,59167	-1,59615	-1,54	-1,52462

TÖ Pİ verileri tüm gruplarda benzer değişim göstermiştir. Aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

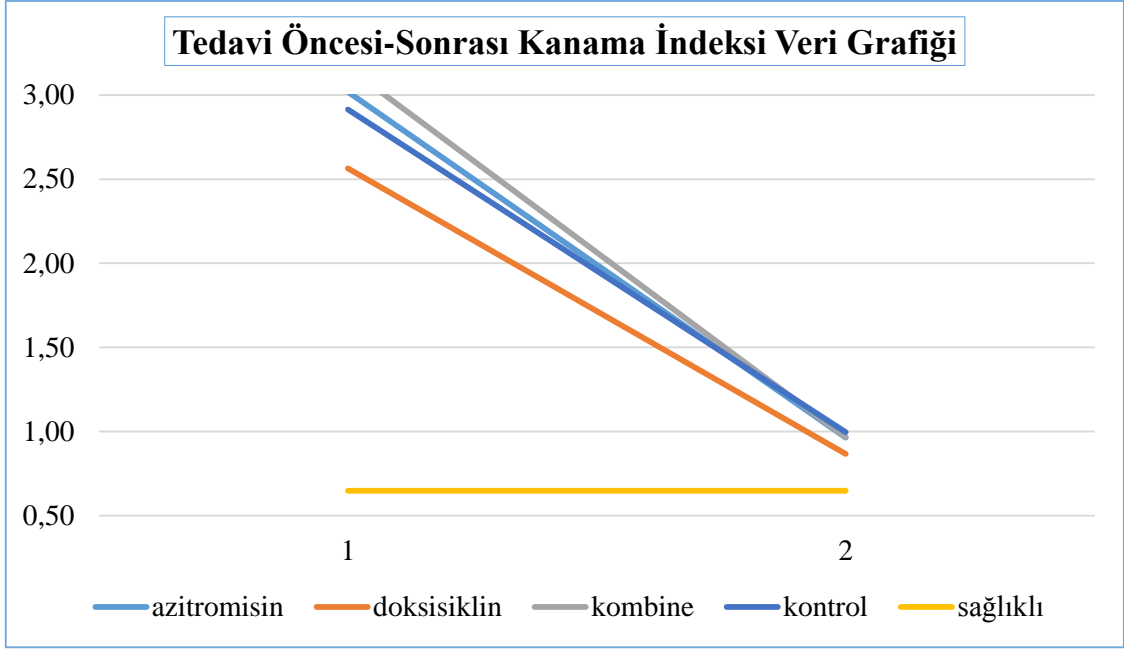


Şekil 29. Tedavi Öncesi-Sonrası Gingival İndeks Veri Grafiği

Tablo 9. Tedavi Sonrası-Öncesi Gingival İndeks Veri Farkları

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
Gİ	-1,745	-1,33154	-1,885	-1,53923

TÖ Gİ değerleri gruplar arasında farklılık göstermesine rağmen TS anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Tüm gruplarda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

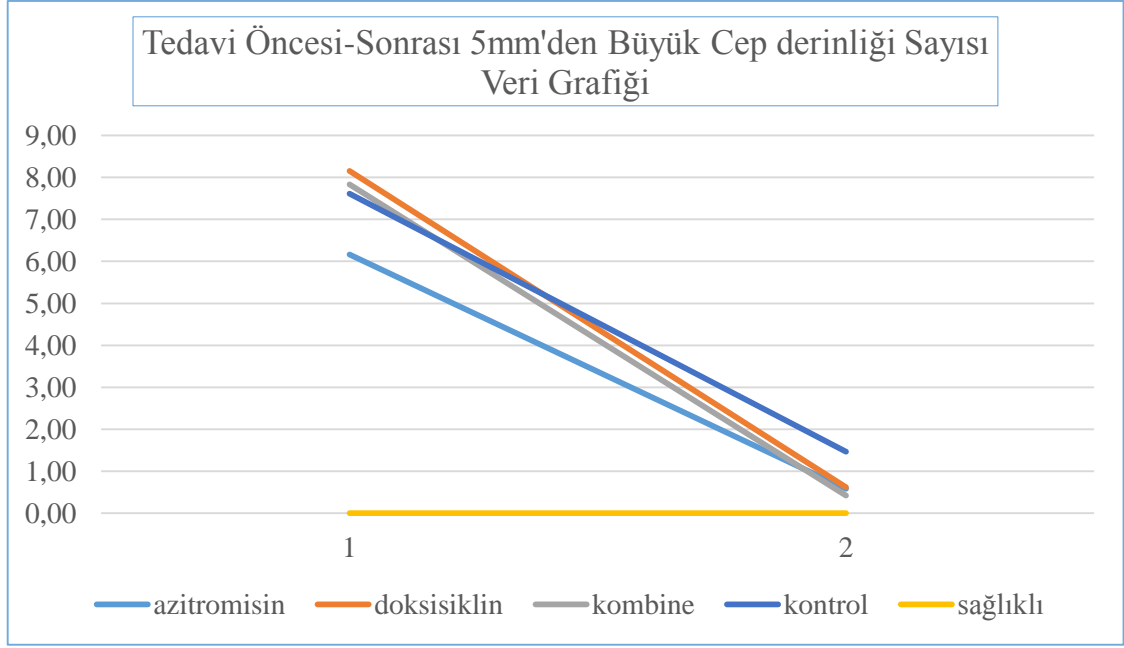


Şekil 30. Tedavi Öncesi-Sonrası Kanama İndeksi Veri Grafiği

Tablo 10. Tedavi Sonrası-Öncesi Kanama İndeksi Fark Verileri

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
Kİ	-2,05417	-1,69769	-2,19667	-1,91769

TÖ da Kİ verileri gruplar arasında farklılık göstermesine rağmen KS da tüm gruplarda anlamlı derecede azalma gözlenmiş ve gruplar arasında fark tedavi sonrasında bulunamamıştır.

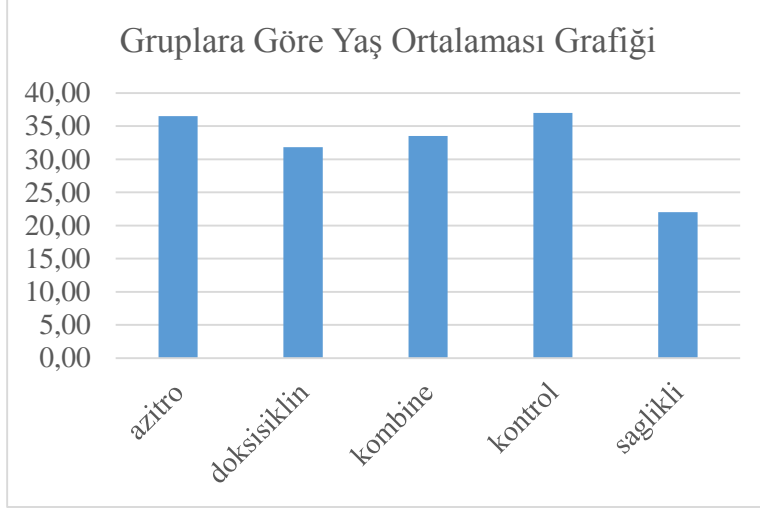


Şekil 31. Tedavi Öncesi-Sonrası 5 mm'den Büyük Cep Derinliği Sayısı Veri Grafiği

Tablo 11. Tedavi Sonrası-Öncesi 5 mm'den Büyük Cep Derinliği Sayısı Fark Verileri

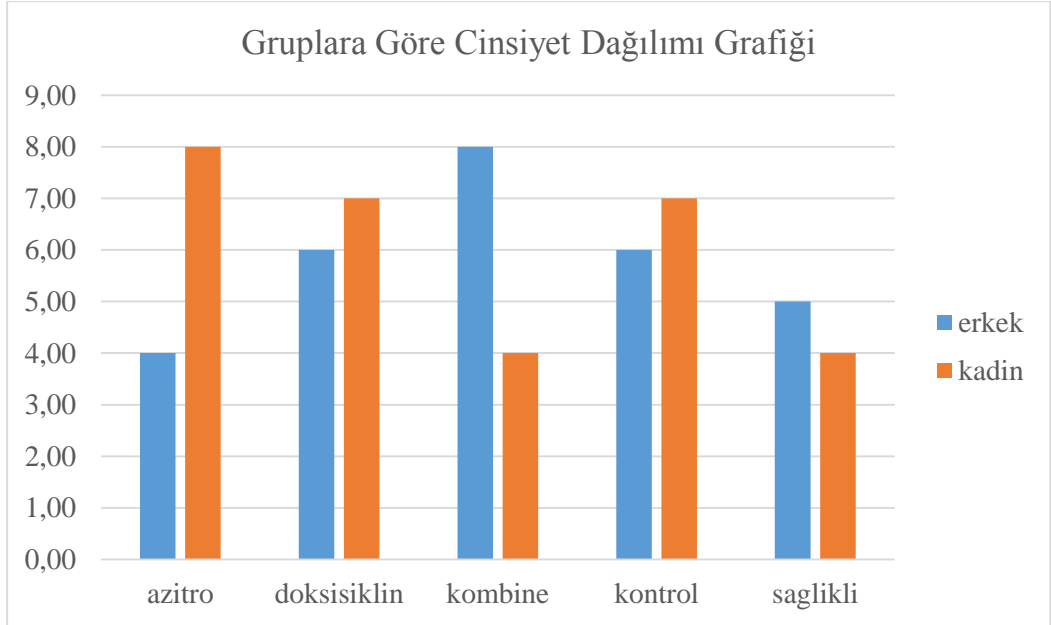
4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol grubu(KG)
5 cds diş say	-5,58333	-7,53846	-7,41667	-6,15385

TÖ'de 5 mm'den büyük cep derinliği sayısı ile KS'de 5 mm ve derin cep bulunan diş sayısının değerlendirildiği durumda ise tüm gruplarda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu durumda DOKSİ en yüksek ortalamadan en düşük ortalamaya gerileyerek en anlamlı grup olmuştur.



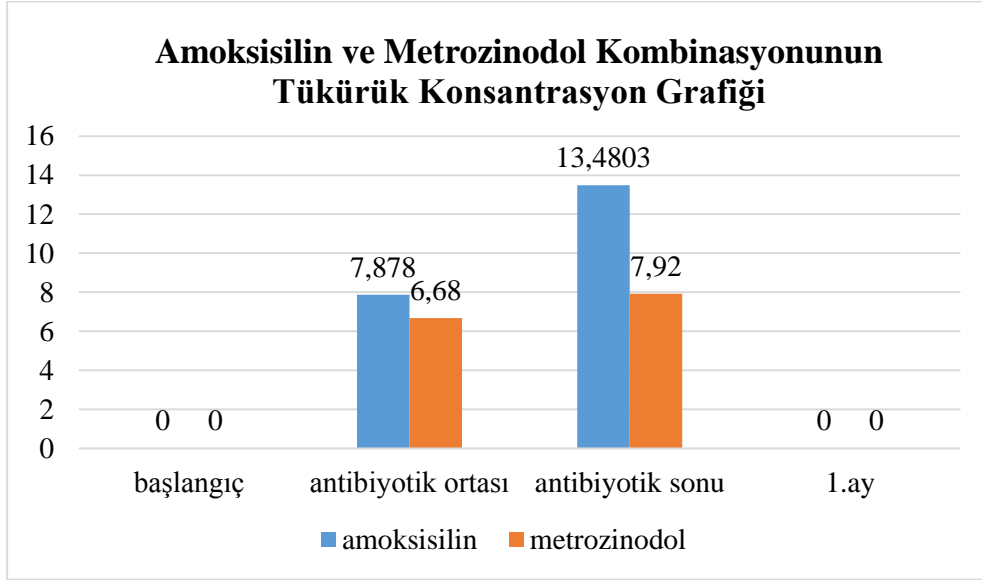
Şekil 32. Gruplara Göre Yaş Ortalaması

Sağlıklı grup hastaları 22 yaşında kız erkek oranı eşit, son 6 ay antibiyotik kullanmamış, herhangi bir periodontal tedavi görmemiş, sigara içmeyen, çürük diş bulunmayan bireylerden seçilmiştir. Bu sebeple diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Ancak test gruplarında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.



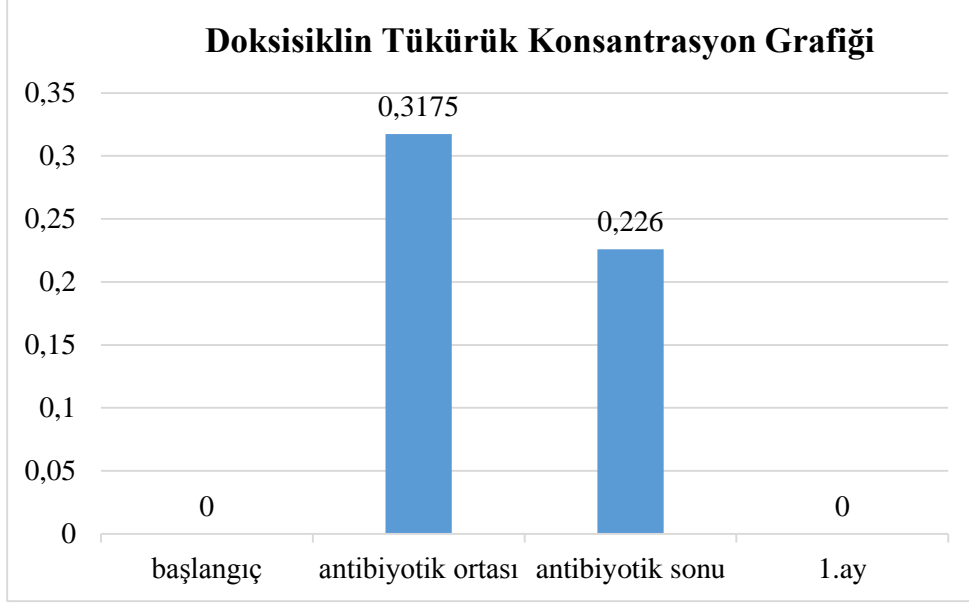
Şekil 33. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı

Kadın erkek oranları AZT ve Kombine gruplarında farklılık göstermiş diğer gruplarda anlamlı farklılık göstermemiştir. Kadın erkek oranı AZT grubunda 4/8, Kombine grubunda ise kadın/erkek oranı 8/4' tür.



Şekil 34. Amoksisilin ve Metrozinodol Kombinasyonunun Tükürük Konsantrasyonu

AMOK tükürük konsantrasyonu tedavi döneminde en yüksek antibiyotik kullanımının son gününde tespit edilmiştir. METRO konsantrasyon ortalamasında en yüksek antibiyotik kullanımının son günü olarak tespit edilmiştir.



Şekil 35. Doksisiklin Tükürük Konsantrasyonu

DOKSİ antibiyotik konsantrasyonları en yüksek antibiyotik kullanımının orta gününde tespit edilmiştir.

Tablo 12. Korelasyon Analizi Sonuç Tablosu Açıklamaları

1	Antibiyotik öncesi
2	Antibiyotik ortası
3	Antibiyotik sonu
4	Kontrol seansı

Tablo 13. AMOK-MET grubu veriler arasında korelasyon analizi sonuçları
(kısaltmalar için bkz **Tablo 12.**)

AMOK-MET	YAS	ELAS2	KOL2	ELAS1	ELAS4	KOL4	KOL1	MMP1-4	MMP3-2	ELAS3	MMP1-3	MMP9-2	TO GA	TS GA	TO SCD4	TS SCD4	MMP9-3	TO GİNGİ	TS PLAK	TO KAS	MMP9-1	
ELAS3	,038																					
KOL1		,028																				
KOL4			,026																			
MMP1-1				,010																		
MMP1-2					,028																	
MMP1-3						,005																
MMP3-1		,047																				
MMP3-3			,024				,043															
MMP3-4	,043																					
MMP9-1								,025														
MMP9-2									,011													
MMP9-3										,041												
TS GA						,039					,016	,028										
TO SCD4													,001	,008								
TS SCD4										,041				,001								
TO KAS													,0001	,003								
TS KAS														,0001	,010	,000						
TO PLAK																		,015				
TS PLAK									,021													
TO KAN							,029														,011	
TS KAN																					,005	
TO 5CDS														,001								,001
TS 5CDS																						,001

AMOK-MET grubu için yapılan grup içi korelasyon analizinde;

YAŞ ile ELASTİN3 arasında, ELASTİN2 ile KOL1 arasında, KOL2 ile KOL4 arasında, ELAS1 ile MMP1-1 arasında, MMP1-2 ile ELAS4 arasında, MMP1-3 ile KOL4 arasında, MMP3-1 ile ELAS2 arasında, MMP3-3 ile KOL2 arasında, MMP3-3 ile KOL1 arasında, MMP3-4 ile YAŞ arasında, MMP9-1 ile MMP1-4 arasında, MMP9-2 ile MMP3-2 arasında, MMP9-3 ile ELAS3 arasında, TS GA ile KOL4 arasında TS GA ile

MMP1-3 arasında, TS GA ile MMP9-2 arasında, TO SCD>4 ortalaması ile TO GA arasında, TO SCD>4 ortalaması ile TS GA arasında, TS SCD>4 ortalaması ile MMP1-3 arasında, TS SCD>4 ortalaması ile TS GA arasında, TO KAS ile TO GA arasında, TO KAS ile TO SCD>4 arasında, TO PLAK ile MMP9-3 arasında, TS Pİ ile MMP3-2 arasında, TO Kİ ile KOL1 arasında, TO Kİ, to Gİ arasında, TO 5CDS ile TO GA arasında, TO PD4 ile TO KAS arasında, TS 5CDS ile MMP9-1 arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

MMP3-2 ile MMP9-2, MMP1-1 ile ELAS1, ELAS3 ile YAŞ, MMP9-3 ile ELAS3, çalışma içeriği ile beraber anlamlı bulunmuştur. Bu verilere göre MMP-1 tedavi başlangıç değerleri ile Elastin seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. AO gün olan antibiyotik orta günde MMP-3 miktarları ile MMP-9 miktarları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş ile beraber tedavi sonuçları açısından Elastin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MMP-9 için tedavi sonu değerleri ile Elastin seviyeleri arasında anlamlı ilişki kurulmuştur

Tablo 14. DOKSİ Grubu Veriler Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları
(kısaltmalar için bkz **Tablo 12.**)

DOKSİ	ELAS	ELAS4	KOL2	ELAS1	KOL3	KOL1	MMP1-1	MMP3-2	MMP3-4	MMP9-1	MMP9-2	MMP3-3	TO PD4	TO PLAK	TS GİNGİ	TO KAS	TS GA	TS KAS	TO GA	TS PD4
ELAS4	,036																			
KOL3		,034	,024																	
MMP1-3				,002																
MMP1-4			,012	,005	,037															
MMP3-2						,030	,033													
MMP3-4							,012													
MMP9-1							,014													
MMP9-2	,015						,026	,016												
MMP9-3				,048			,007	,021	,017	,023										
MMP9-4										,019										
TS GA												,048								
TOPD4																				,0001
TS PD4												,028					,0001			
TO KAS													,001							,0001
TS KAS																	,0001			,0001
TO PLAK									,018											
TS PLAK	,028		,039		,008															
TO GİNGİ									,047					,035						
TO KAN		,005													,009					
TO 5CDS																	,045			
TS 5CDS																	,044	,032		

DOKSİ grubu için yapılan grup içi korelasyon analizinde;

ELAS4 ile ELAS2 arasında, KOL3 ile KOL2 arasında, MMP1-3 ile ELAS1 arasında, MMP1-4 ile KOL2, MMP1-4 ile ELAS1, MMP1-4 ile KOL3 arasında, MMP3-2 ile KOL1, MMP3-2 ile MMP1-1 arasında, MMP3-4 ile MMP1-1 arasında, MMP9-1 ile MMP1-1 arasında, MMP9-2 ile MMP1-1 arasında, MMP9-3 ile MMP1-1 arasında, MMP9-3 ile ELAS1 arasında, MMP9-3 ile MMP3-4 arasında, MMP9-3 ile MMP9-1 arasında, MMP9-3 ile MMP9-2 arasında, MMP9-4 ile MMP-9-2 arasında, TS GA ile MMP3-3 arasında, TO PD4 ile TO GA arasında, TS PD4 ile MMP3-3 ve TS GA arasında, TO KAS ile TO PD4 ve TS GA arasında, TS KAS ile TS GA ve TS PD4 arasında, TO

PLAK ile MMP3-4 arasında, TS PLAK ile ELAS2 ve KOL2 ve KOL3 arasında, TO GİNGİ ile MMP3-4 ve TO PLAK arasında, TO KAN ile ELAS4 ve TO GİNGİ arasında, TO 5CD ile TO KAS, TS 5CD ile TS GA ve TS KAS arasında ilişki tespit edilmiştir.

DOKSİ için Elastin başlangıç seviyesinin MMP-1 ve MMP-9'un deney sonu değerleri ile korelasyon göstermesi anlamlı bulunmuştur.

Tablo 15. AZT Grubu Verileri Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları (kısaltmalar için bkz **Tablo 12.**)

AZT	KOL3	MMP1-3	MMP1-4	MMP3-1	MMP3-3	MMP3-2	MMP3-3	MMP3-4	TOGA	TSGA	TO PD4	TS PD4	TO KAS	TS KAS	TO PLAK	TS PLAK	TO GİNGİ	TS GİNGİ	TO KAN	TS KAN	TO 5CDS	TS 5CDS	
ELAS3	.032							.041															
ELAS4		.039																					
ELAS2			.018			.010													.037				
KOL2			.033											.016						.023			
KOL3				.007											.026								
MMP3-2					.003			.004								.007							
MMP1-4						.023	.047																.003
MMP1-3							.039																
MMP3-3							.042									.005							
MMP9-2							.002											.022					
ELAS1								.019															
MMP1-2								.026		.042													.025
ELAS1								.005	.038		.024												
TOGA								.026	.0001	.010	.0001									.045	.039		
TSGA									.032	.0001	.023	.000											
KOL1										.017													
TO PD4										.027	.000												
MMP3-1											.017	.009								.049			
TS PD4											.011	.001											
TO KAS												.016								.016			
TO PLAK																	.006						
TS PLAK																	.018	.018		.050			
TO GİNGİ																		.030					
TO KAN																				.003			
MMP3-4																						.010	
MMP9-1																							.034

AZT grubu için yapılan grup içi korelasyon analizinde;

KOL3 ile ELAS3 arasında, MMP1-3 ile ELAS4 arasında, MMP1-4 ile ELAS2 ve KOL2 arasında, MMP3-1 ile KOL3 arasında, MMP3-3 ile MMP3-2 arasında, MMP9-2 ile ELAS2 ve MMP1-4 arasında, MMP9-3 ile MMP1-4, MMP1-3, MMP3-3, MMP9-2 arasında, MMP9-4 ile ELAS3 arasında, TO GA ile ELAS1 ve MMP1-2 arasında, TS GA ile ELAS1 ve TOGA arasında, TS GA ile ELAS1 ve TO GA arasında, TO PD4 ile TO GA, ELAS1, TO GA, TS GA arasında, TO KAS ile ELAS1, TO GA, TS GA, TO PD4, MMP3-1, TS PD4 arasında, TS KAS ile KOL2, TS GA, MMP3-1 TS PD4, TO KAS arasında, TO PLAK ile KOL3 arasında, TS PLAK ile MMP3-2 ve MMP3-3 arasında, TO GİNGİ ile TO PLAK ve TS PLAK arasında, TS GİNGİ ile TS PLAK TO GİNGİ ve MMP9-2 arasında, TO KAN ile ELAS2 arasında, TS KAN ile KOL2, TO GA, MMP3-1, TO KAS TO PLAK TO KAN arasında, TO 5CDS MMP1-2, TO GA, MMP3-4, MMP9-1 arasında, TS 5CDS ile MMP1-4 arasında korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

AZT grubunda Elastin seviyeleri ile Kollajen seviyelerinin antibiyotik bitimindeki değerlerin ilişkili olması ve antibiyotik kullanımının orta değerlerinde MMP-9 ile elastin değerlerinin ilişkili olması anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası cep derinliği 5 mm'den büyük diş sayısı ile MMP-1 deney sonu değerlerinin ilişkili olması anlamlı bulunmuştur.

Tablo 16. Kontrol Grubu Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları (kısaltmalar için bkz **Tablo 12.**)

KONTROL	MMP3-4	MMP9-1	TS GA	TO PD4	TS PD4	TO KAS	TS KAS	TO PLAK	TS PLAK	TO GİNGİ	TS GİNGİ	TO 5CDS	TS 5 CDS
KOL4	,034												
MMP1-1		,039											
MMP3-4		,035											
KOL1			,041					,020	,046	,031			
TO GA			,007	,0001	,031	,0001	,019	,012		,010	,040	,002	
TS GA				,002	,0001	,004	,0001	,007	,000	,037			,024
TO PD4					,003	,0001	,003	,010	,031	,023		,007	
TS PD4						,015	,0001	,015	,002				
TO KAS							,006	,014	,045	,015		,002	
TS KAS								,031	,000				,049
MMP1-4									,011				
TO PLAK									,018	,000	,048	,028	,017
YAS										,003	,028	,012	
TS PLAK										,027			,013
TO GİNGİ											,003	,009	,024
TS GİNGİ												,008	,022
TO 5CDS													,015

Kontrol grubu için yapılan grup içi korelasyon analizinde;

MMP3-4 ile KOL4 arasında, MMP9-1 ile MMP1-1 ve MMP3-4 arasında, TS GA ile KOL1 ve TO GA arasında, TO PD4 ile TO GA, TS GA arasında, TS PD4 ile TO GA, TS GA ile TO PD4 arasında, TO KAS ile TO GA, TS GA, TO PD4, TS PD4 arasında, TSKAS ile TO GA, TS GA, TOP D4, TS PD4, TO KAS arasında, TO PLAK ile TO GA, TS GA, TO PD4, TS PD4, TO KAS, TS KAS arasında, TS PLAK ile KOL1, TS GA, TO PD4, TS PD4, TO KAS, TS KAS, MMP1-4, TO PLAK arasında, TO GİNGİ ile KOL1, TO GA, TS GA, TO PD4, TO KAS, TO PLAK, YAŞ, TS PLAK arasında, TS GİNGİ ile TO GA, TO PLAK, YAŞ, TO GİNGİ arasında, TO 5CDS ile TO GA, TO PD4, TO KAS, TO PLAK, YAŞ, TO GİNGİ arasında, TS 5CDS ile TS GA, TS KAS, TO PLAK, TS PLAK, TO GİNGİ, TS GİNGİ arasında korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

Kontrol grubu için yapılan grup içi korelasyon analizinde;

Kontrol grubunda MMP3 değerlerinin deney sonunda kollajen değerleri ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. MMP-1 ve MMP-9 miktarlarının başlangıç değerleri anlamlı bulunmuştur. Antibiyotik kullanılan gruplarda MMP değerleri birbirleri ve Kollajen Elastin ile daha çok korelasyon ilişkisi göstermiştir. Ancak kontrol grubunda ise genel korelasyon bilgileri klinik indeksler ile ilgili olmuştur. Antibiyotik kullanılan bireylerde MMP ve Kollajen Elastin değerleri daha çok anlamlı veri vermiştir.

Tablo 17. AÖ ve KS Fark Değerleri

4-1 farkları	AZT	DOKSİ	AMOK-METRO	Kontrol grubu(KG)
ELASTİN	-503,84*	8,07	647,66	182,15
KOLLAJEN-TİP 1	-1391,33	3628,75	307,01	-3385,92*
MMP-1	-3075,25 *	-2600,23	-586,91	-2341,92
MMP-3	3839,21	-654,62	-1523,27*	-811,10
MMP-9	14129,92	-127855,54*	75644,00	-84197,16
SCD (GA PD)	-0,93*	-0,76	-0,86	-0,71
SCD>4 (PD>4)	-1,25*	-1,03	-1,14	-0,87
KAS	-0,90*	-0,74	-0,84	-0,69
PI	-1,59	-1,60	-1,54	-1,52
GI	-1,75	-1,33	-1,89*	-1,54
KI	-2,05	-1,70	-2,20*	-1,92
SCD>5mm olan diş sayısı	-5,58	-7,54*	-7,42	-6,15

Tedavi öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde SCD değerleri açısından tüm gruplar başlangıç seviyelerine göre azalma tespit edilmiştir. En çok azalma DOKSİ grubunda gözlenmiştir.

GI verileri tüm test gruplarında değerlendirildiğinde AMOK-MET grubu en çok düşüş bulunduğu grup olmuştur.

PI açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

KAS SCD ve SCD>4 verileri açısından en çok kazanım AZT grubunda olmuştur.

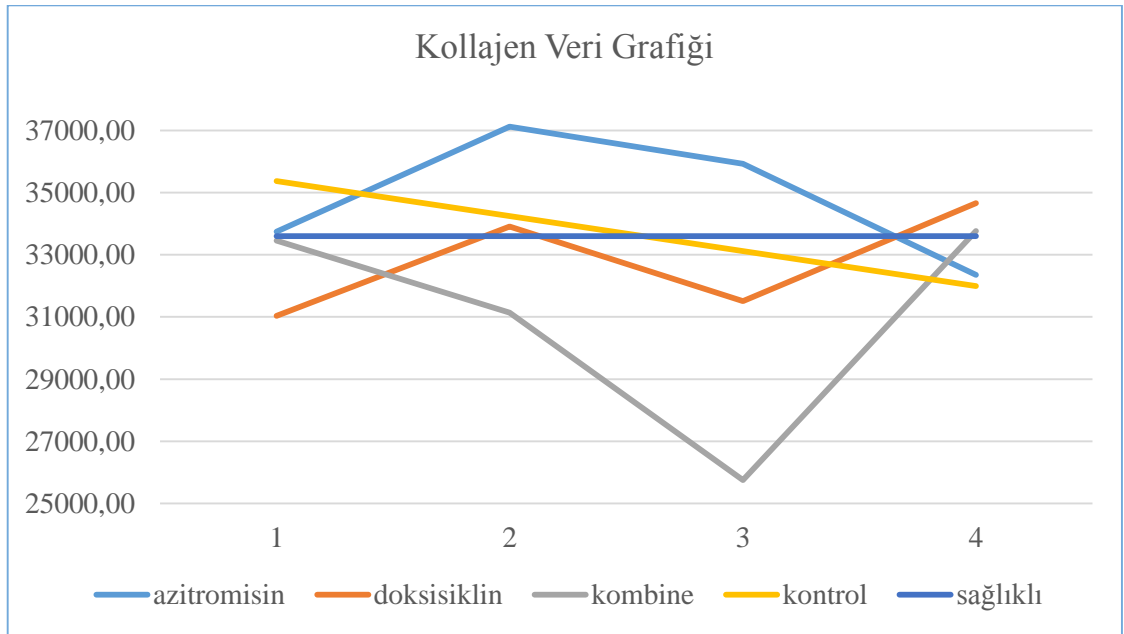
MMP-9 seviyeleri AZT ve AMOK-MET gruplarında artmış, DOKSİ ve kontrol gruplarında ise azalmıştır. En çok azalma DOKSİ grubunda gözlenmiştir.

MMP-3 AZT grubu dışında tüm gruplarda azalmıştır. En çok azalma AMOK-MET grubunda gözlenmiştir.

MMP-1 tüm gruplarda azalma yönünde eğilim göstermiştir. En çok azalma AZT grubunda gözlenmiştir.

Kollajen miktarı AÖ ve KS arasında en çok kontrol grubunda azalmıştır. En çok artış da DOKSİ grubunda olmuştur.

Elastin miktarı ise sadece AZT grubunda azalmıştır.



Şekil 36. Kollajen Veri Grafiği

Tablo 18. Kollajen Veri Tablosu

grup	azitromisin		doksisisiklin		kombine		kontrol		sağlıklı	
	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart S
KOL 0.GÜN	33744,33	2293,41	31030,25	2500,15	33455,91	1730,48	35374,38	1276,98	33600,57	623,4877
KOL ANTİB ORT	37117,42	1829,16	33910	1759,6	31132,83	1889,46			33600,57	623,4877
KOL ANTİB SON	35927,92	2494,72	31504,85	1909,02	25750,08	2379,85			33600,57	623,4877
KOL KONTROL	32353	1726,76	34659	1834	33762,92	1687,05	31988,46	1077,12	33600,57	623,4877

Tablo 19. Kollajen Tedavi Sonrası-Öncesi Fark Verileri

	azitro	doksi	kombine	kontro
kol	-1391,33	3628,75	307,01	-3385,92

Çözünebilir Tip 1 Kollajen miktarları TÖ’de Sağlıklı, AZT ve Kombine grubunda farklılık göstermemiş ve DOKSİ grubunda daha az, Kontrol grubunda ise daha çok tespit edilmiştir.

TÖ AZT için 33744,33±2293,41 değeri, DOKSİ için 31030,25 ±2500,15 değeri, Kombine için 33455,91±1730,48 değeri ve Kontrol için 35374,38±1276,98 Sağlıklı içinde 33600,57±623,49 değeri ELISA kitlerinden elde edilmiştir. Tedavi sürecinde antibiyotik kan konsantrasyonunun stabil olduğu AO’da elde edilen Kollajen Tip 1 miktarları gruplar arasında farklılık göstermiştir. DOKSİ ve AZT grubunda başlangıç değerlerinin üstüne çıkmıştır. AS’da ise tekrar eski hallerine dönme eğilimi göstermişlerdir. Kombine grubunda ise antibiyotik kullanıldığı süre içerisinde toplam çözünebilir Tip 1 Kollajen miktarında sürekli azalma gözlenmiştir. KS’da alınan DOS örneklerinde ise toplam Kollajen miktarları birbirlerine yaklaşmışlardır. Duncan testine göre Kollajen verileri değerlendirildiğinde tüm gruplar AÖ değerleri arasında farklılık

tespit edilmemiştir. Aynı şekilde tüm gruplar arasında KS’da alınan toplam Kollajen verilerinde de farklılık bulunmamıştır.

Antibiyotiğin kan konsantrasyonunun saptanabilir olduğu test döneminde tüm antibiyotik gruplarında kollajen miktarında azalma, toplam doz bitiminden sonra ise artma eğilimi tespit edilmiştir.

Tablo 20. Duncan's Multiple Range Test KOL1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	35374	13	Kontrol
A			
A	33744	12	Azitromisin
A			
A	33601	7	Sağlıklı
A			
A	33456	11	Kombine
A			
A	31030	12	Doksisiklin

AÖ’de toplam kollajen miktarı gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 21. Duncan's Multiple Range Test KOL4

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	34659	13	Doksisiklin
A			
A	33763	12	Kombine
A			
A	33601	7	Sağlıklı
A			
A	32353	12	Azitromisin
A			
A	31988	13	Kontrol

AS'da toplam kollajen miktarı gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Duncan testini tüm gruplar için AÖ ile AO verilerini karşılaştırdığımızda ise Kombine grubu farklılık göstermiş diğer gruplar farklılık göstermemiştir.

Tablo 22. Duncan's Multiple Range Test KOL 1-2

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	37117	12	Azitromisin
A			
B	33910	12	Doksisiklin
B			
B	33601	7	Sağlıklı
B			
B	31133	12	Kombine

Toplam Tip 1 Kollajen verilerinin AÖ ve antibiyotik kullanımının son günü AS arasındaki konsantrasyon farkları duncan testi ile değerlendirildiğinde Kombine grubu (B) diğer gruplara (A) göre farklılık göstermiştir.

Tablo 23. Duncan's Multiple Range Test kol 3-1

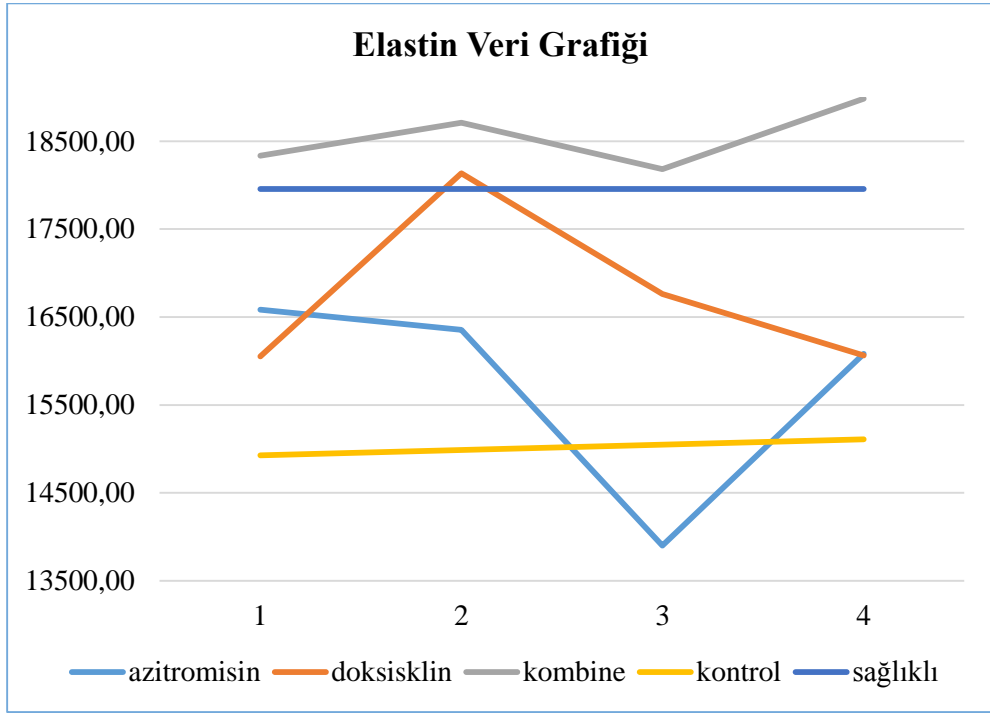
Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	35928	12	Azitromisin
	A			
	A	33601	7	Sağlıklı
	A			
B	A	31505	13	Doksisiklin
B				
B		25750	12	Kombine

Kollajen veri grafiği de incelendiğinde AO günü ile AS arasında tüm gruplarda kollajen miktarında azalma gözlemlenmiştir.

Tablo 24. Duncan's Multiple Range Test kol 4-1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	3386	13	Kontrol
	A			
B	A	1391	12	Azitromisin
B	A			
B	A	-60	11	Kombine
B				
B		-4594	12	Doksisiklin

Duncan testi ile yapılan Kollajen AÖ ve AS farklılıkların birbirleri ile kıyaslanması sonucu DOKSİ ve Kontrol grubu farklılık göstermiş Kombine AZT ve Kontrol grubu birbirine benzer (A), DOKSİ Kombine ve AZT grubu birbirine benzer (B) ancak DOKSİ ile Kontrol grubu birbirinden farklı çıkmıştır. DOKSİ grubunda AÖ na göre anlamlı artış gözlenmektedir.



Şekil 37. Elastin Veri Grafiği

Tablo 25. Elastin Veri Tablosu

grup	azitromisin		doksisklin		kombine		kontrol		sağlıklı	
	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart s	ortalama	standart S
ELAS 0.GÜN	16584,42	640,8997	16053,62	1121,63	18336,92	497,2919	14925	906,1408	17955,78	1014,12
ELAS ANTİB ORT	16353,33	238,3458	18136,08	417,4564	18710,25	273,3422			17955,78	1014,12
ELAS ANTİB SON	13898,33	1158,04	16762,08	1151,02	18181,08	299,6463			17955,78	1014,12
ELAS KONTROL	16080,58	416,0229	16061,69	822,0408	18984,58	332,0858	15107,15	1136,09	17955,78	1014,12

Tablo 26. Duncan's Multiple Range Test ELAS1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	18337	12	Kombine
	A			
	A	17956	9	Sağlıklı
	A			
B	A	16584	12	Azitromisin
B	A			
B	A	16054	13	Doksisiklin
B				
B		14925	13	Kontrol

Elastin DOS çözünebilir konsantrasyon verileri AÖ'de birbirleri ile farklı olup olmadığının incelenmesi sonucu yapılan duncan testi sonuçlarına göre Kontrol grubu, DOKSİ grubu ve AZT grubu (B) birbirine benzer, DOKSİ, AZT, Sağlıklı ve Kombine grubu birbirine benzer (A) Kombine, Sağlıklı ve Kontrol grubu ise birbirinden farklı çıkmıştır.

Tablo 27. Duncan's Multiple Range Test ELAS4

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	18985	12	Kombine
	A			
B	A	17956	9	Sağlıklı
B				
B	C	16081	12	Azitromisin
B	C			
B	C	16062	13	Doksisiklin
	C			
	C	15107	13	Kontrol

AS Elastin DOS seviyelerinin birbiri ile olan ilişkisi incelendiğinde ise Kombine grubu (A) ile Kontrol grubu (C) birbirinden farklı çıkmıştır. DOKSİ, AZT ve Sağlıklı grup birbirine benzer (B) çıkmıştır.

Tablo 28. Duncan's Multiple Range Test ELAS4-1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
A		503.8	12	Azitromisin
A				
A		-8.1	13	Doksisiklin
A				
A		-182.2	13	Kontrol
A				
A		-647.7	12	Kombine

Elastin seviyelerinin AÖ ile bitimi arasındaki farkların gruplar arasında değerlendirilmesi sonucu ise anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 29. Duncan's Multiple Range Test for ELAS2-1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	18710.3	12	Kombine
A			
A	18136.1	13	Doksisiklin
A			
A	17955.8	9	Sağlıklı
B	16353.3	12	Azitromisin

AÖ Elastin DOS değerleri ile AO arasındaki farklılıkların gruplar arasında değerlendirildiği duncan testi sonuçlarında ise AZİTRO grubu (B), diğer gruplardan (A) farklı çıkmıştır.

Tablo 30. Duncan's Multiple Range Test ELAS1-3

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	18181	12	Kombine
A			
A	17956	9	Sağlıklı
A			
A	16762	13	Doksisiklin
B	13898	12	Azitromisin

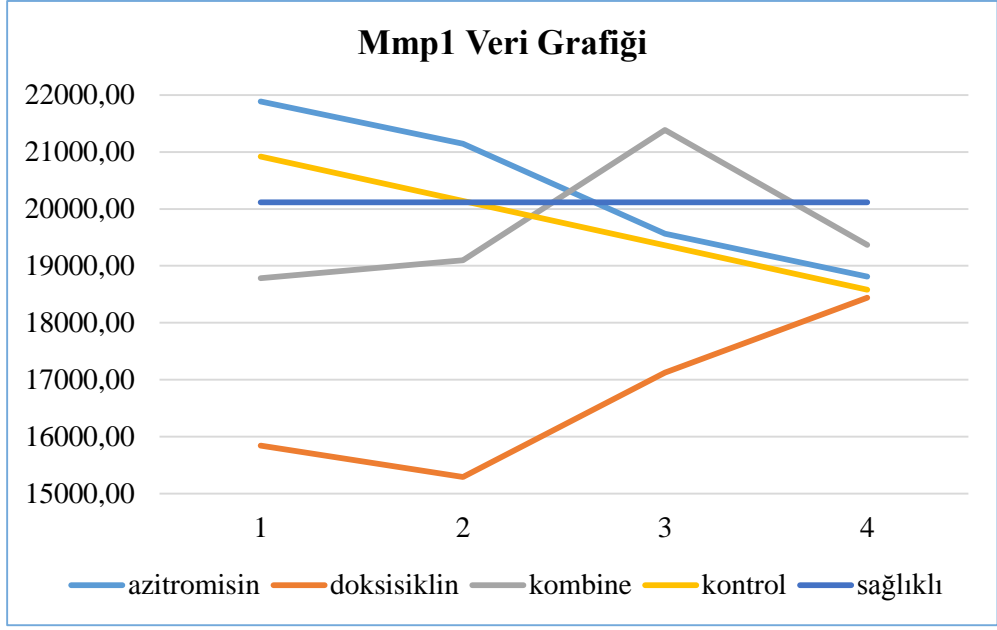
AÖ Elastin DOS değerleri AS arasındaki farklılıkların gruplar arasında değerlendirildiği duncan testi sonuçlarında ise AZİTRO grubu (B), diğer gruplardan (A) farklı çıkmıştır

Tablo 31. Duncan's Multiple Range Test ELAS4-1 Fark

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	503.8	12	Azitromisin
A			
A	-8.1	13	Doksisiklin
A			
A	-182.2	13	Kontrol
A			
A	-647.7	12	Kombine

Elastin seviyelerinin KS ile AÖ değerleri arasındaki farkların değerlendirildiği duncan testinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Elastin veri grafiği genel olarak incelenirse Sağlıklı grupta, AZT, Kontrol ve Sağlıklı gruptan daha çok çözünebilir DOS Elastin miktarı tedavi döneminde ölçülmüş, Kombine grubunda ise Sağlıklı gruptan tüm tedavi dönemi boyunca daha yüksek Elastin seviyeleri ölçülmüştür. Tedavi döneminde en düşük Elastin seviyesi Kontrol grubunda ölçülmüştür.



Şekil 38. Mmp1 Veri Grafiği

Tablo 32. MMP1 Veri Tablosu

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol
MMP1	-3075,25	-2600,23	-586,91	-2341,92

MMP-1 veri grafiğini incelersek genel olarak tedavi başlangıcında tüm gruplar farklı DOS MMP-1 konsantrasyonuna sahip olduğu gözlenmekte ancak KS ise hepsi tek noktada toplanmıştır. Kombine ve DOKSİ grubu MMP-1 seviyesi tedavi başlangıcına göre artmış, AZT ve Kontrol grubu ise başlangıç seviyelerinin altına düşmüştür. Tüm deney grupları KS Sağlıklı bireyler ortalamasının altında kalmıştır.

Tablo 33. Duncan's Multiple Range Test MMP1_1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı	
	21886	12	Azitromisin	A
				A
B	20922	13	Kontrol	A
B				A
B	20113	9	Sağlıklı	A
B				
B	18781	12	Kombine	
				C
	15841	13	Doksisiklin	

Tedavi başlangıcında gruplar arası farklılık tespiti için yapılan duncan testinde DOKSİ tüm gruplardan farklı çıkmış(C) , Kombine Sağlıklı ve Kontrol kendi aralarında benzer(B), ve AZT Kontrol ve Sağlıklı grup kendi aralarında benzer (A) çıkmıştır.

Tablo 34. Duncan's Multiple Range Test MMP1_4

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı	
A	20113	9	Sağlıklı	
A				
A	19368	12	Kombine	
A				
A	18811	12	Azitromisin	
A				
A	18580	13	Kontrol	
A				
A	18442	13	Doksisiklin	

Tedavi sonrasında tüm gruplar için DOS MMP-1 miktarları açısından farklılık duncan testine göre bulunamamıştır.

Tablo 35. Duncan's Multiple Range Test MMP1_2

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	21142	12	Azitromisin
A			
A	20113	9	Sağlıklı
A			
A	19096	12	Kombine
B	15293	13	Doksisiklin

AO da DOKSİ grubunda MMP-1 DOS konsantrasyon ortalaması tüm deney zamanının en düşük verisi olmuştur. DOKSİ MMP-1 değerini en çok düşürebilen antibiyotik olmuştur. Duncan testinde de DOKSİ (B) diğer gruplardan farklı (A) çıkmıştır.

Tablo 36. Duncan's Multiple Range Test MMP1_3

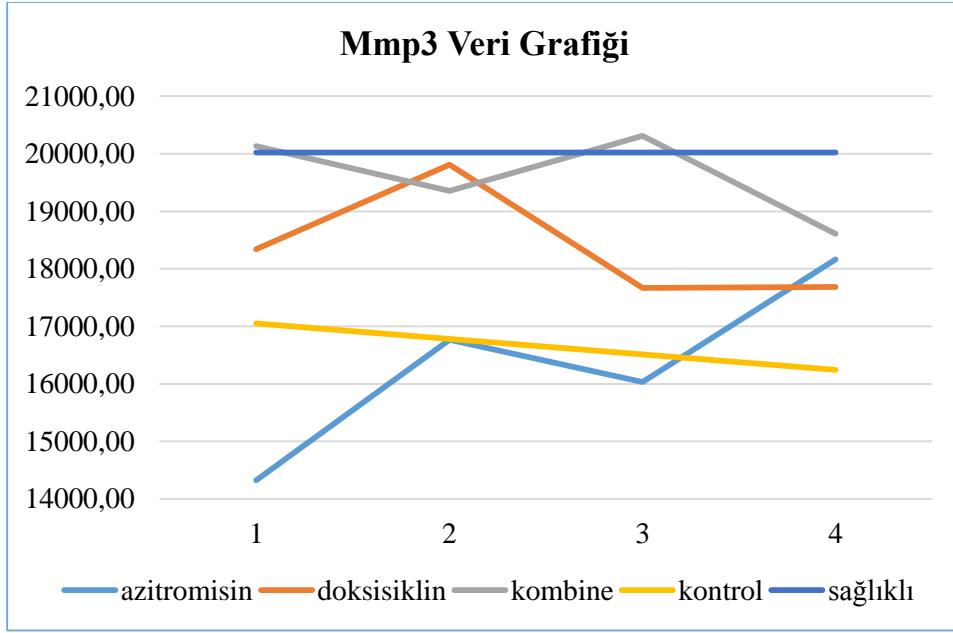
Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	21386	12	Kombine
A			
B	20113	9	Sağlıklı
B			
B	19563	12	Azitromisin
B			
B	17128	13	Doksisiklin

AS da gruplar arasında DOS MMP-1 konsantrasyon verileri karşılaştırıldığında ise DOKSİ (B), Kombine grubundan (A) farklı çıkmıştır. Kombine grubu ortalaması Sağlıklı grubunda üstünde bir değer vererek tedavi döneminde elde edilen MMP-1 değerlerinin en yüksek değerini veren grup olmuştur. Duncan testine göre DOKSİ, AZT ve Sağlıklı (B) benzer özellikler göstermiştir. AZT, Sağlıklı ve Kombine (A) de kendi aralarında benzer özellik göstermiştir.

Tablo 37. Duncan's Multiple Range Test MMP1_4-1 fark

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan		Ortalama	Sayı	Grup Adı
Gruplandırması				
	A	3075	12	Azitromisin
	A			
B	A	2342	13	Kontrol
B				
B	C	-587	12	Kombine
	C			
	C	-2600	13	Doksisiklin

Tedavi döneminde MMP-1 verilerinin gruplar arasında farklılık arandığı duncan testinde AÖ ve KS arasındaki değerler incelendiğinde DOKSİ (C) ile AZT (A) grubu farklı çıkmıştır. DOKSİ ile Kombine (C) benzer, Kombine ile Kontrol (B) benzer ve Kontrol ile AZT (A) grubu benzer çıkmıştır. Bu farklılık DOKSİ başlangıç değerleri çok düşük iken tedavi döneminde sürekli olarak artış göstererek AZT grubu için ise başlangıçta yüksek ve giderek düşmesi ile tüm gruplar için yakın değere gelmeleri ile açıklanabilir.



Şekil 39. Mmp3 Veri Grafiği

Tablo 38. Mmp3 Fark Verileri

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol
MMP3	3839,21	-654,62	-1523,27	-811,1

MMP-3 veri grafiği, MMP-1 veri grafiği ile benzerlik göstermiştir. AÖ da tüm gruplarda farklı ortalamalar hesaplanmış ancak KS da bu geniş aralık daralarak birbirine yakın noktalara gerilemiştir. Sağlıklı grup MMP-3 DOS konsantrasyonu olarak diğer gruplardan yüksek bulunmuş ve bu değere en yakın seyreden Kombine grubu hastaları olmuştur.

Tablo 39. Duncan's Multiple Range Test MMP3_1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan	Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	20131	11	Kombine
	A			
	A	20024	9	Sağlıklı
	A			
	A	18340	12	Doksisiklin
	A			
B	A	17052	10	Kontrol
B				
B		14323	12	Azitromisin

MMP-3 AÖ değerleri kendi aralarında değerlendirildiğinde duncan testine göre AZT grubu (B) diğer gruplardan (A) farklılık göstermiştir. AZT grubu Kontrol grubuna (B) benzer özellikler göstermiştir.

Tablo 40. Duncan's Multiple Range Test MMP3_2

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan	Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	20024	9	Sağlıklı
	A			
	A	19810	12	Doksisiklin
	A			
	A	19354	11	Kombine
	A			
	A	16767	9	Azitromisin

MMP-3 verilerinin AO DOS değerleri duncan testine göre anlamlı farklılık tespit edememiştir.

Tablo 41. Duncan's Multiple Range Test MMP3_3

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	20312	11	Kombine
A			
A	20024	9	Sağlıklı
A			
B	17667	11	Doksisiklin
B			
B	16033	12	Azitromisin

AS verileri değerlendirildiğinde ise AZT grubu (B) Sağlıklı ve Kombine grubundan (A) farklılık göstermiş, DOKSİ grubuna ise benzerlik göstermiştir.(B) AZT antibiyotik kullanımının son gününde en düşük değerleri veren grup olmuştur.

Tablo 42. Duncan's Multiple Range Test MMP3_4

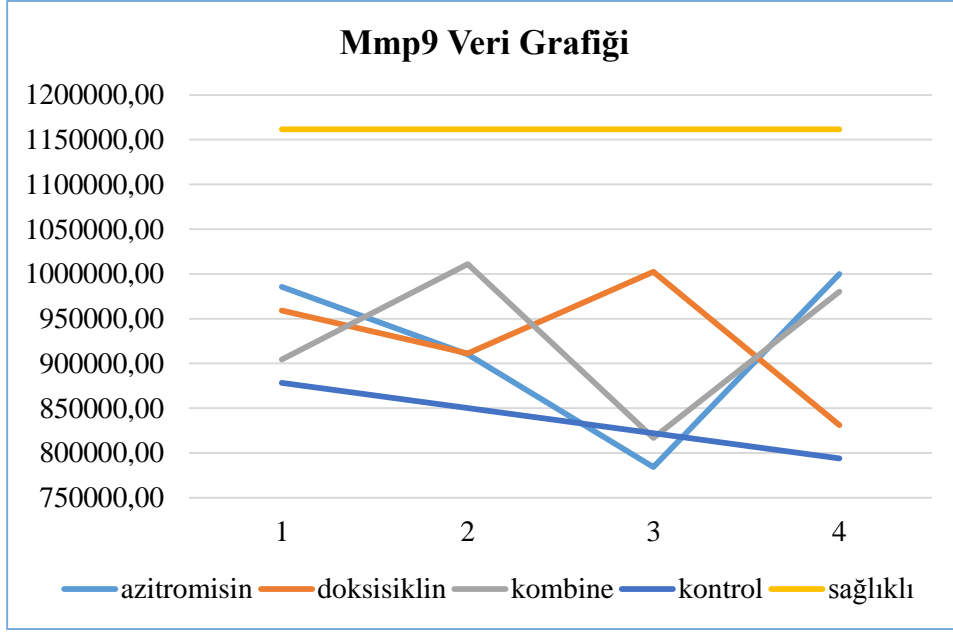
Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	20024	9	Sağlıklı
A			
A	18608	11	Kombine
A			
A	18162	8	Azitromisin
A			
A	17685	13	Doksisiklin
A			
A	16241	10	Kontrol

KS’da alınan DOS MMP-3 değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. AÖ’de farklı seviyelerde olan MMP-3 konsantrasyonları KS’da Sağlıklı bireylerden alınan konsantrasyon ortalamasına yaklaşmıştır.

Tablo 43. Duncan's Multiple Range Test MMP3_ 4-1 fark

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	2715	8	Kontrol
A			
A	1789	10	Kombine
A			
A	1156	12	Doksisiklin
B	-3228	8	Azitromisin

MMP-3 AÖ ve KS verileri farkı karşılaştırıldığında duncan testine göre AZİTRO (B) diğer (A) gruplardan farklı çıkmıştır. Bu farklılık önceleri çok düşük seviyede iken sonradan artarak tüm gruplar için ortak olan noktaya gelmesi ile açıklanabilir.



Şekil 40. Mmp9 Veri Grafiği

Tablo 44. MMP9 Fark Verileri

4-1 farkları	AZT	DOK	AM-MET	Kontrol
MMP9	14129,92	-127856	75644	-84197,2

MMP-9 veri grafiği TÖ'da tüm grupların birbirine yakın noktada başlaması ile diğer veri grafiklerinden farklılık göstermiştir. Genel olarak tedavi döneminde tüm antibiyotik grupları ve Kontrol grubu Sağlıklı bireylerden elde edilen MMP-9 DOS konsantrasyonunun altında seyretmesi anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubu ile DOKSİ grubu AS azalma eğilimi göstermiş, AZİTRO ve Kombine grubu ise Sağlıklı gruba yaklaşma eğilimi göstererek artmıştır.

Tablo 45. Duncan's Multiple Range Test MMP9_1

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	1161517	6	Sağlıklı
	A			
B	A	985691	12	Azitromisin
B	A			
B	A	959060	13	Doksisiklin
B				
B		904496	12	Kombine
B				
B		878231	12	Kontrol

AÖ'de Duncan veri analizi sonuçlarına göre Kontrol grubu(B) ile Kombine grubu(B) , Sağlıklı grubundan(A) farklı özellikler göstermiştir. Kontrol, Kombine, DOKSİ ve AZT (B) kendi aralarında benzerlik göstermiştir. DOKSİ, AZT, Sağlıklı gruplar (A) ise kendi aralarında benzerlik göstermiştir.

Tablo 46. Duncan's Multiple Range Test MMP9_2

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan Gruplandırması		Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	1161517	6	Sağlıklı
	A			
B	A	1011122	12	Kombine
B				
B		911246	13	Doksisiklin
B				
B		909983	12	Azitromisin

AO'da ise Sağlıklı grup (A) DOKSİ ve AZT grubundan (B) farklılık göstermiştir. Sağlıklı ve Kombine (A) kendi aralarında benzerlik, AZT, DOKSİ ve Kombine grubu (B) kendi aralarında benzerlik göstermiştir.

Tablo 47. Duncan's Multiple Range Test MMP9_3

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır			
Duncan Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A	1161517	6	Sağlıklı
B	1002548	13	Doksisiklin
C	816916	12	Kombine
C			
C	784336	12	Azitromisin

AS'de ise Sağlıklı grup (A), DOKSİ grubu (B) olarak Kombine ve AZT (C) gruplarından farklılık göstermişlerdir. Bu zaman aralığında DOKSİ grubunun DOS MMP-9 konsantrasyonu Sağlıklı gruba yaklaşmıştır. Diğer gruplarda uzaklaşma olmuştur.

Tablo 48. Duncan's Multiple Range Test MMP9_4

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan	Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
	A	1161517	6	Sağlıklı
	A			
B	A	999821	12	AZİTRO
B				
B		980140	12	Kombine
B				
B	C	831204	13	Doksisiklin
	C			
	C	794033	12	Kontrol

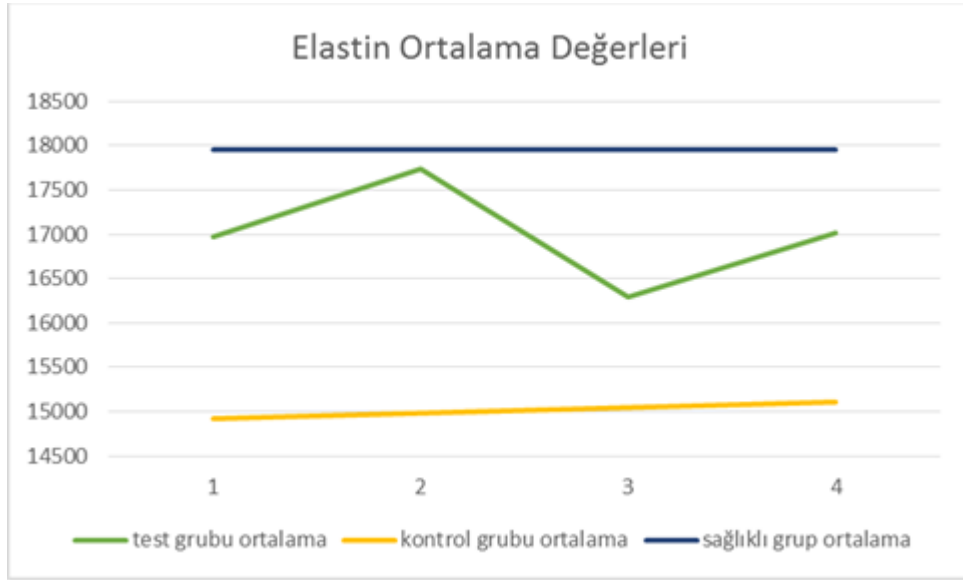
KS değerleri açısından gruplar arasındaki farklılığın araştırıldığı duncan testinde Sağlıklı grup (A) , AZT (A) ile benzer özellik göstermiş ancak DOKSİ ve Kontrol (C) gruplarından farklı çıkmıştır. AZT, Kombine, DOKSİ (B) benzer özellik göstermişler. DOKSİ ve Kontrol (C) benzer özellik göstermiştir.

Tablo 49. Duncan's Multiple Range Test MMP9_4-1 fark

Aynı harf olan ortalamalar istatistiksel olarak farksızdır				
Duncan	Gruplandırması	Ortalama	Sayı	Grup Adı
A		127856	13	Doksisiklin
A				
A		125458	11	Kontrol
A				
A		-14130	12	Azitromisin
A				
A		-75644	12	Kombine

MMP-9 DOS konsantrasyonları AÖ ve KS değerler arasındaki fark Duncan testi ile incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tüm antibiyotikleri bir grupta toplayarak antibiyotik uygulanan bireylere test grubu (TG) ve antibiyotik uygulanmayan bireylerde kontrol grubu (KG) ve sağlıklı bireylerde (SG) grubu olarak değerlendirdiğimizde sonuçlar;



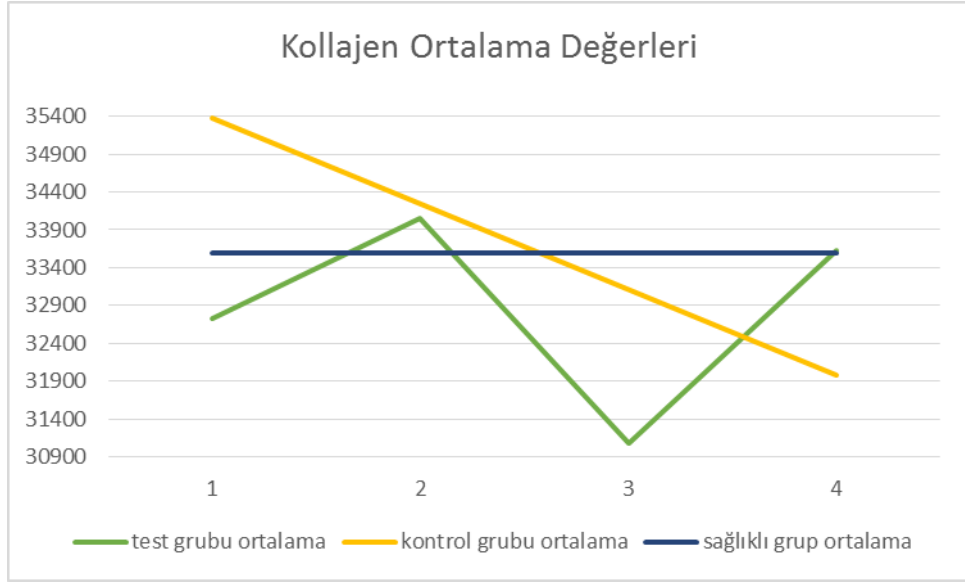
Şekil 41. Elastin Ortalama Değerleri Grafiği

Tablo 50. Elastin Ortalama Verileri

	ELAS1	ELAS2	ELAS3	ELAS4	ELAS4-1
test grubu ortalama	16966,3	17744,11	16293,51	17015,78	49,48649
kontrol grubu ortalama	14925			15107,15	182,1538
sağlıklı ortalama	3042,363	3042,363	3042,363	3042,363	0

Tüm antibiyotik gruplarının Elastin değerleri toplanarak AÖ, AO, AS ve KS değerleri ortalaması tabloda gösterilmiştir. Kontrol grubu Elastin değerleri hem test grubu (TG) ve hem de sağlıklı grubun (SG) altında kalmıştır.

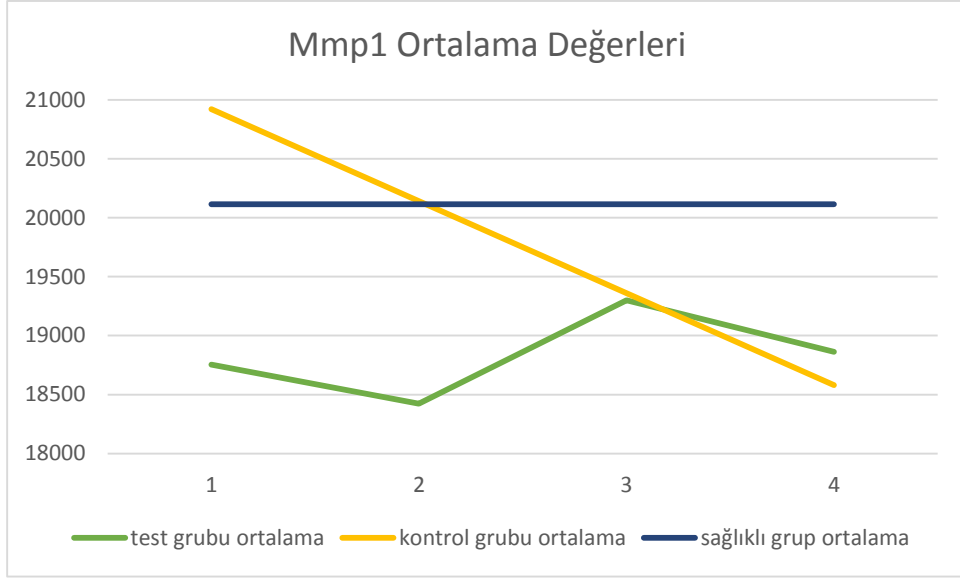
TG grubu verileri için antibiyotik kullanımının ortası, kan konsantrasyonunun stabil olduğu dönemde Elastin seviyelerinde artış ve tedavi sonuna doğru azalma gözlenmiştir. Antibiyotik kullanımının bitiminden 2 hafta sonra yapılan KS ise başlangıç seviyelerine geldiği gözlenmiştir. Yapılan deneyde periodontitis hastalarının genel olarak sağlıklı bireylerden daha düşük Elastin içermesi anlamlı bulunmuştur.



Şekil 42. Kollajen Ortalama Değerleri Grafiği

	KOL1	KOL2	KOL3	KOL4	kol4-kol1
test grubu ortalama	32723,14	34053,42	31072,95	33620,49	897,3436
kontrol grubu ortalama	35374,38			31988,46	-3385,92
sağlıklı ortalama	33600,57	33600,57	33600,57	33600,57	0

TG Kollajen değerleri AO da SG geçmiş ve deney sonunda SG Kollajen verileri ile aynı değerlere ulaşmıştır. KG ise deney döneminde Kollajen verilerinde düşüş gözlenmiştir. Başlangıç Kollajen değerlerinin birbirinden farklı olması ve tedavi sonunda birbirlerine yaklaşması anlamlı bulunmuştur.

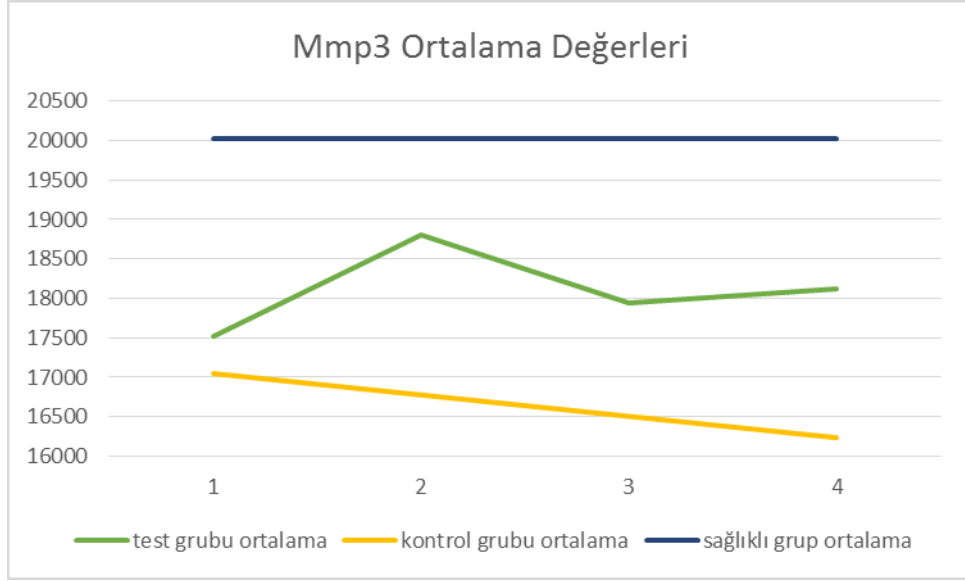


Şekil 43. MMP-1 Ortalama Değerleri Grafiği

Tablo 51. MMP-1 Ortalama Verileri

	MMP1-1	MMP1-2	MMP1-3	MMP1-4	MMP1-4-1
test grubu ortalama	18755,38	18423,46	19298,51	18861,95	106,5676
kontrol grubu ortalama	20921,54			18579,62	-2341,92
sağlıklı ortalama	20113,44	20113,44	20113,44	20113,44	0

AÖ tüm MMP-1 konsantrasyon verileri gruplar arasında birbirinden farklı bulunmuştur. KS da ise SRP uygulanan gruplar olan TG ile KG MMP-1 miktarlarında azalma gözlenmiş ve bu düşüş sağlıklı bireylerden elde edilen MMP-1 değerlerinin altında bir değer olmuştur. Bu düşüş anlamlı bulunmuştur.

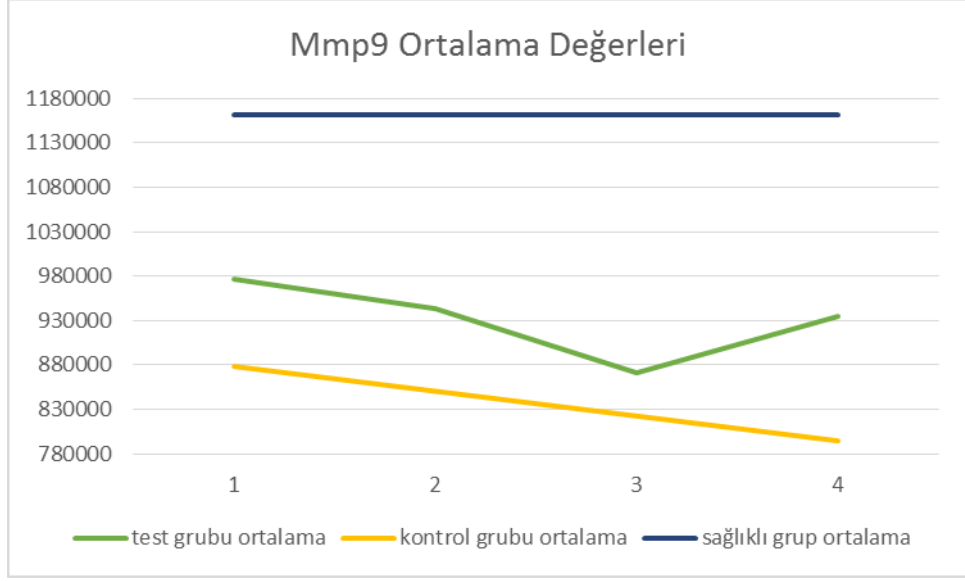


Şekil 44. MMP-3 Ortalama Değerleri Grafiği

Tablo 52. MMP-3 Ortalama Verileri

	MMP3-1	MMP3-2	MMP3-3	MMP3-4	MMP3-4-1
test grubu ortalama	17525,63	18797,38	17945,94	18121,66	596,0277
kontrol grubu ortalama	17052,3			16241,2	-811,1
sağlıklı ortalama	20024	20024	20024	20024	0

MMP-3 değerleri KG ve TG tüm deney boyunca SG 'tan daha düşük değerlerde olduğu tespit edilmiştir. MMP-3 değerleri SRP uygulanan gruplarda başlangıç seviyeleri birbirlerine yakın tespit edilmiş. Deney sonunda ise anlamlı derecede farklı çıkmışlardır. TG MMP-3 değerleri kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir.



Şekil 45. MMP-9 Ortalama Değerleri Grafiği

Tablo 53. MMP-9 Ortalama Verileri

	MMP9-1	MMP9-2	MMP9-3	MMP9-4	MMP9-4-1
test grubu ortalama	976359,8	943228,7	871571,5	934194,2	-42165,6
kontrol grubu ortalama	878230,6			794033,4	-84197,2
sağlıklı ortalama	1161517	1161517	1161517	1161517	0

MMP-9 değerlerinde deney gruplarından SRP yapılan TG ve KG gruplarında MMP-9 değerleri sağlıklı bireylerden daha düşük çıkmıştır. TG gruplarında antibiyotik kullanıldığı dönemde MMP-9 miktarlarında azalma, antibiyotik kullanımı bitiminde ise artma yönünde değişim anlamlı bulunmuştur.

MMP-9 AO ile KS zamanlarında tespit edilen değerler arası fark incelendiğinde en çok KG azalma tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontitis diş destek dokularının enflamatuvar hastalığıdır. Periodontal ligamentin kaybı ve alveolar kemik kaybı ile sonuçlanan, kompleks etkenler sonucu olan, aynı zamanda özel bakteriler, kazanılmış yada genetik faktörlerin rol aldığı, devam eden bir hastalıktır (Pahkla ve ark., 2005).

Periodontitis bakteriel bir enfeksiyon olması çoğu periodontist için antibiyotik kullanımını haklı çıkaran bir durumdur. Ancak periodontitise neden olan bakterilerin çeşitliliği antibiyotik kullanımını haklı çıkarmamaktadır (Ramasamy 2014).

Gingivitis mekanik tedaviye iyi cevap veren ve antibiyotiğin kullanılmasının gereksiz olduğu periodontal rahatsızlıktır. KP’de sistemik sağlıklı bireylerde rutin olarak kullanılmasında benzer durum olarak yarar zarar oranı düşünüldüğünde gereksizdir. Periodontal cepler lokal antibiyotik ve antiseptikler ile yıkanarak tedavi edilebilmektedir. Enfeksiyon kaynağını klasik mekanik tedavi ortadan kaldırmakta ve enflamasyon çözülmektedir. Bu gibi durumlarda esas amaç biyofilm bütünlüğünü bozmaktır (Ramasamy 2014).

Sistemik antibiyotik kullanımı enfeksiyonun odağının elimine edilebildiği durumlarda kontrendikedir. Fasial boşluklara yayılmış enfeksiyon, endo-perio lezyonları sistemik yayılım belirtileri var ise, membran yada greftlerde bazı durumlarda ya da pyrexia, hızlı solunum, lenfadenopati, trismus gibi durumlar ile profilaksi gerektiren durumu olan bireylerde kullanılabilir (Ramasamy 2014).

Sistemik antibiyotik kullanımının gerekli olduğu kabul edilen durumlar hep gözle görünür belirtileri olan durumlardır ve periodontolojide ve hatta genel diş hekimliğinde göz ardı edilen bakteriyel endokardit düşünülmemektedir.

Yapılan bir araştırmaya göre periodontal muayene sırasında bakteriyemi olasılığı araştırılmış ve 40 hastada inceleme yapılmıştır. Bu hastaların 20 tanesi Erişkin

Periodontitis, 20 tanesi de Kronik Gingivitis teşhisi konulmuş hastalardan oluşturulmuştur. Sondlamadan hemen sonra 20 ml kan alınarak anaerobik ve aerobik kültür ortamına transfer edilmiştir. Pozitif olanlara tanımlama için işlemler uygulanmıştır. KI ve PI kayıtları alınmıştır. Sonuç olarak 40 hastanın periodontitis teşhisi konulan 8'inde ve gingivitis olan hastaların da 2'sinde bakteriyemi meydana gelmiştir. Sondalamada kanama ile bakteriyemi arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ortalama cep derinliği ile pozitif ilişki tespit edilmiştir. Ancak yaş, sondlanan diş sayısı, sigara, PI yada toplam cep derinliği ile anlamlı ilişki bulunamamıştır(Daly ve ark., 2001).

Periodontal tedaviden 3 gün önce ağız yoluyla günde tek doz kullanılan AZİTRO kök yüzeyi düzleştirmesinde olan bakteriyemi oranı %20 dir, bu oran sadece kök yüzeyi düzleştirmesinde %90 ve esansiyel bir yağ içeren antiseptik ajanın subgingival irrigasyonu ile yapılan kök yüzeyi düzleştirmesinde %70'dir. Bakteriyemi testinde incelenen bakteriler *P. Gingivalis*, *P. Intermedia*, *T. Forsythia*'dır (Hirsch ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalar diş fırçalama hatta diş ipi bile kullanmanın bakteriyemiye sebep olabileceği gösterilmiştir. Günümüzde yapılan ve tek seferde tüm ağızın temizlendiği FMD protokolünde oluşan bakteriyemi miktarı ile diş fırçalarken oluşan bakteriyeminin aynı olması beklenilemez (Olsen 2008, Lockhart ve ark., 2009).

Avrupa kardiyoloji derneğinin 2009 yılında yayınladığı “Enfektif Endokardit Tanı, Önleme ve Tedavi Kılavuzu”nda geçici bakteriyeminin enfektif endokardit gelişimindeki insidansından bahsetmişlerdir. Broşürde sıklıkla diş hekimine gidilmesini ve bakteriel endokarditte en sık gözlenen etkenin periodontal rahatsızlık olduğunu belirtmişlerdir(Habib ve ark., 2009) .

Yapılan bir deneyde farelere kateter takılmış ve bakteriyeminin derecesi ve hasarlanan kapakta tutunma yetenekleri incelenmiştir. Bakteriyeminin sadece invaziv işlemlerde değil çiğneme diş fırçalama gibi günlük aktivitelerle meydana gelebildiğini göstermişlerdir. Bu şekilde oluşan bakteriyemi düşük ve kısa sürelidir. Ancak sıklığının çokluğu ile enfektif endokarditte esas etken olduğu düşünülmektedir. Ağız hijyeni kötü olan bireylerde bu bakteriyemi olasılığı daha çok artmaktadır(Habib ve ark., 2009) .

Yapılan çalışmalarda, diş fırçalama sonrası bakteriemi oranını %50 lerde, diş ipinden sonra %60 lara kadar, diş çekiminde %94, diş taşı temizliğinde %70 lere kadar ve Periodontal cerrahide ise %88 lere kadar kanda pozitif değerlere rastlanılmıştır(Duval ve Leport 2008).

Yapılan bir çalışmada 30 sn lik diş taşı temizliğinin sağlıklı bireylerde 20 hastada 2 kişide bakteriyemiye sebep olduğunu, gingivitis olan 20 hastanın 4 ünde bakteriyemiye ve periodontitis olan 20 hastanın 15 inde bakteriyemiye sebep olduğunu göstermiştir(Duval ve Leport 2008).

Periodontal sağlık durumu kötüye gittikçe oluşabilecek bakteriyemi miktarı ve olasılığı artmaktadır (Duval ve Leport 2008, Habib ve ark., 2009)

Bu sebeple FMD yapılacak hastaların ileri periodontitis hastası olmaları ile ve tüm ağızın bir defada temizlenmesi 24 saat gibi kısa bir sürede tamamlanan protokol içermesi sebebi ile oluşabilecek bakteriyemi miktarında diş fırçalamadan çok daha fazla olacaktır. Bu sebeple periodontopatojenlerin baskın olduğu ortamdan meydana gelebilecek bakteriyemi miktarını en aza indirmek için enfekte alanda SRP işlemi öncesi antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınarak kanda profilaktik antibiyotik konsantrasyonunda desteği ile daha etkin tedavi ve daha az enfektif endokardit oluşma ihtimali bulunmaktadır (Gomi ve ark., 2007b, Duval ve Leport 2008, Habib ve ark., 2009, Han ve ark., 2012)

Profilaksiste tavsiye edilen antibiyotikler; AMOK, Ampisilin, penisiline allerjisi olan bireylerde, Klindamisin, AZİTRO, Claritromisin, Sefaleksim, Vankomisin, Tiekoplanin'dir(Dajani ve ark., 1990, Duval ve Leport 2008). Antibiyotikler içerisinde Tetrasiklin grubu antibiyotik enfektif endokardit profilaksisi rejimi literatürde bulunmamıştır. Bir kaynağa göre AMOK için işlemden 1 saat önce 3gr, AZİTRO İÇİN 500 mg 1 saat önce kullanılması önerilmiştir.(Lindhe ve ark., 2009, Keçeli ve Hatipoğlu 2013).

Diş fırçalama kısa süreli bakteriemiye sebep olmaktadır. Ancak her gün tekrarlanması ve diş fırçalama sırasında kana karışan ve biriken bakterilerin endokardit riski taşıyan bireylerde etkili olması kaçınılmazdır (Roberts 1999).

Bakteriyel endokarditin bakteri rezervuarı vücutta en çok ağızdır (Roberts 1999). Derin cepleri olan ve anestezi altında FMD yapılacak bir bireyin sistemik yayılımı ya da enfeksiyon belirtisi olmasa bile ve hatta sistemik herhangi bir hastalığıda bulunmasa bile bakteriyel endokarditten hastayı korumak için tedavi öncesinde antibiyotik reçete edilmesi düşünülmesi gereken önlemlerden birisidir. (Kinane ve ark., 2005, Lockhart ve ark., 2009)Bakterileri kana karıştırarak ve tedavi sonrasında da kazanılan ataşman hesabı yaparak ve gözle görünmeyen ve etkisi uzun süre sonra ortaya çıkan bakteriyel endokardit gibi rahatsızlığın oluşma sebebi olarak bilinen bir tedavi yaklaşımını görmezden gelmek diş hekimlerinin bugüne kadar yaptığı yanlışlardan birisidir.

Periodontitis hastası olup da henüz tedavi edilmemiş hastaların uzaklaştırılmayan plak varlığında diş problemleri dışında yaşadıkları diğer sağlık sorunları sebebi ile reçete edilerek kullandıkları antibiyotiklerin olduğu durumlar bulunmaktadır (Kardas ve ark., 2005). Bununla beraber bir dişhekimisi tarafından reçete edilen ve ağızda direnç gelişmesinden korkulan bakterilerin çoğunluğunun mekanik tedavi ile uzaklaştırıldığı, az sayıda ulaşılamayan bölge ya da dişetine penetre olmuş bakteri ya da dil tonsil gibi rezervuar alanlarında (Rudney ve ark., 2001) bulunan bakterilerin var olması ile kıyaslanamaz. Bu rezervuar bölgelerinde bulunan bakteriler ise antiseptik ajanlar yada sistemik antibiyotiklerin tükürük konsantrasyonları biyofilm içinde bulunan kompleks bakteri ortamında büyüme hızını durduracak seviyede olması ile (Høiby ve ark., 2010, Gullberg ve ark., 2011) periodontitisin tekrar oluşumu önlenebileceğini düşünmekteyiz. Bu sebepten dolayı yapmış olduğumuz çalışmada genel olarak diş hekimliğinde kullanılan antibiyotiklerin tükürük konsantrasyonlarını değerlendirmeyi periodontoloji bilimine vereceği katkılardan dolayı tercih ettik. Literatür taramasında AMOK tükürük konsantrasyonları hakkında birkaç yayın bulabildik ve bunlarında çoğunluğu bakteri kültürü ortamında antibiyotik içeren diskler yardımı ile incelenen örneğin çevresinde oluşan halkanın karşılaştırılması ile kesin olmayan konsantrasyon bilgileri olmaktadır (Brogden ve ark., 1975, Goddard ve ark., 1996, Baglie ve ark., 2007, Ragazzi ve ark.,

2013). Bu çalışmaların sonuçlarında çelişkilidir. Brogden in 1975’de yaptığı yayında 0.32 ug/ml olduğunu belirtmiş ancak nasıl ve hangi doz kullanıldığını belirtmemiştir (Brogden ve ark., 1975), 750 mg AMOK kullanıldığı bir çalışmada ise 9.01 ug/ml bulunmuş ve bakteri kültüründe ölçülmüştür (Goddard ve ark., 1996). Diğer bir çalışmaya göre 875 mg AMOK hastaya oral yoldan verildikten sonra HPLC ile alınan tükürük konsantrasyonu 6.37 ug/ml olarak bildirilmiştir (Baglie ve ark., 2007). Dr. Ali Sami’nin 2009 yılında yaptığı ve 500 mg AMOK nin verildiği hastalardan alınan tükürük HPLC ile değerlendirilmiş ve 0.22-0.44 ug/ml değer aralığında tespit edilmiştir (Dr. Ali Sami 2009). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada AMOK nin tükürük konsantrasyonunu 0.93 ± 0.67 mg/l olarak erişkinlerde, çocuklarda ise 0.09 ± 0.05 mg/l olarak belirtmişlerdir (Ragazzi ve ark., 2013).

Literatürde çok çeşitli tükürük konsantrasyonlarının olması değişik HPLC metotları ve bakteri kültürleri ile alınan değerlerin her birisinin teknik farklılıklarından ve tükürükten AMOK’u ayırırken kullanılan metotların kayıplara yol açabilmesinden ve hastaların farklı popülasyondan olmaları sebebi ile olabileceğini düşünmekteyiz (Causon 1997, Böttcher ve ark., 2001). Bizim bulduğumuz sonuçlar ise çalışma boyunca elde edilen tüm AMOK konsantrasyonlarının ortalama tükürük konsantrasyonu 10.8 ug/ml en küçük 0.35 ug/ml ve en büyük ise 49.09 ug/ml olmuştur. Bu değerler Baglie ve ark 2007 yılında yaptığı çalışmaya benzer değerlerdir (Baglie ve ark., 2007). AMOK kullanımının ortanca gününde alınan AMOK ortalama konsantrasyonu ise 7.87 ug/ml en büyük 11.9 ug/ml ve en küçükte 0.35 ug/ml olarak tespit edilmiştir.

TET, MİNOK ve DOKSİ plazma, DOS ve tükürük konsantrasyonunun hesaplandığı ancak *Clostridium perfringens* bakterisinin kültüründe değerlendirilen örneklerden alınan konsantrasyonlar ise TET 250 mg oral tablet kullanımından 2 saat sonrası için 1.02 ± 1.20 ug/ml plazma, 0.61 ± 0.67 ug/ml DOS, 0.09 ± 0.30 ug/ml tükürük için tespit edilmiştir (Sakellari ve ark., 2000).

MİNOK 100 mg oral tablet için sırası ile 2.18 ± 1.63 ug/ml plazma, 1.49 ± 1.59 ug/ml DOS ve 0.31 ± 0.44 ug/ml tükürük konsantrasyonu tespit edilmiştir (Sakellari ve ark., 2000).

DOKSİ 100 mg oral tablet için 2.35 ± 1.88 ug/ml plazma, 1.65 ± 2.06 ug/ml DOS ve 0.47 ± 0.64 ug/ml tükürük konsantrasyonu tespit edilmiştir (Sakellari ve ark., 2000).

Florasan dedektör kullanılarak yapılan HPLC ile tükürük konsantrasyonunun ölçüldüğü başka bir çalışmada kronik periodontal hastalıkları bulunan hastalara 200 mg başlangıç dozu verilmiştir. En yüksek tükürük ve DOS konsantrasyonlarına 4 saat sonra ulaşımlardır. Tükürük konsantrasyon ortalaması 0.89 ± 0.24 ug/ml ve DOS değerleri 2.37 ± 0.47 ug/ml olarak tespit edilmiştir (Denic ve ark., 2013).

Yaptıkları çalışmada başlangıç dozunu takiben DOS da 52 saat sonra bile görülebildiğini ve tükürük konsantrasyonlarının çok üstünde tespit edildiğini belirtmişlerdir. Bunun sebebini ise DOKSİ'nin fibroblastlarda depo edilmesinin rezervuar etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Denic ve ark., 2013).

Bizim yaptığımız çalışmada ise HPLC ile tespit edilen çalışma süresince alınan tüm DOKSİ tespit edilmiş konsantrasyonların ortalaması 0.218 ug/ml olmuş ve en küçük 0.018 ug/ml, en büyük ise 0.352 ug/ml olarak tespit edilmiştir.

Her hastanın antibiyotik kullanım süresinin orta gününde hesaplanan DOKSİ için ortalama değer 0.317 ug/ml ve en küçük 0.253 ug/ml en büyükte 0.352 ug/ml olarak tespit edilmiştir. Denic ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında 200 mg DOKSİ verilerek incelenmiştir (Denic ve ark., 2013). Tespit edilen konsantrasyonlar bizim elde ettiğimiz 100 mg DOKSİ tükürük konsantrasyonlarının yaklaşık 2 katıdır.

Soriano ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları yayında AMOK 750 mg oral tablet kullanımından 2 saat sonra tükürük konsantrasyonunu 0.03 mg/l olarak belirtmişlerdir. DOKSİ için ise 100 mg oral tablet kullanımını takip eden 1 gün sonra tükürük konsantrasyonunu 0.18 mg/l ve 1 hafta kullanım sonrasında da 0.7 mg/l olarak belirlemişlerdir. AZİTRO için 500 mg oral tablet kullanımından 12 saat sonra 2 farklı kaynaktan aldıkları değerler ise 5.73 ug/ml ve 6.48 ug/ml olarak belirtmişlerdir (Soriano ve Rodriguez-Cerrato 2002).

Bizim yaptığımız çalışmada ise AZİTRO tükürük konsantrasyonunu çeşitli ekstraksiyon yöntemleri denememize rağmen ve konsantrasyonlarını araştırdığımız diğer antibiyotiklerden farklı olarak AZİTRO'nun suda çözünme kabiliyetinin çok az olmasından dolayı tespit edemedik (Arora ve ark., 2010). Araştırmamızın eksikliği olan AZİTRO konsantrasyon bilgileri olmaması sebebi ile tartışmamızda literatürde yapılmış çalışmalar toplanarak elde edilen konsantrasyon değerleri üzerinden karşılaştırma yapmaktayız.

AMOK-METRO pasif taşınmaktadır (Smith ve Edwards 1995). DOKSİ ise hücre içine aktif taşınmakta (Yu ve ark 2009) ve DOS konsantrasyonları tükürük konsantrasyonlarının çok üzerinde bulunmaktadır (Denic ve ark., 2013). AZİTRO ise suda çözünme kabiliyeti az, daha çok savunma hücreleri içerisine nüfus ederek enflame dokuya taşınmakta ve düşük doz salınım gibi dokuda uzun süre kalmaktadır (McDonald ve Pruul 1991). AZİTRO daha çok fagositik hücrelerin içinde depo edilmesi ile ve enfekte olmayan dokularda daha düşük konsantrasyonda olması sebebi ile (Blandizzi ve ark 1999) profilakside sadece penisiline allerjisi olan bireylerde tercih edilmektedir (Newman ve ark., 2011). DOKSİ bakteriostatik bir antibiyotiktir ve hızlı bölünen bakterilerin baskın olduğu durumlarda endikedir. AMOK-METRO kombinasyonu ise bakterisittir ve hücre içine pasif difüzyonla girer ve tüm vücutdaki tüm hücrelere iyi penetre olabilmektedir (Shaddox ve Walker 2010, Dumitrescu 2011). Çoğu periodontal tedavide ilk akla gelen ve en çok tercih edilen antibiyotik kombinasyonu AMOK-METRO'dur (Silva ve ark., 2011) (Monteiro ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada düşük doz tetrasiklinlerin DOS konsantrasyonları çeşitli periodontal pat materyalleri ile etkinlikleri değerlendirilmiş ve ayrıca oral DOKSİ ilk gün 200 mg ve takibinde 100 mg günde tek doz olarak 7 gün reçete edilmiş, DOS ve tükürük ve serum miktarları incelenmiştir. 5mm'den büyük ve sondlamada kanaması olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve Grup 1 öjenol bazlı olmayan periodontal pat ile lokal antibiyotik uygulanmış hasta sayısı ise 13 olarak belirlenmiştir. Grup 2 siyanoakrilat bazlı periodontal pat ile beraber lokal antibiyotik uygulanmıştır, hasta sayısı 13 olarak belirlenmiştir. Grup 3'te ise hasta sayısı 6 ve 100 mg oral DOKSİ 7 gün süre ile günde tek sefer, ilk gün 200 mg olacak şekilde reçete edilmiştir. DOS konsantrasyonları en çok

siyanoakrilat ile beraber kullanılan lokal DOKSİ antibiyotikte tespit edilmiş ve ortalama 148 ug/ml olmuştur. Öjenol bazlı olmayan periodontal pat ile kullanılan lokal DOKSİ antibiyotik konsantrasyonları ise ilk 7 gün 309 ug/ml olarak tespit edilmiştir. Oral kullanımı takib eden 7 gün alınan DOS örneklerinden elde edilen ortalama konsantrasyon ise 2.53 ug/ml olarak tespit edilmiştir (Stoller ve ark., 1998).

Tükürük konsantrasyonları ise her iki lokal salınım sistemi içinde 2 saat içinde tepe noktasına erişmiş ve 4.05 ug/ml öjenol olmayan periodontal pat için ve 8.78 ug/ml siyanoakrilat bazlı olan için tespit edilmiştir. Gün sonunda 2 ug/ml nin altına gerilemiştir. Oral DOKSİ kullanan bireylerin tükürük konsantrasyonları ise hiçbir aşamada 0.11 ug/ml değerini aşamamıştır (Stoller ve ark., 1998).

Oral tablet kullanılan bireylerde ise 0.91 ile 2.26 ug/ml arasında değişik konsantrasyonlarda 8 günlük takipte tespit edilmiştir (Stoller ve ark., 1998).

Antibiyotik konsantrasyonları Stoller ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında HPLC cihazı ile tespit edilmiştir. Ancak tükürük konsantrasyonları bizimle aynı dozda ve aynı şekilde kullanılan ve periodontitis hastalarında yapılmış olmasına rağmen farklı aralıkta çıkmıştır. HPLC sistemlerinde bulunan ve farklı metotlar ile yapılan çalışmalarda farklı konsantrasyon sonuçları alınabilmektedir (Causon 1997, Böttcher ve ark., 2001). Bu şekilde düşünüldüğünde ve yapılan diğer çalışmalarda farklı farklı konsantrasyon bilgilerinin literatürde yer alması ile DOS'da ve serumda bulunan konsantrasyon bilgilerinin de değişkenliği göz önünde bulundurulmalıdır. Lokal antibiyotik uygulamasının tek seferde uygulanması ile 7 gün boyunca sistemik verilen dozun çok üstünde ve sürekli olarak temin edilebilir olması oldukça avantaj olarak gözükmektedir. Lokal antibiyotiklerin gelişmiş ülkeler dışında temin edilememesi ise bu sistemlerin dezavantajı olarak düşünülebilir. Ayrıca lokal uygulanan antibiyotiklerin çeşitliliğinin az olması (Addy 1986) bu gruba dirençli periodontal patojen popülasyonunu artırabileceği unutulmamalıdır (Goodson ve ark., 1985).

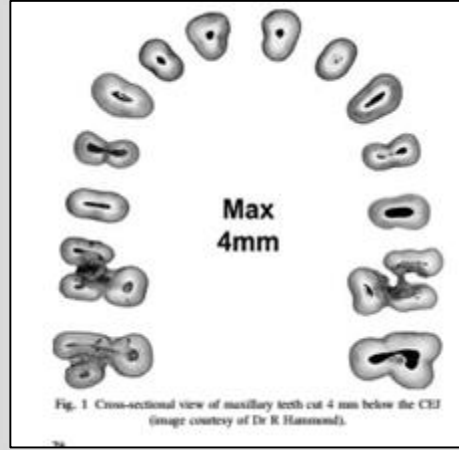
KP'de tedaviye cevap sorusunun araştırıldığı bir çalışmada, 4-6 mm cep derinliği olan bireylerde kök yüzeyi düzleştirmesini takiben ortalama sondlanabilir cep

derinliğinde 1 mm azalma ve 0.5 mm KAS kazancı tahmin edilebileceği belirtilmiştir. 7 mm'den büyük ceplerde ise ortalama cep derinliğinde azalma 2 mm ve KAS'da kazanç 1 mm olarak belirtilmiştir. İlave antibiyotik kullanımının ise istatistiksel olarak anlamlı olarak 0.2-0.6 mm sondlanabilir cep derinliği ortalamasında azalma ve 0.1 ile 0.2 mm arasında KAS kazancında ek fayda getirebileceği hesaplanmıştır (Deas ve Mealey 2010).

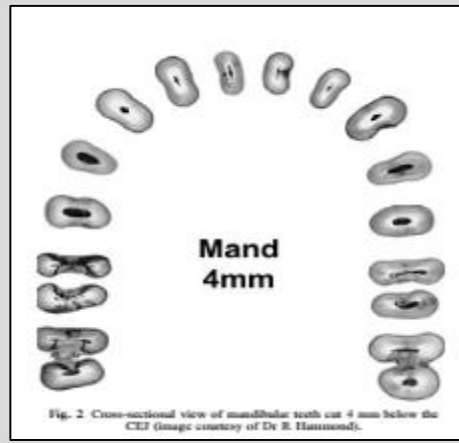
Kronik Periodontitis hastalarında tedaviye bakteriyel cevap ise oldukça belirgindir. Tedaviden hemen sonrasında gram negatif bakterilerde azalma olurken gram pozitif bakterilerde artış gözlenir. 4-8 hafta bu şekilde kalan mikrobiyat 12-24 hafta sonra başlangıç miktarlarına geri dönmektedir. Bu süreçte verilen ilave antibiyotikler ise klinik parametreleri daha çok geliştirebilir. KP hastalarında antibiyotik kullanımı ile ilgili genel görüş tedaviye cevap alınamayan durumlarda kullanılması yönündedir (Deas ve Mealey 2010).

Hastalar günlük oral hijyen uygulamaları ile kolayca supragingval plak uzaklaştırması periodontal hastalık oluşturma riskini azaltmaktadır. Çoğu hasta günde 2 defa 2 dakika diş fırçalamaları gerektiğini bilmektedir. 2 dakikadan daha kısa süren fırçalama ile daha az etkin plak uzaklaştırıldığı ve daha uzun süren fırçalama ile de daha çok plak uzaklaştırılmadığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda elektrikli diş fırçaları ile manuel diş fırçaları aynı süre kullanıldığında elektrikli ile daha çok plak uzaklaştırıldığı ispatlanmıştır. Hastalarda oluşan diş taşları ise profesyonel hekimlerce uzaklaştırılmalıdır ve bu da diş morfolojisine bağlı olarak cep derinliği arttıkça enstrumentasyon zorlaşmaktadır (Darby ve Ngo 2013).

Mine sement sınırından 4 mm apikale gidilerek alınan CT'den elde edilen kesit görünümü **Şekil 47.** ve **Şekil 48.** 'daki gibidir. Antibiyotikler, zor ulaşılan ve derin ceplerin varlığında uzaklaştırılamayan bakterilerin baskılanmasında ilave periodontal cerrahi girişim oranını azaltabilmektedir (Slots 2002, Socransky ve ark 2002, Bidault ve ark 2007, Dumitrescu 2011, Plessas 2014, Darby ve ark 2013).



Şekil 46. Mine Sement Sınırının 4 mm Apikal CT Kesit Görünümü (Üst Çene)
(Darby ve Ngo 2013)



Şekil 47. Mine Sement Sınırının 4 mm Apikal CT Kesit Görünümü (Alt Çene)
(Darby ve Ngo 2013)

AZİTRO, DOS ve kan konsantrasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada 500 mg AZİTRO tablet oral yoldan ilk gün kullanılmış ve takip eden 2 gün boyunca da 250 mg olarak devam edilmiştir. İlk doz alımından 2 saat sonra, 2, 4 ve 7. günlerde örnekler alınmıştır. AZİTRO konsantrasyonları agar difüzyonu metodu ile ölçülmüştür. 2. 4. ve 7. günlerde sırası ile DOS konsantrasyonları 8.82 ± 1.25 , 7.90 ± 1.72 ve 7.38 ± 1.15 ug/ml olarak tespit edilmiştir. Serum konsantrasyonları da 2, 4 ve 7. günler için sırası ile 0.22 ± 0.02 , 0.08 ± 0.02 ve 0.04 ± 0.01 ug/ml olarak tespit edilmiştir (Lai ve ark., 2011).

Non-steroid antiinflatuar ilaç olan piroksikam ile AZİTRO'nun beraber kullanıldığında ilaç etkileşimleri ve periodontal dokulardaki dağılımının incelenendiği bir çalışmada 66 hasta 3 gruba ayrılmıştır. 1. grupta sadece piroksikam günde 20 mg verilmiş. 2. grupta AZİTRO 500 mg günde tek doz verilmiş. 3. grupta ise her iki ilaçta kombine olarak piroksikam 20 mg/gün AZİTRO 500 mg/gün olarak verilmiştir. Tükürük, kan, diş eti ve alveolar kemik örnekleri ilaç son dozunu takip eden 0,5 gün, 2,5 gün, 4,5 gün ve 6,5 gün sonra yapılan cerrahi operasyonlar esnasında toplanmıştır. Piroksikam konsantrasyonları HPLC ile değerlendirilmiş ve AZİTRO konsantrasyonları ise mikrobiyolojik olarak tespit edilmiştir (Malizia ve ark., 2001).

Piroksikam uygulanan hastalarda her dönemde yüksek plazma konsantrasyonları tespit edilmiştir. Ancak gingival dokularda Piroksikam seviyesi 4,5 güne kadar tutarlılık göstermiştir. AZİTRO ile piroksikamın kombine kullanıldığı hastalarda ise piroksikamın dağılımı periodontal dokularda daha düşük olmuştur. AZİTRO tek başına kullanıldığı hastalardan alınan periodontal dokularda ise 6,5 gün sonrasına kadar AZİTRO yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Malizia ve ark., 2001).

Çalışmada AZİTRO konsantrasyonları son dozu takip eden 12 saat sonra en yüksek değerlere ulaşmış ve sırası ile plazma, tükürük, diş eti ve alveolar kemikte, 0.37 ± 0.05 mg/l, 2.48 ± 0.37 mg/l, 7.81 ± 0.86 mg/kg, 1.61 ± 0.22 olarak tespit edilmiştir. Her ölçüm zamanında AZİTRO plazma seviyesinden daha yüksek dişeti konsantrasyonları tespit edilmiş ve 6.5 gün sonrası yapılan ölçümlerde de aynı seviyede (2.87 ± 0.63 mg/kg) bulunmuştur. AZİTRO piroksikam ile kombine kullanıldığı durumlarda hiçbir zaman aralığında AZİTRO'nun dokuya dağılımı etkilenmemiştir (Malizia ve ark., 2001).

Kronik enflamatuar periodontal hastalıklarda AZİTRO'nun doku konsantrasyonlarının ölçüldüğü başka bir çalışmada ise 32 hasta 500 mg AZİTRO günde tek doz olarak kullanmış ve plazma, tükürük, sağlıklı gingiva ve patolojik periodontal dokulardan alınan örnekler incelenmiştir. Örnekler cerrahi operasyon esnasında alınmış ve bu operasyonlarda son dozu takip eden 0.5 gün, 2.5 gün, 4.5 gün, ve 6.5 gün sonrasında alınmıştır. *Micrococcus luteus* NCTC 8440 indikatör organizma olarak kullanılan

mikrobiyolojik değerlendirmede en yüksek konsantrasyonlara son dozu takip eden 12 saat sonrasında ulaşılmıştır. Plazma, tükürük, sağlıklı dişeti ve patolojik dokulardaki konsantrasyon değerleri sırası ile, 0.37 ± 0.05 mg/l, 2.12 ± 0.30 mg/l, 6.30 ± 0.68 mg/l, 11.60 ± 1.5 mg/l olarak tespit edilmiştir (Blandizzi ve ark., 1999).

Patolojik dokularda AZİTRO kullanımını takiben yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve bu değerin kronik enflamatuvar periodontal rahatsızlıklarda etkin olan çoğu patojenin MİK değerlerinin çok üstünde olması çalışmada tespit edilen önemli bulgulardan birisidir. Yapılan her ölçüm zamanında AZİTRO konsantrasyonu sağlıklı periodontal dokulardan daha yüksek patolojik dokularda konsantrasyon miktarı tespit edilmiştir (Blandizzi ve ark., 1999).

İngiltere ve Galler'de yapılan ve periodontal tedavi esnasında antibiyotik kullanma sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 800 diş hekimi incelenmiştir. İngiltere devlet hastanesinde çalışan 400 diş hekimi ve 400 özel diş hekimi olan İngiliz periodontoloji topluluğu yesi çalışmaya katılmıştır. Çalışmada dikkate değer bilgi tedavi edilmemiş erişkin periodontitis hastalarına reçete edilen sistemik antibiyotik oranı periodontoloji topluluğu yesi diş hekimlerinde %7,4 iken devlet hastanesinde çalışan diş hekimlerinde oran %18,4 olarak belirlenmiştir. Çalışmada dikkate değer diğer bilgi ise kadran başına 45 dakika uygulama yapan kişilerin yüzdesinin periodontoloji topluluğu yesi bireylerden (%33), devlet hastanesindeki bireylere (%3.79) oranının yaklaşık on katı gibi rakamlarda olması ve periodontoloji topluluğu üyelerinin çok daha yüksek oranlarda makale takip etmesidir (Choudhury ve ark., 2001).

Brezilya'da yapılan periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotik kullanım sıklığı ve antibiyotik tercihlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 225 uzman diş hekiminin anketleri değerlendirilmiştir. Halk sağlığı uzmanı %2.3 Pedodonti Uzmanı %3.8, Tedavi Uzmanı %6.1, ene Cerrahisi Uzmanı %9.9, Endodonti Uzmanı %12.4, Ortodonti Uzmanı %12.4, Periodontoloji Uzmanı %14.6, Protez Uzmanı %15.3 ve İmplantoloji Uzmanı %23.2 olarak branşlara göre dağılım bulunmaktadır. Diş hekimlerinin sadece %6'sı periodontal tedavilerde antibiyotik kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Yapılan ankette antibiyotik kullanımını periodontal apselerde %80,

agresif periodontitiste %62, nekrotizan hastalıklarda ise %45 olarak tespit etmişlerdir. Bu oran KP tedavisinde ise %20 olarak tespit edilmiştir. Antibiyotiğin kök yüzeyi düzleştirilmesi esnasında hangi dönemde reçete edildiğine bakıldığında ise diş hekimlerinin %60'ı mekanik tedaviden önce başlayarak antibiyotik kullanılmadığı dönemde mekanik tedaviyi bitirmişlerdir. %22'si mekanik tedaviden önce ve %18'i ise mekanik tedavi bitiminde antibiyotik reçete etmeyi uygun bulmaktadır. Seçilen antibiyotikler değerlendirildiğinde ise AMOK %81 oranı ile en yüksek, METRO %57, AZİTRO %40, Klindamisin %34, TET ise %17'lerde tercih edilmiştir (Monteiro ve ark., 2013).

Biyofilmin organizasyonunun bozulması ile antibiyotik kullanılması gerektiğini belirten ve en iyi KAS kazancı ve en çok SCD'de azalmanın mekanik tedaviyi kapsayacak şekilde öncesinde antibiyotik reçete edilip antibiyotik kullanımı süresi içerisinde bitirilen mekanik tedavi ile elde edilebildiğini belirtilmiştir (Monteiro ve ark., 2013).

Agresif periodontitis hastalarında yapılan bir çalışmada 12 aylık mikrobiyolojik bulgular takip edilmiştir. 24 Agresif Periodontitis hastasında 15 gün supragingival temizlik programına alınmış ve sonrasında randomize olarak Plasebo-SRP ve AZİTRO-SRP olarak 2 gruba ayrılarak tedavi edilmişlerdir. Başlangıç, subgingival temizlik bitimi olan 15.gün, 3 ay 6 ay ve 12 ay subgingival örnekler steril paperpointler ile toplanmış ve sonrasında checkerboard DNA-DNA hibridizasyon metodu ile incelenmişlerdir. 12 aylık takip sonucunda her iki grupta da birçok bakteri topluluğunda azalma olmuş ancak bilinen önemli periodontopatojen miktarlarında azalma olmamıştır. Agresif periodontitis hastalarında ilave AZİTRO kullanımının plaseboya kıyasla küçük miktarda ilave etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Haas ve ark., 2012).

Tedavi esnasında antibiyotiklere dirençli bakteri bulunması birçok komplikasyonda beraberinde getirebilmektedir. Yapılan bir çalışmada periodontal tedavide kullanılan AZİTRO'ya karşı gelişen dirençli türler incelenmiştir. Antibiyotik direnci uygulamadan 2 hafta sonrasında artmıştır. Bu durum 6 ay boyunca devam etmiş ancak 12 ay sonrasında periodontal tedaviye başlamadan önce tespit edilen dirençli mikroorganizma seviyesine gerilemiştir (Muniz ve ark., 2013).

Antibiyotikler sistemik ya da lokal olarak uygulanabilmektedir. Sistemik antibiyotikler periodontal dokulara ve cep içine serum ile penetre olurlar. Bu şekilde kök yüzeyi düzleştirmesi ile veya lokal antibiyotikler ile ulaşılamayan bölgelere ulaşabilirler. Aynı zamanda tekrar enfeksiyon odağı olabilen dil yüzeyindeki bakteri odakları gibi diğer koloni odaklarını da baskılayarak ikincil kronik enfeksiyonların oluşmasını engellerler (Pejčić ve ark., 2010).

Periodontitisin ilerlemesinde antibiyotiğin değerlendirildiği birçok çalışmada, sistemik uygulanan antibiyotiklerin daha çok ataşman kazancı ile cep derinliklerinin azaltılmasında, sadece antibiyotik ya da antibiyotikle beraber kök yüzeyi düzleştirmesi ya da antibiyotik, kök yüzeyi düzleştirmesi ve periodontal cerrahi ile beraber, daha etkili olduğu gösterilmiştir (Pejčić ve ark., 2010).

Antibiyotiklerin kullanılması ile beraber bazı antibiyotiklerin antimikrobiyal etkisi dışında konak modülasyonu etkisinde olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Düşük doz DOKSİ bu konuda literatürde en çok çalışma yapılmış ajanlardan birisidir. Son yıllarda AZİTRO'da konak modülasyonunda etkisinin olabileceği düşünülmüş hatta düşük doz AZİTRO denemelerine başlanmıştır (Hirsch ve ark., 2012) (Mencarelli ve ark., 2011).

Sağlıklı bireylerde yapılan ve AZİTRO, DOS hacmine ve içeriği açısından değerlendirilen bir çalışmada AZİTRO verilmeden öncesi 0. gün verildikten sonrada 2, 4, 7 ve 14. günlerde DOS toplanmış ve Plak Index (PI) ve Gingival Index (GI) alınmış ve DOS hacmi hesaplanmıştır. Ayrıca IL-1B, IL-8, TNF α ve VEGF seviyeleri incelenmiştir. Tüm medyatörlerin en düşük değeri 4. gün olmuş ve 7. günden 14. güne doğru gittikçe artış göstermiştir. Yapılan bu çalışma ile AZİTRO'nun antienflamatuar özelliğinin olduğunu ispatlamışlardır (Ho ve ark., 2010).

Hastalardan alınan ve periodontal durumun tahmin edilebilmesi için toplanılan örneklerden elde edilen enzim bilgileri hastalığın ilerlemesi ile ilgili bilgi verebilmektedir. Bu enzimlerin periodontitiste ve gingivitiste de gözükmelerinden dolayı sadece sağlıklı ve hasta ya da yıkım döneminde veya değildir olarak ayırım yapılabilmesi

içim sorun teşkil etmektedir. DOS'daki çoğu enzim bölgeye enflamatuar hücrelerden geldiği düşünülürse enflame ancak yıkımın devam etmediği bölgeler ile enflame ancak yıkımın devam ettiği bölgeler arasındaki fark anlam teşkil etmemektedir. Enzimlerin hastalığın durumu ile ilgili kesin bilgi vermesi yanlış pozitif cevap verebilmeleri sebebi ile mümkün olmamaktadır (Armitage 2004).

Ancak literatürde hastalıklı ve sağlıklı bireylerin tedavi öncesi ve sonrasının incelendiği bir çok çalışma bulunmaktadır (Soell ve ark., 2002, Tuter ve ark., 2002, Smith ve ark., 2004, Pozo ve ark., 2005, Tuter ve ark., 2005, Maeso ve ark., 2007, Alfant ve ark., 2008, Goncalves ve ark., 2008, Rai ve ark., 2008, Charles ve ark., 2014).

Alfant ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada MMP-1, 2, 3, 8, 9, 12 ve 13 DOS seviyelerini agresif periodontitis, KP ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. MMP seviyelerini agresif periodontitis hastalarında KP ve sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. MMP-8 seviyelerinin en çok agresif periodontitis hastalarında bulunduğunu ve aynı hastada hastalıklı bölgede daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Sondlanabilir cep derinliği ile MMP aktivitesi arasında pozitif korelasyon bulamamışlardır (Alfant ve ark., 2008).

Çalışmalarında ve diğer çalışmalarda da periodontal hastalığın şiddeti arttıkça MMP seviyelerinde de artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu artıştan dolayı mı hastalık şiddetleniyor ya da hastalık şiddetlendiği için mi MMP seviyeleri artıyor bilgisinin açık olmadığını belirtmişlerdir. MMP-3, 9 ve 12 seviyelerinin sıg cep ortalaması olan agresif periodontitis hastalarında, bunların kardeşlerinde, normal sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgi eşliğinde bu MMP'lerin kemik rezorbsiyonunda önemli etkilerinin olabileceğini düşünmüşlerdir. MMP-9 ve 12'nin osteoklastlar tarafından yüksek miktarlarda sentezlenebildiği gösterilmiş ve osteoklastların migrasyonunda ve osteoklastik kemik yıkımında önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir (Alfant ve ark., 2008).

MMP'ler hem aktif hem latent formda olabildiklerini, aktif formlarının ilerleyen periodontal hastalıklarda daha çok olduğunu ve latent olanların ise daha çok gingival enflamasyonla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Alfant ve ark 2008).

Charles ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları derlemede MMP'lerin periodontitisteki etkinliği değerlendirilmiştir. Yaptıkları literatür taramasında;

Soel ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları, 11 ileri periodontitis hastası ve 5 sağlıklı kontrol grubu bireyde DOS, MMP-1, 2, 3, 9 ve Timp-1, 2 değerlerini incelemiş ve sonuç olarak periodontal hastalıktan etkilenmiş dokularda yaptıkları incelemede MMP-1, 2, 3, 9 miktarlarında artış ve Timp-1, 2'de azalma gözlemlemişlerdir (Soell ve ark., 2002, Charles ve ark., 2014).

Tüter ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları 10 KP ve 10 sağlıklı hastada DOS, MMP-1 ve Timp-1 seviyelerini faz 1 tedavi öncesi ve sonrasında analiz etmiş ve DOS, MMP-1 seviyesinde düşüş ve Timp-1 seviyesinde artış belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada MMP-1/Timp-1 oranı KP hastalarında tedavi sonrasında sağlıklı bireylerde bulunan orana kadar gerilemiştir (Tuter ve ark., 2002, Charles ve ark., 2014). Bu çalışmanın önemi KP hastalarında MMP-1/Timp-1 oranının tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Smith ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları ileri periodontitis hastalarından aldıkları biyopsilerde MMP-9 miktarlarını sağlıklı bireylerden alınan biyopsiler ile karşılaştırdıklarında enflame birleşim epiteli ve cep epitelinde MMP-9 miktarlarının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Smith ve ark., 2004, Charles ve ark., 2014). Bu çalışmanın önemi enflame alanlarda MMP-9 oranının incelenmiş olmasıdır.

Tüter ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında ise 20 KP hastası ile 20 periodontal sağlıklı bireyden alınan DOS, MMP-3 ve Timp-1 miktarları faz 1 öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. MMP-3 seviyesinde tedavi sonrasında düşüş ve Timp-1 seviyesinde ise artış gözlenmiştir (Tuter ve ark., 2005, Charles ve ark., 2014). Bu

çalışmanın önemi KP hastalarında MMP-3/Timp-1 oranının tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Pozo ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları çalışmada ise 13 KP'li hasta dahil edilmiş ve toplam 60 bölgede tedavi başlangıcında 3 ve 6. aylarda DOS, MMP-8, 9 ve Timp-1, 2 seviyeleri incelenmiştir. MMP-8 seviyesinde düşüş ve Timp-1 ve 2'de artış gözlemlenmiştir (Pozo ve ark., 2005, Charles ve ark., 2014).

Maeso ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında 16 sağlıklı birey, 18 gingivitis, 25 periodontitis hastasında DOS, MMP-2, MMP-9 ve Timp-1 değerlerine tedavi öncesi ve 1 ay sonrası incelemişler ve yüksek miktarda MMP-2 ve 9, düşük miktarda Timp-1 seviyesi başlangıçta tespit etmişler ve tedavi sonrasında MMP seviyelerinde düşüş, Timp seviyesinde artış bildirmişlerdir (Maeso ve ark., 2007, Charles ve ark., 2014). Bu çalışmanın önemi MMP ve timp-1 seviyelerini 1 aylık süre içerisinde tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelemiş olmalarıdır.

Rai ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada tükürük MMP-8 seviyesi, DOS, MMP-2 ve 9 seviyelerine 15 sağlıklı ve 18 gingivitis, 20 periodontitis hastalarında değerlendirmişler ve tükürük MMP-8 seviyesi ve DOS, MMP-2, 9 seviyelerini periodontitis hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (Rai ve ark., 2008, Charles ve ark., 2014).

Goncalves ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları 8 sağlıklı, 8 KP'li hastada yaptıkları çalışmada tükürük MMP-2 ve MMP-9 seviyelerini değerlendirmişler ve anlamlı bir fark bulamamışlardır. Tükürük MMP-2 ve 9 seviyelerinin periodontitis tanısında biyomarker olamayacağını düşünmüşlerdir (Goncalves ve ark., 2008, Charles ve ark., 2014).

Sonuç olarak MMP'ler birçok biyolojik ve patolojik süreçte etkilidirler ve ECM komponentleri ve bazal membran harabiyeti periodontitisin ilerlemesinde anahtar mekanizma olması sebebi ile önemli olduğunu belirtmişlerdir (Charles ve ark., 2014).

SCD>4mm olan 10 KP hastası ve periodontal olarak sağlıklı 10 hasta DOS, MMP-1 ve Timp-1 seviyeleri incelenmiştir. MMP ve Timp analizi ELISA ile yapılmış ve Timp değeri başlangıç tedavi öncesi KP grubunda kontrol grubundan daha az bulunmuştur. MMP-1 seviyesi tedavi öncesinde kontrol grubundan ve tedavi sonrası değerinden büyük bulunmuştur. MMP-1/Timp-1 oranı tedavi öncesinde kontrol grubundan daha büyük bulunmuştur. Tedavi sonrasında azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MMP-1/Timp-1 oranı tedavi sonrasında kontrol grubuna çok yaklaşmıştır (Tuter ve ark., 2002). Bu çalışmanın önemi KP hastalarında MMP-1/Timp-1 oranının tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Faz 1 periodontal tedavinin MMP-1 ve Timp-1 seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarına 30 KP hastası ve 30 sağlıklı hasta dahil edilmiştir. CAL \geq 5mm periodontitis hastalarının dahil edildiği çalışmalarında MMP-1 ve Timp-1 değerlerine ELISA ile ulaşılmıştır. Tüm hastaların klinik parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir. MMP-1 seviyeleri periodontitis hastalarında kontrol grubundan tedavi öncesinde anlamlı şekilde daha büyük çıkmıştır. Tedavi sonrasında kontrol grubu ile MMP-1 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Timp-1 seviyesi periodontitis hastalarında tedavi öncesinde kontrol grubundan anlamlı şekilde daha az bulunmuştur. Tedavi sonrasında kontrol grubundan daha az seviyelerde bulunmuştur. Periodontitisin şiddeti ile MMP-1 seviyesi arasında istatistiksel anlamlı oran bulmuşlar ve SRP'den sonra MMP-1 konsantrasyonlarında azalma ve Timp-1 oranında istatistiksel olarak artma olduğunu bildirmişlerdir (Ghodpage ve ark., 2014). Bu çalışmanın önemi periodontitis hastalarında MMP-1/Timp-1 oranının tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Goncalves ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları MMP-1, 2, 9, 13 ve Timp-1, 2 gen ekspresyonlarının 10 Gingivitis, 10 KP, 8 Generalize Agresif Periodontitis ve 10 Periodontal Sağlıklı hastalardan alınan gingival biyopsilerden elde edilen total mRNA miktarlarının RT-PCR metodu ile değerlendirildiği çalışmalarında ayrıca Agaroz Jel ve Optik Densitometri ile incelenmiş ve MMP-2 ve MMP-9'un protein seviyesinde post transkripsiyonel değerlendirilmesi jelatin zimografisi ile incelenmiştir (Goncalves ve ark., 2008).

Sonuç olarak MMP ve Timp encode eden genlerin frekansı ve seviyeleri arasında bir farklılık gözlemlenmemiştir. Enflame diş etinde MMP-2 ve MMP-9 jelatinaz aktivitesinde istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen artış gözlenmiştir. Ancak Zimogram ve Western Blot çalışmalarında KP hastalarında MMP-2 varlığı gösterilememiştir. mRNA ekspresyonu MMP-2 için Gingivitis tablosunda %40 ve Kontrol grubunda %30 oranında varlığı gösterilmiştir. MMP-1 mRNA ekspresyonu hastalıklı örneklerde %50 oranında ve sağlıklı dokularda %30 oranında tespit edilmiştir. MMP-9 mRNA ekspresyonu ise hastalıklı dokularda çok yüksek oranda bulunmuştur. Agresif Periodontitis hastalarında %50 ve KP hastalarında %40 oranında tespit edilmiştir. MMP-9 mRNA Gingivitis için %10 Kontrol örneklerinde ise %20 oranında tespit edilmiştir. Timp-1 mRNA'sı ise %40 oranında Kontrol ve KP hastalarında ve % 60 oranında agresif periodontitis ve gingivitis tablosunda gözlenmiştir (Goncalves ve ark 2008).

Hiçbir transkript için hiçbir grupta istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Goncalves ve ark 2008).

MMP-1, 13 ve Timp-2 hastalıklı bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla yüksek bulunmuştur. MMP-9 ekspresyonu gingivitis tablosunda az miktarda bulunmuştur ve bu tabloda MMP-2 tespit edilebilen miktarın altında olarak gösterilmiştir. Timp-1 ekspresyonu ise agresif periodontitis hastalarında diğer gruplardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak MMP ve Timp değerlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Yaptıkları western blotting uygulamasında MMP gen ekspresyonları ile protein ekspresyonlarının paralel olduğunu ve yukarıda verilen bilgilere paralel olduğunu göstermişlerdir (Goncalves ve ark 2008). Bu çalışmanın önemi MMP gen ekspresyonlarının incelenmiş olması ile ve bunların protein ekspresyonları ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Yapılan bir çalışmada 16 ileri KP hastasından alınan gingival biyopsiler ile 14 periodontal olarak sağlıklı bireylerden alınan gingival biyopsiler incelenmiştir. Toplam mRNA ekstrakte edilmiş ve MMP-1, 3, 9, 13 ve Timp-1, 2, 3 ve 4 seviyeleri RT-PCR tekniği ile incelenmiştir (Kubota ve ark., 2008).

Periodontitis hastalarından alınan örneklerde yüksek miktarda MMP-1 ve Timp-4 ekspresyon miktarı bulunmuştur. MMP-3, 9 ve Timp-1 seviyeleri de yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemiştir. Timp-2 ve 3 miktarları periodontitis ve sağlıklı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Kubota ve ark., 2008). Bu çalışmanın önemi MMP ve Timp mRNA ekspresyonu açısından değerlendirilmiş olması ve anlamlı fark bulunamamış olmasıdır.

Yapılan bir çalışmada MMP-1, 2, 3, 7, 9, 13 ve Timp-1, 2 seviyelerinin hücre kültürü ortamında miktarlarının araştırılması ve bu enzimlerin gingival kollajen demetleri üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (Ejeil ve ark., 2003).

6 sağlıklı kontrol hastası grup 1, 17 hafif gingival enflamasyonlu hasta grup 2, 10 orta gingival enflamasyonlu hasta grup 3, 9 şiddetli gingival enflamasyonu bulunan hasta grup 4 olarak adlandırılmıştır. Bu hastalardan alınan biyopsiler 3 gün organ kültüründe bekletilmiş ve MMP ve Timp değerleri zimogram, dot blotting ve western blotting teknikleri ile değerlendirilmiştir. Parafin diş eti kesileri *sirius kırmızısı F3Ba* ile kollajen görüntülenmesi için boyanmıştır. Alan eksilmesi %AA otomatik görüntü analiz yazılımı ile karşılaştırılmıştır (Ejeil ve ark., 2003).

Polarize ışık altında incelenen dokularda kollajen demetleri parçalandıkça siyah alan artmaktadır. Bu şekilde yapılan analizde grup 1'den grup 4'e doğru anlamlı şekilde kollajen demetlerinde azalma tespit etmişlerdir. Grup 1'de olan %53 oranında kollajen demetleri grup 4'te % 35'e düşmüştür. Bu verilere ters orantılı olarak MMP-1, 9, 13 artışını dot blotting ile tespit etmişler ve aktif MMP-2 ve hem aktif hem pro form MMP-9 miktarını zimogramlarla tespit etmişlerdir. Kollajen demet miktarı arttıkça incelenen MMP miktarlarında artış gözlenmiştir. Gingival indeks skorlarına göre gruplandırılmış çalışmalarında periodontitis ilerlemesinde MMP-1, 2, 9 ve 13'ün etkili olduğunu savunmuşlardır (Ejeil ve ark., 2003). Bu çalışmanın önemi gingival indeks skorlarına göre alınan biyopsilerde MMP aktivitesinin Kollajen degradasyonu ile değerlendirilmiş olmasıdır. Biyopsilerde zimogram yapılarak MMP miktarları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Yapılan bir çalışmada 55 kişi değerlendirilmiş, sağlıklı grup ve KP hastaları olarak 2 grup oluşturulmuştur. KP hastaları için başlangıç klinik parametreleri ile 6 hafta sonrası klinik parametreleri ve DOS örnekleri alınmıştır. DOS örneklerinden MMP-3 ve MMP-13 değerleri karşılaştırılmıştır. MMP seviyeleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Çalışmalarında sonuç olarak MMP-3 ve MMP-13 miktarları arasında klinik parametrelere paralel pozitif korrelasyon bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde ve tedavi görmüş bireylerde düşük miktarda MMP-3 ve MMP-13 miktarları belirlenmiştir (Pawar ve Mehta 2015). Bu çalışmanın önemi 1.5 aylık takip içerisinde klinik parametreler ile mmp seviyelerini karşılaştırmış olmalarıdır.

Yutaka Ogata ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları hücre kültürü çalışmalarında ht1080 hücre serisi kullanmışlar ve MMP-3'ün MMP-9 aktivitesinde etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada MMP-3 ile pro MMP-9 aynı hücre kültürü ortamına ilave edilmiş ve MMP-9 aktivitesinin ölçümü için ortama *c-asetile edilmiş jelatin* ilave etmişler ve 2 saat 37 derecede inkübe etmişlerdir. MMP-3'ün jelatinaz aktivitesini ayrıca ölçmüşler ve %0.1 den daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Pro MMP-9 /MMP-3 oranı 1/0.1 ve 1/0.2 olarak iki farklı molaritede hazırlanmış ve 4 saatlik takiplerinde MMP-3 konsantrasyonu 2 katı olan hücre kültüründe aktivite 2 kat daha çok olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın önemi MMP-3 ün MMP-9 aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir (Ogata ve ark., 1992).

Gülay Tüter ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada KP hastalarında DOS, MMP-3 seviyesi ve Timp-1 seviyesi incelenmiştir. Yaptıkları çalışmada Pİ, Gİ, DOS, MMP-3 miktarı ve KAS değerlendirilmiştir. Çalışmalarına 20 KP hastası ve 20 periodontal sağlıklı hasta dahil edilmiştir. Sonuçlar ELISA testi ile alınmıştır. Faz 1 tedavi KP hastalarına uygulanmış ve tedavi öncesi ve sonrası klinik veriler ve DOS örnekleri alınmıştır. MMP-3 seviyeleri KP hastaları başlangıcında sağlıklı gruptan daha yüksek bulunmuştur. Faz 1 tedavi sonrasında KP hastalarındaki miktar anlamlı derecede düşmüştür (Tüter ve ark., 2005).

Timp-1 seviyesini ise hem kontrol hem tedavi sonrasına göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucu olarak KP hastalarında faz 1 tedavi

sonrasında MMP-3 seviyesinde düşüş ve Timp-1 seviyesinde ise artış tespit etmişlerdir (Tuter ve ark., 2005). Bu çalışmanın önemi KP hastalarında MMP-3/Timp-1 oranının tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

N. Ravindra Reddy ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında KP hastalarında ve sağlıklı bireylerde MMP-3 miktarlarını ölçmüşlerdir. Çalışmalarına 10 sağlıklı birey kontrol grubunu grup 1, 20 KP hastasını grup 2 ve bu hastaların tedavi sonrası ölçümlerini ise grup 3 olarak tanımlamışlardır. DOS ölçümlerini ELISA ile değerlendirmişlerdir (Reddy ve ark., 2012).

Sonuç olarak MMP-3 tüm gruplarda tespit etmişler ancak en çok KP hastalarının tedavi öncesi grubu olan grup 2’de tespit etmişlerdir (7.490 ng/ml). En düşük miktar ise grup 1 olan sağlıklı grup (0.344 ng/ml) olarak belirlemişlerdir. Tedavi sonrası grup olan grup 3’te ise (2.129 ng/ml) olarak belirlemişlerdir. Bu sonuçlara göre periodontal hastalığın ilerlemesi ile MMP-3 seviyelerinde pozitif korelasyon bulmuşlardır (Reddy ve ark., 2012).

MMP-3’ün pro MMP-1, 8, 9 üzerinde aktivasyon etkisi olduğunu belirten araştırmacılar bağ dokusu yıkımında MMP-3 miktarının önemli olduğunu ve periodontal yıkım aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli biyomarker olabileceğini belirtmişlerdir (Reddy ve ark., 2012). Bu çalışmanın önemi KP hastalarında MMP-3 miktarını tedavi öncesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır.

Alpagot ve arkadaşlarının 40 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada 6 ay boyunca her hastadan 2 periodontitis bölgesinden ve 2 de hastalıktan etkilenmemiş periodontal sağlıklı bölgeden DOS örnekleri almışlar ve bununla birlikte Pİ, Gİ, Kİ ölçümleri almışlardır. Çalışmalarında toplam 80 sağlıklı bölge ve 80 hastalıklı bölgeyi, başlangıç, 3.ay ve 6. aylarda incelemişlerdir. Sağlıklı bölgelerde 2 mm ataşman kaybı ve 3 mm’den az sondlanabilir cep derinliği olması ile birlikte Gİ sıfır olması şartı aramışlar, periodontitis bölgelerinde ise Gİ 1’den büyük ve sondlanabilir cep derinliği 5’ten büyük olması ile birlikte klinik araşman kaybı da 3 mm’den çok olması şartı aramışlardır. Yıkımın devam

etmesinin belirtisi olarak ise 6 aylık takip esnasında 2 mm ve daha fazla ataşman kaybı başlangıç seviyesi üzerine eklenmesi olarak tanımlamışlardır (Alpagot ve ark., 2001).

Çalışma süresinde 6 aydan önce 2 mm'den fazla ataşman kaybı olan bireyler çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonunda toplam 8 hasta ve 9 periodontitis bölgesi değerlendirilmiştir. Çalışmalarına sigara içen bireyler de dahil edilmiş ve birim olarak yılda içilen paket sayısı alınmıştır. Buna göre sigara içmeyen, yılda 0-5 paket içen hafif içiciler, 5-15 paket içen orta düzey içiciler ve 15 paketten fazla içen ağır içiciler olarak sınıflandırmışlardır. Devam eden periodontitis hastalarında yaş ile birlikte KAS seviyesi arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Yaş arttıkça KAS artmıştır. Yaptıkları çalışmanın istatistiksel analizinde sondlanabilir cep derinliği artışı, MMP-3 seviyesi, sigara miktarı ve Timp-1 seviyelerinde anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. (Alpagot ve ark., 2001).

MMP-3, Timp-1, sigara ve yaş periodontitis bölgelerinde ataşman kaybı için prognostik faktörlerdir (Alpagot ve ark., 2001). Bu çalışmanın önemi MMP-3 miktarının sigara ve yaş ile olan etkileşiminin incelenmiş olmasıdır.

Balwant ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında gingivitis periodontitis ve sağlıklı hastalarda MMP-2, MMP-8 ve MMP-9 seviyelerini incelemişlerdir. MMP-2 ve MMP-9 miktarlarını DOS'dan MMP-8 miktarını ise tükürükten takip etmişler ve değerlerini ELISA ile tespit etmişlerdir. Sağlıklı hasta grubunda 15, gingivitis 18 ve periodontitiste ise 20 kişiden oluşan çalışmalarında tükürük MMP-8 ve DOS, MMP-9 seviyeleri periodontitis hastalarında gingivitis ve sağlıklı hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer yandan DOS, MMP-2 seviyesini ise periodontitis hasta grubunda diğer gruplardan daha düşük tespit etmişlerdir. MMP-2, MMP-8 ve MMP-9 Seviyeleri sondlanabilir cep derinliği ve sondlamada kanama ile ilişkili tespit edilmiştir (Rai ve ark., 2008).

Araştırmacılar sağlıklı periodontal dokularda MMP-2 seviyesinin yüksek ve enflame periodontal dokularda ise MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, ve MMP-9 seviyelerinin yüksek bulunduğunu yaptıkları literatür taramasında tespit ettiklerini KP hastalarında Timp-1 seviyesinin düşük olması ile MMP seviyelerindeki artış ile inhibe

etmede yetersiz kaldıklarını belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada gingivitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerde MMP-2 ve MMP-9 seviyesi ile MMP-8 seviyelerini karşılaştırmışlardır. Literatür ile örtüşecek şekilde MMP-2 seviyesini sağlıklı ve gingivitis hastalarında periodontitis hastalarından yüksek bulmuşlar ve bunun tersi MMP-9 seviyesini ise periodontitis hastalarında diğer gruplardan daha yüksek bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada periodontitis hastalarında MMP-9 seviyesini (56.42 ± 22.32 pg/ul) olarak bulmuşlardır (Rai ve ark., 2008). Bu çalışmanın önemi kronik periodontitis hastalarında MMP-9 miktarlarının karşılaştırmalı olarak incelenmiş olması ve timp-1 seviyelerinin belirlenmiş olmasıdır.

Smith ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında periodontal hastalıkların şiddetinin artması ile birleşim epitelinin apikale migrasyonu olduğunu ve koroner sharpey liflerinin yok olduğunu bildirmişler ve migrasyon yapan epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde MMP-9 bulunduğunun tespit edildiğini belirtmişlerdir. Bu bilgiler eşliğinde periodontitis hastalarından aldıkları gingival biyopsiler ile sağlıklı gingival dokulardan alınan gingival epitel dokularını bağ dokusundan ayırarak indirekt immünflorasan tekniği ve jelatin zimogramlarda incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda enflame diş etinin birleşim epitelinde ve cep epitelinde MMP-9 seviyesi yüksek bulunmuştur (Smith ve ark., 2004).

Yaptıkları çalışmada cep derinliği 5 mm'den büyük olan ve periodontal tedaviyi takip eden dönemde çekilmesi planlanan dişlerden biyopsi alınmış ve bulunan yüksek miktarlardaki pro-MMP-9 miktarlarının periodontal yıkımın aktif döneminde gingival epitelyal hücrelerin etkin rolünün olabileceğini bildirmişlerdir (Smith ve ark., 2004).

Periodontal yıkımın aktif ve pasif dönemlerinin olduğunu ve bunun regülasyonunun gen ekspresyonu ile proenzim aktivasyonu ya da spesifik inhibitörlerce düzenlendiğini bildirmişlerdir (Smith ve ark., 2004).

Çalışmalarında aldıkları gingival biyopsilerin ne kadarının aktif periodontal lezyon olduğunu bilmediklerini ve yaptıkları çalışmanın eksikliği olarak buldukları

proMMP-9'un ne kadarının aktif periodontal yıkımın olduğu bölgelerdeki miktarı gösterdiğini tespit edememiş olmaları olarak göstermişlerdir (Smith ve ark., 2004).

Periodontal yıkımın devam ettiği bölgelerde birleşim epitelinin apikale migrasyonunda gingival keratinositlerin bazal membrandan ayrılmaları ve epitelyal hücrelerin aktif hareketinin matriks moleküllerine invaze olabilmelerine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu hareketlerde MMP lerin etkili olduğunu ve yara iyileşmesinde MMP-9'un epitelyal hücre migrasyonunda ve enflamasyon döneminde negatif kontrol etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Smith ve ark., 2004).

Bu çalışmanın önemi DOS'dan elde edilen MMP-9 miktarının epitel hücrelerinin apikale migrasyon yapma doğrultusunda sentezlenmiş olabileceğini göstermiş olmasıdır.

Soell ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada 5 sağlıklı hasta ve 16 periodontitis hastasından alınan DOS örneklerinde ve dişeti biyopsilerinden elde edilen ekstraktlardan MMP-1, 2, 3, 9 miktarları incelenmiştir. Aynı zamanda Timp-1 ve 2 miktarlarının incelendiği çalışmalarında zimogramlar ile de aktif MMP ve pasif MMP ayırımını da yapmışlardır. MMP ve Timp değerlerini ELISA yöntemi ile tayin etmişlerdir. MMP-2 ve 9 için Zimogramlar ve MMP-1 ve 3 için ise Western Blotting tekniği kullanmışlardır (Soell ve ark., 2002).

Periodontitis hastalarında cep derinliği 4 mm üstünde olan bölgelerde flap cerrahisi planlanacak olan bireylerden örnek alınmış ve sağlıklı gruptan ise 20 yaş dişleri çekimi planlanan hastalardan alınan doku örnekleri incelenmiştir (Soell ve ark., 2002).

Çalışmalarının sonucunda doku ekstraktlarında MMP-1 seviyesi sağlıklı dokulara oranı % 450 oranında daha çok, MMP-2 %200 oranında MMP-3 %500 ve MMP-9 %600 oranında daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Soell ve ark., 2002).

DOS miktarları ise MMP-3 için %1900 gibi seviyede fark bulmuşlardır. MMP-1 %300, MMP-2 %250, MMP-9 için ise %400 oranında daha fazla olduğunu tespit

etmişlerdir. DOS ve doku ekstraktları birbirleri ile orantılı olarak periodontitis hastalarında daha yüksek bulunmuş sadece MMP-3 seviyesi DOS örneklerinde anlamlı derecede daha çok olduğu tespit edilmiştir (Soell ve ark., 2002).

Timp-1 seviyeleri ise hem DOS (%79) ve hem doku ekstraktlarında (%83) sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Timp-2 seviyelerinde doku ekstraktlarında (%80) ve DOS'da (%96) anlamlı derecede düşüş tespit etmişlerdir (Soell ve ark., 2002).

MMP aktivitelerinin değerlendirildiği deneylerinde ise spesifik biotinile edilen substratlar ile yapılan deneylerinde doku ekstraktlarında sağlıklı ve periodontitis hastaları değerlendirilmiştir. MMP-2 ve MMP-9 aktivitesi jelatin degradasyonu ile değerlendirilmiş ve sağlıklı gruba göre %193 oranında daha yüksek bulunmuştur. MMP-3 aktivitesi kazein degradasyonu ile ölçülmüş ve %500 oranında daha çok, MMP-1 aktivitesi ise Kolajen tip 1 degradasyonu ile ölçülmüş ve %218 oranında daha yüksek olarak periodontitisten etkilenen bölgelerde tespit etmişlerdir (Soell ve ark., 2002).

DOS örneklerinden elde ettikleri veriler ise MMP-1 %146 oranında daha fazla, MMP-3 %500, MMP-2 ve MMP-9 beraber olarak %207 oranında daha fazla periodontitisten etkilenen bölgelerde tespit etmişlerdir (Soell ve ark., 2002).

Aktif ve pasif formlarının değerlendirildiği Zimogram ve Western Blot verilerinden elde ettikleri sonuç ise aktif ve pasif MMP oranlarında sağlıklı ve hastalıklı dokulardan elde edilen ekstraktlarda ve DOS'da anlamlı fark bulamamışlardır. Aktif/pasif form MMP oranları DOS'da ve doku ekstraktlarında MMP-3 ve MMP-9 miktarlarını yüksek ve MMP-1 ve 2 oranlarını düşük bulmuşlardır (Soell ve ark., 2002).

MMP ve Timp seviyelerindeki dengesizlik sonucu doku yıkımını oluyor ya da dokuda hali hazırda bulunan proMMP'lerin aktif hale dönmesini periodontitisin doku yıkımından sorumlu olduğunu araştırdıkları çalışmalarında, aktif-pasif MMP oranlarında dokular arasında fark bulamamışlardır. MMP-1, 2, 3 ve 9 seviyelerinde periodontitis

hastalarında daha yüksek oranlarda tespit etmişlerdir. Timp seviyelerini de daha düşük bulmuşlardır. Bu bilgiler eşliğinde MMP Timp arasında dengesizlik sonucu doku yıkımı olduğunu, proMMP'lerin aktif MMP'lere dönüştüğü düşüncesinin geçersiz olduğunu savunmuşlardır (Soell ve ark., 2002).

Bu çalışmada ise MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 miktarlarını periodontitis hastalarında daha çok tespit etmelerinin yanında, bunların aktif pasif enzim oranlarının sağlıklı ve hastalıklı gruplarda aynı oranda olması, enzimlerin aktivitelerindeki artışın daha çok Timp seviyelerindeki düşüş ile bu enzimlerin inhibe edilemediğini, oluşan dengesizlik sonucu doku yıkımının olduğunu göstermişlerdir. (Soell ve ark., 2002). Bu çalışmanın önemi MMP-1-2-3-9 ve Timp-1-2 miktarlarını hem sağlıklı hem periodontitis hastalarında incelemiş olmaları ve sonuç olarak aktif pasif form MMP miktarlarında dokular arasında fark olmadığını ancak MMP/Timp oranlarının bozulması sonucu periodontitiste yıkım olduğunu tespit etmiş olmalarıdır.

2010 yılında yapılan bir çalışmada KP hastalarında MMP-8, MMP-9, Timp-1, Timp-2 ve MPO seviyelerini sağlıklı ve hastalıklı grup olarak başlangıç ve 3. ay verilerini karşılaştırmışlardır. MMP-8, MMP-9, Timp-1, Timp-2 değerlerini ELISA ile değerlendirmişler, MMP-9'un farklı molekül ağırlığındaki formlarını ise zimogramlar ile değerlendirmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010).

Çalışmalarına 15 sağlıklı ve 27 KP hastası dahil etmişlerdir. MMP-9'un farklı formları zimogramlarla belirlenmiş ve nötrofil kaynaklı proMMP-9 (92 kDa), homodimerik form olan proMMP-9 (180 kDa), insan-nötrofil lipokain-proMMP-9 (130 kDa) ve aktif MMP-9 (87 kDa) ve ilave olarak ikinci daha düşük molekül ağırlığı olan homodimerik form proMMP-9 (170 kDa) tespit edilmiştir. MMP-2 KP hastalarının çoğunluğunda tespit edilememiştir. MMP-9'un 130 kDa, 180 kDa ve 92 kDa'lık formlarında kontrol grubu ile KP grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Total MMP miktarının yaklaşık 5'te 1'ini oluşturan aktif MMP-9 formu olan 87 kDa formu ise KP hastalarının başlangıcında yüksek ve tedavi sonrası 3. ayda ise anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Marcaccini ve ark., 2010).

92 kDa MMP-9 formu hem kontrol grubunda hemde KP hastalarında tedavi önce ve sonrası fark olmamasının sebebi ise MMP-9'un bu formunun miktarının fazla olmasının yaptığı bir artifakt olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda hastalardan aldıkları DOS'lardan elde ettikleri ELISA yöntemi kullanılarak alınan total MMP-9 miktarının 2/3'ünün bu 92 kDa olan MMP-9 formu olduğunu bildirmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010).

Aktif MMP-9 formu olan 87 kDa MMP-9 ise KP hastalarının %66.7'sinde başlangıçta ve kontrol grubunda %23.5 olarak tespit edilmiştir. Tedavi bitiminde ise KP hastalarında %40'a düşmüş ve kontrol grubunda ise bu değer %7.7 olarak 3 ayın sonunda tespit edilmiştir (Marcaccini ve ark., 2010) .

Tedavi öncesinde KP hastalarında MMP-9 daha yüksek bulunmuş ve tedavi sonrasında her iki grupta da anlamlı derecede düşüş tespit edilmiştir (Marcaccini ve ark., 2010).

MMP-8, Timp-2 ve MPO seviyeleri aynı yönde, tedavi öncesinde yüksek seviyede ve tedavi sonrasında da anlamlı derecede düşüş gösteren tablo sergilemişler ve KP hastalarında kontrol grubuna göre her seviyede daha yüksek miktarlarda tespit edilmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010).

Daha önceden belirtildiği gibi total MMP-9 hem kontrol grubunda ve hem KP grubunda yüksek miktarlarda bulunmuştur. Tedavi sonrasında her iki grup total MMP-9 seviyesinde azalma gösterilmiştir. Ancak kontrol grubu olan gingivitis hastalarında ve KP hastalarında tespit edilen MMP-9 miktarının daha çok 92 kDa olan inaktif MMP-9 seviyesini temsil ettiği, total değerinin 2/3 miktarının 92 kDa olan form olduğunu zımogramlar ile tespit etmişlerdir. Periodontal dokuların harabiyetinde aktif formların öneminin olduğunu ve ELISA ile tespit edilen total MMP-9 miktarının anlamlı olamayabileceğini bildirmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010).

Ayrıca araştırmacılar kontrol hastalarında zimogramlarda keskin bantlar tespit etmişler, ancak KP hastalarında ise bulanık bantlar tespit etmişlerdir. Bulanık bantların yüksek miktarda glikolizasyona uğramış ürünlerde olduğunu bildirmişlerdir. Bu karakteristik durumu post translasyonel modifikasyon ile açıklamışlardır. Bu durum MMP-9'un KP'li hastalarda ve kontrol grubu olan gingivitisli hastalarda farklı kaynaklardan geldiğini, farklı hücre tiplerinin farklı glikolizasyon yapması ile açıklamışlardır. Kontrol grubunda yaptıkları çalışmada MMP-9'un daha çok PMNL'lerden geldiğini, KP hastalarında ise bir kısmının başka kaynaklardan geldiğini göstermişlerdir. MMP-9'un aynı zamanda doku fibroblastları ve makrofajlarca da üretilbildiğini bildirmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010).

Çalışmalarının sonucu olarak KP hastalarında kontrol grubu olan gingivitis hastalarına oranla daha yüksek miktarda MMP-8, Timp-2, MPO ve aktif 87 kDa MMP-9 DOS içerisinde bulmuşlar ve 3 ay sonunda bu markerlarda anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (Marcaccini ve ark., 2010). Bu çalışmanın önemi ise KP hastaların var olan total MMP-9 miktarını sağlıklı grup ile karşılaştırmışlar ve aktif MMP-9 formu olan 87 kDa MMP-9 miktarını KP hastalarının %66.7'sinde başlangıçta ve kontrol grubunda %23.5 olarak tespit etmişler ve tedavi bitiminde ise KP hastalarında %40'a, kontrol grubunda ise %7.7 düştüğünü tespit etmeleridir.

Fibroblastlar normal fonksiyon gören gingival ve periodontal ligament gibi dokularda bağ dokusunun turnoverından sorumludurlar. Tüm bağ dokusu komponentlerini degrade edebilme yetenekleri vardır. Tüm kollajen tiplerini, adezyon proteinlerini ve proteoglikanları degrade edebilirler. Fibroblastlardan sentezlenen ana MMPler; MMP-1 (kollajenaz-1), MMP-13 (kollajenaz-13), MMP-2 (gelatinaz a), MMP-3 (stromiyelsin-1) ve mt-MMP (MMP-14)'dür. Fibroblast tipi MMP-1 periodontitiste DOS'da bulunmaktadır. Juvenil periodontitiste fibroblast tipi MMP-1 sentezlenirken, erişkin periodontitiste nötrofil tipi kollajenaz MMP-8 yaygındır. Nötrofil tipi kollajenaz MMP-8 gingival fibroblastlardan IL-1 ile stimule edildiğinde de sentezlenmektedir (Uitto ve ark., 2003).

Tip 1 kollajen, periodonsiyumun esas yapısal proteinidir ve kollajen degradasyonunda periodontitiste esas süreçlerden birisidir. Aynı zamanda bazı periodontopatojen bakterilerde proteinazlar eksprese edebilmektedir. Ancak bu proteinazlar genelde tespit edilebilen miktarların çok altındadır (Uitto ve ark., 2003).

Bağ dokusunun fizyolojik turnoverında kollajenin fibroblastlar tarafından fagositozu, kollajen degradasyonunun en önemli yollarından birisidir. Bu mekanizmanın araştırılması için yapılan bir çalışmada florasan madde ile boyanmış kollajen kaplı lateks boncuklar üretmişler ve gingival fibroblastları 16 saat süre ile kültür ortamında incelemişlerdir. Fibroblastların fagositozunu baskılamak için Protein Kinaz C'yi Staurosporin ile inaktive etmişlerdir. Ayrıca pre inkübasyondanda cycloheximide ile fagositoz inhibe edilmiştir. Fagositoz, hücre ataşman bloklayıcı peptidi olan GRGDSP ile inhibe edilebildiği için araştırmacılar kollajen kaplı boncukların fagositozunda hücre reseptörlerinin görevi olduğunu bildirmişlerdir. Kollajenin internalizasyonunda kollajenin tipi ve moleküler ağırlığında önemli olduğunu ve yaptıkları çalışmada Tip 1>Tip 5>Tip 3 olarak sonuç aldıklarını belirtmişlerdir. Tip 1 kollajenin internalizasyonunda bakteriyel kollajenaz ile parçalandığında %45, vertebra kollajenazı ile parçalandığında ise %38 oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Kollajen denatürasyonu fibronektine bağlanmayı kolaylaştırmaktadır ve bu şekilde fibronektine bağlanmış denatüre olan kollajenlerin internalizasyonunda ise değişiklik gözlenmemiştir. Kankavalin A hem fagositozu %72 oranında arttırmış hemde kollajenaz üretimini arttırmıştır. Ancak APMA ve IL-1, kollajenaz aktivitesini arttırmasına rağmen fagositozu arttırmamıştır. Bu bilgiler ışığında fagositoz için kollajenaz varlığının şart olmadığını bildirmişlerdir. Timp'lerin fagositoz üzerinde bir etkisinin olmadığını da yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir. Tüm verileri değerlendirdiklerinde kollajen fagositozunun protein kinaz C ile regüle edildiğini ve mekanizmanın ayrıca hücre sel tanıma mekanizmaları ile düzenlendiği ve kollajenin yapısının etkili olduğunu bununla beraber kollajenaz ekspresyonu ile ilgisinin olmadığını savunmuşlardır (Knowles ve ark., 1991).

Kollajenin internalizasyonunda fibronektine bağlanma farklılık yaratmamaktadır. Tip 3 kollajen fibronektine Tip 1 kollajenden daha çok afinitesi olmasına rağmen Tip 1 kollajenden daha yavaş internalizasyonu olmaktadır. Bu bilgiler eşliğinde kollajenin

hücrel tanınmasında en az 2 mekanizma düşünmektedirler. Doğal kollajende bulunan spesifik bölgelerin tanınması ya da kollajen ve denatüre olmuş fibronektine bağlanmış kollajenin alternatif tanımlama bölgeleri sunarak indirekt tanınması şeklinde açıklamışlardır (Knowles ve ark., 1991).

Kollajenin fagositozu ile kollajenaz üretiminin farklı iki mekanizma olduğunu, her iki mekanizmanında farklı kollajen degradasyonu mekanizması olduğunu, kollajenazların hücre dışı mekanizma, fagositozun ise hücre içi mekanizma olduğunu söylemişlerdir (Knowles ve ark., 1991).

Fagositoz ile hücre ataşmanında benzer tanımlama mekanizması olduğunu da tespit etmişlerdir. Ayrıca kollajenlerin fiziksel durumunun, fagosite mi edilecek yoksa hücre migrasyonunda ve tutulmasında mı kullanılacağına da kontrollü olduğunu göstermişlerdir. Kollajen çeşitli enzimlerce ya da fiziksel kuvvete karşı parçalanmasının hasar görmüş kollajenin internalizasyonunda önemli bir mekanizma olduğunu belirtmişlerdir (Knowles ve ark., 1991).

Bu çalışmanın önemi doku yapım yıkımında kollajen fagositozuna açıklık getirmiş olması, kollajen fagositozunda kollajenazların etkisinin olmaması, ayrıca kollajenin fagositozunu kolaylaştıran fibronektin gibi ürünlerin etkisinin olmadığını, kollajenin durumunun fibroblastlarca tanınabildiğini ve bakteri kaynaklı hasar görmüş kollajen ile konak kaynaklı hasar gören kollajen demetlerinin tanındığını göstermiş olması ve Timp lerin Kollajen fagositozunda etkisinin olmadığını göstermiş olmalarıdır.

Yapılan bir çalışmada saflaştırılmış nötrofil elastazının Tip 1 kollajen degradasyonunda etkisini hücre kültüründe araştırılmıştır. Çözünabilir insan, sığır ya da fare Tip 1 kollajeni 16 saat 25 °C derecede nötrofil elastazı ile inkübe edilmiştir. Katalizden önce 3.4-dichloroisocoumarin ile durdurulmuştur. Kollajen parçalanma ürünlerinin SDS-PAGE yöntemi ile incelenmesi sonucu kollajenler, 3/4 uzunluğunda fragmanlarına ayrılmıştır. Bu da interstisyel kollajenazların ürettiği parçalanma ürünleri ile benzerdir. Nötrofil elastazların kollajenolitik etkilerinin doz bağımlı olarak arttığını yaptıkları deneyde göstermişlerdir. Araştırmalarında mettaloproteinaz ya da sistein

proteaz kontaminasyonu olmadığını göstermişlerdir. Nötrofil elastaz saflaştırılırken içerisine 1.10-phenanthroline veya EDTA ilave etmişler ve ayrıca sistein proteaz inhibitörü ilave etmişlerdir. Bu şekilde nötrofil elastaz dışındaki diğer enzimleri inhibe etmişlerdir (Kafienah ve ark., 1998).

Nötrofil elastazların doz ile orantılı olarak Kollajen tip 1 degradasyonu yaptığını ispatlamak için SDS-PAGE densitometrik tarama metodu kullanmışlardır. İnsan Tip 1 kollajenini 0.0001-0.1 unit/ml nötrofil elastaz olacak şekilde inkübe etmişler ve zincirleri koparılmış total kollajen miktarını SDS-PAGE ile ölçmüşlerdir (Kafienah ve ark., 1998).

Yaptıkları çalışmada 0.01 unit/ml nötrofil elastaz konsantrasyonunda 16 saat sonra toplam fibriler kollajenin %67 sinin degrade olduğunu bildirmişlerdir (Kafienah ve ark., 1998).

Araştırmacılar 1/4 uzunluğunda fragmanlar tespit edemediklerini rapor etmişler ve sebebini 1/4 ve 3/4 uzunluğundaki kollajen fragmanlarının termal stabilitesinin az olması ile açıklamışlardır. Ayrıca araştırmacılar 1/4 fragmanların 3/4 fragmanlardan daha çabuk denatüre olduğunu ve nötrofil elastaza sanki jelatinazmış gibi davranma fırsatı vererek 1/4 fragmanların parçalanmasını devam ettirdiğini düşündüklerini belirtmişlerdir (Kafienah ve ark., 1998).

Yaptıkları çalışmada Nötrofil elastaz 0.01 unit/ml konsantrasyonda fare Tip 1 kollajenini 37 °C derecede 16ug/dakika mol başına parçalamıştır. Tam aktive kollajenazı (MMP-1) aynı fare Tip 1 kollajenlerini 120 ug/dakika hız ile parçalamaktadır. Kısmen aktive nötrofil kollajenazı (MMP-8) 106.7 ug/dakika, tam aktive nötrofil kollajenaz (MMP-8) ise 338.5 ug/dakika hız ile kollajen yıkımına sebep olmaktadır. Nötrofil elastaz diğer kollajenazlara oranla 10-20 kat daha yavaş yıkım yapmaktadır. Ancak bu yavaş yıkım nötrofil elastazın kronik enflamatuar hastalıklardaki rolünü engellemektedir. Araştırmacılar nötrofil elastazının kronik enflamatuar hastalıklarda daha yüksek olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir (Kafienah ve ark., 1998).

Bu çalışmanın önemi ise Tip 1 kollajen degradasyonunu nötrofil elastaz ile MMP-1 ve MMP-8 için eşit molaritede hücre kültüründe değerlendirmişler ve en düşük miktar nötrofil elastaz 16ug/dk, MMP-1 120ug/dk, MMP-8 ise 338.5 ug/dk tam aktif olmuş halleri ile belirlenmiş olmasıdır.

Kafiennah ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmalarında elde ettikleri sonuca göre 1 / 4 tip 1 Kollajen liflerinin oda sıcaklığında stabil olmamalarını göstermiş olmaları yaptığımız çalışmanın sonuçlarını değerlendirmemiz açısından önemlidir (Kafienah ve ark., 1998).Çalışmamızda total Tip 1 kollajen miktarlarının ELİSA kitinin toplam Kollajen tip 1 miktarını ölçmesi sebebi ile belirlenmiş olması ve kollajen degradasyon ürünlerinin 1/4 formunun vücut sıcaklığında stabil olmaması ve dolayısı ile tespit edilememiş olması elde edilen Kollajen verileri çözünemeyen Tip 1 Kollajen ile 3 / 4 fragmanları olabileceği açısından önemlidir.

Ma ve arkadaşlarının 2003 yılında kollajenazların KP hastalarında kollajen fibrillerini yıkımı yapıp yapmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla kollajen Tip 1, 3/ 4 karboksiterminal neopeptit (COL1 – 3/4 C) poliklonal antikorunu kullanmışlar ve avidin biotin peroksidaz kompleks boyama tekniği uygulamışlardır (Ma ve ark., 2003).

Sonuç olarak bağ dokusunda bileşim epiteli ve cep epiteline komşu bölgelerde COL1 – 3/4 C miktarı fazla bulunmuştur. Bu alanlarda fibroblastlar ve enflamatuar mononükleer hücreler tespit edilmiştir. COL1 – 3/4 C miktarı KP hastalarında $6.3 \pm 1,2$ ve sağlıklı bireylerde ise 1.6 ± 0.7 olarak tespit etmişlerdir (Ma ve ark., 2003).

Konak tarafından üretilen kollajenazların periodontal doku yıkımında ve ataşman kaybında etkili oldukları sonucunu elde etmişlerdir (Ma ve ark., 2003). Bu çalışmanın önemi KP hastalarında doku yıkımını enzimler için değil, doku yıkım ürünleri açısından değerlendirilmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda da DOS Tip 1 kollajen miktarları değerlendirilmiştir.

Tip 1 kollajen degradasyon ürünleri ile MMP-8, MMP-9 ve MMP-13 tükürük miktarlarının incelendiği çalışmalarında Gursoy ve arkadaşları 230 kişi incelemişler ve sonuçları panoramik radyograf da dahil klinik parametreler ile karşılaştırmışlardır (Gursoy ve ark., 2013).

MMP-8, MMP-9 ve MMP-13 konsantrasyonları ileri periodontitis hastalarında anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Takip edilen tükürük markerları içerisinde klinik durum ile en iyi korelasyon MMP-8 miktarları olduğunu bildirmişlerdir (Gursoy ve ark., 2013).

Periodontitis hastalarında MMP-8, MMP-9, MMP-13'ün arttığını göstermişlerdir. MMP-8 seviyesinin sadece periodontitisin yaygınlığı ile değil aynı zamanda tedaviye cevap olarakta arttığını belirtmişlerdir. MMP-9 ve MMP-13'ün ise lokalize periodontitis hastalarında generalize periodontitis hastalarından daha yüksek seviyede olduklarını belirtmişlerdir. MMP-13 ve MMP-9'un daha çok lokalize periodontitis için güçlü bir biyomarker olabileceğini bildirmişlerdir. (Gursoy ve ark., 2013).

Creemers ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada kollajen degradasyonunu incelemişlerdir. Kollajen turnoverinin yüksek olduğu gingivada kollajenaz (MMP-1) varlığını tespit edememişlerdir . Ayrıca Liu ve arkadaşlarının 1995'te yaptıkları bir çalışmada Tip 1 kollajen mutasyonu olan, kollajenaz aktivitesine direnç gelişen bir farede gelişimin normal olması kollajenaz (MMP-1)'in kollajen degradasyonunda majör enzim olması yönünde şüphe uyandırmıştır (Liu ve ark., 1995). Diğer MMP'lerden Jeatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), Stromiyelsinler (MMP-3 ve MMP-10) ve Matrilsin (MMP-7) birçok bağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Bu bilgilerin eşliğinde tavşanlardan elde ettikleri periost hücreleri ile MMP-2 aktivitesini hidroksiprolin konsantrasyonunun kollajen degradasyonunu indirekt gösterdiği için kullanmışlardır (Creemers ve ark., 1998).

Oluşturdukları 24 well plâtelere çeşitli hazırlık işlemlerinden sonra medium içinde bulunan hidroksiprolin miktarını belirlemişler ve sonrasında MMP inhibitörleri

ilave ettikleri grup, sadece sistein proteinaz inhibitörü ilave etikleri grup, her ikisini ilave ettikleri grup ve kontrol grubu olarak 4 grup oluşturmuşlardır (Creemers ve ark., 1998).

24, 48, ve 72. saatlerde medyumdaki enzimler jelatin ve kazein zimogramı metodu ile incelenmiş ve aktif ve inaktif jelatinaz varlığı tespit edilmiştir. Jealtinaz A (MMP-2) alınan doku örneklerinde tespit edilmişken, Jelatinaz B (MMP-9) çok düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen yapılan hücre kültürü çalışmasında zimogramlardan elde edilen verilerde MMP-2 ve MMP-9 miktarları yakın konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir. Kazein zimografi kazeinolitik enzim olan stromiyelsinler yada kollajenazların varlığını araştırmak için yapılmış ancak hücre kültürü medyumunda yada doku ekstraktlarında kazeinolitik aktiviteye rastlanmamıştır (Creemers ve ark., 1998).

- Gelatinaz inhibisyonunun invitro ispatı;

Eksplantlar CT1166 MMP inhibitörü eşliğinde inkübe edilmiştir. CT1166 doz bağımlı olarak;

Jelatinaz A(MMP2)=0.01 nM

Jelatinaz B(MMP-9)=0.016 nM

Stromiyelsin-1(MMP-3)=2.75 nM

İnterstitial kollajenaz(MMP-1)=385nM

Amtrilisin(MMP-7)=6400nM olarak inhibe etmektedir

(Creemers ve ark., 1998).

48 saat CT1166 ile inkübasyonda doz bağımlı hidroksiprolin salınımının inhibisyonunda >%90 değere 50nM konsantrasyonda ulaşılmış ve bu değer MMP-1 ve MMP-7 değerlerinin çok altındadır. Bu konsantrasyonda, MMP-1 inhibe edilmemiştir. Bileşimin IC50 (<1 nM) değerinde, CT1166 sadece jelatinaz A ve B yi inhibe etmesi MMP-3 ve MMP-1 ve MMP-7'yi inhibe etmemesi beklenmektedir (Creemers ve ark., 1998).

- İnsan rekombinant jelatinaz ile kollajen degradasyonu;

Jelatinaz inhibitörü ile yapılan çalışmalardan kollajen degradasyonu için jelatinazların etkisi anlaşıldıktan sonra araştırmacılar jelatinaz A ve B'yi karşılaştırmak için devitalize edilmiş, eksplantlara rekombinant enzim vermişlerdir. 24 saat inkübasyon sonunda aktif Jelatinaz A'nın 85 ± 33 ng/eksplant olarak hidrokisprolin serbest kalmasını indüklediğini, kontrol grubunda ise mutant enzim ya da ısı ile inaktive edilmiş enzim varlığında 8 ± 4 ng/ml hidrokisprolin serbest kaldığını göstermişlerdir (Creemers ve ark., 1998).

- Endojen MMP ler ile degradasyon;

Endojen jelatinazların periosteal kollajen degradasyon potansiyeli devitalize edilmiş, taze izole eksplantlarda plazmin varlığında ya da APMA varlığında test edilmiştir. Serin proteinaz plazmin sadece stromiyelsinler, kollajenaz ve jelatinaz B'yi aktive edebilmektedir. Jelatinaz A'yı aktive edememektedir. Ancak APMA ise genel MMP aktivatörüdür ve Jelatinaz A da dahil tüm MMP'leri aktive etmektedir (Creemers ve ark., 1998).

24 saat inkübasyonlarından sonra plazminde artış olmazken APMA'da anlamlı bir artış gözlenmiştir (Creemers ve ark., 1998).

Jelatinaz A (MMP-2) ile kollajen yarılanma ömürleri arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur. Jelatinaz A miktarı arttıkça kollajen yarılanma ömrü azalmaktadır (Creemers ve ark., 1998).

Pulpa>=periodontal, ligament>=gingival, molar>=deri olarak Jelatinaz A konsantrasyonları 68 kDa densitesi ile densitometrik analizde bulunmuştur. İstatistiksel olarak ters orantı kollajen turnoveri ile tespit edilmiştir (Creemers ve ark., 1998).

Buraya kadar olan veriler karşılaştırıldığında MMP-1 kollajenaz sistemimizde önemli rolü olmasına rağmen kültür periodlarında 72 saat sonra tespit edilebiliyor ve çok az miktarda bulunmaktadır (Creemers ve ark., 1998).

Jelatinaz A'nın APMA ile aktivasyonu ile oluşan etkinin, jelatinaz A'yı aktive etmeyen plazmin ile oluşturulamaması ve CT1166'nın konsantrasyona bağılı inhibisyon mekanizması ile yapılan çalışmada jelatinazların kollajen degradasyonunda etkili olduğunun gösterilmesi ile (MMP-2) jelatinaz A'nın kollajen degradasyonundaki önemi vurgulanmıştır (Creemers ve ark., 1998).

Bu çalışmanın önemi MMP-2'nin Tip-1 kollajen degradasyonunda önemli etkisinin olduğunu göstermiş olmasıdır. Ayrıca hangi enzimin periodontitisin durumu ile ilgili biyolojik indikatör olmasında belirsizliği gösteriyor olması ancak doku yıkım ürünlerinin daha anlaşılır olduğu, hangi enzime bakarsak bakalım sonuçta aynı dokunun yıkılması ile sonlandığı için doku yıkım ürünlerinin incelenmesinin periodontitisin durumu tespitinde daha iyi olduğudur (Armitage 2004).

Matriksmetalloproteinazlar literatürde periodontal hastalıklar dışında ayrıca yara iyileşmesinde de değerlendirilmiştir. Ekstraselüler proteolizis normal yara iyileşmesinde ekstraselüler matriks degradasyonunda, granülasyon dokusu formasyonunda, hücre migrasyonunda ve doku remodelinginde oluşan normal olaylardan birisidir. Ancak aynı proteolitik olaylar arasındaki denge bozulursa genel doku yıkımına sebep olmaktadır. Bu gibi durumlarda yara iyileşmesi gecikebilir ya da iyileşmeyebilir (Weckroth ve ark., 1996).

Kronik venöz ayak ülserlerinde, akut ve normal iyileşen yaralara göre daha yüksek plasmin aktivitesi tespit etmişlerdir. Ancak plazmin kollajen degradasyonuna sebep olmamaktadır. Plasminler MMP'leri aktive edebilmektedirler (Weckroth ve ark., 1996).

MMP'ler latent zimojen olarak sentezlenirler (proMMP) ve oksidatif olarak ya da proteolitik olarak aktive edilmeleri gerekmektedir. Bu şekilde peptit bağlarını çözebilmektedirler. En önemlileri nötrofil tipi olan MMP-8 ve fibroblast tipi olan MMP-1'dir. Kollajenazlar majör ekstraselüler komponenti olan triple heliks yapısı olan kollajen Tip 1 ve Tip 3'ü Gly-Leu'dan koparırlar. Bu özel bağı ayrılması ile 3/4 ve 1/4 ayrılma ürünleri oluşur. Kollajen spontan olarak helikal yapısından sarmal yapıya dönüşür ve

böylece jelatine dönüşmektedir. Jelatin devamında jelatinaz olan MMP-2 ve MMP-9 ile degrade olmaya devam eder (Weckroth ve ark., 1996).

Normal iyileşen yaralar ile kronik iyileşmeyen yaraları MMP düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. Kollajenaz ve jelatinaz aktiviteleri yaralardan toplanan ekzudalardan incelenmiştir. 2 doğal serin proteaz, elastaz ve katepsin G seviyeleri de incelenmiştir. (Weckroth ve ark., 1996).

Serin proteaz aktivitesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Total kollajenaz aktivitesi kronik ülser hastalarında daha yüksek bulunmuştur ve en yüksek MMP-1 olduğunu bildirmişlerdir (Weckroth ve ark., 1996).

Akut yara sıvısında jelatinaz aktivitesi takip edilen süre zarfında artmasına rağmen hiçbir zaman kronik ülser seviyesine gelememiştir (Weckroth ve ark., 1996).

Bakteri kollajenazları Tip 1 kollajeni spesifik bölgeden kırmıyor. Konak MMP'leri ise spesifik yerden kırıyor ve 3/4 ve 1/4 fragmantlarını oluşturuyor. Kronik yaralarda bir çok bakteri bulunmaktadır. Ancak zimografta bakteri kaynaklı yıkılmış kollajenin azlığını göstermişlerdir. Aynı şekilde jelatinaz yani Tip 4 kollajenazında konak kaynaklı olanın bakteri kaynaklı olandan daha çok olduğunu göstermişlerdir.

Kronik ülser yaralarında, serin proteinaz, elastaz, katepsin G aktivitesinin az olduğunu, ancak Metalloproteinaz, Kollajenaz ve Jelatinaz aktivitesinin daha yüksek ve değişken olduğunu bildirmişlerdir (Weckroth ve ark., 1996). Bu çalışmanın önemi ise bakteri kollajenazlarının dokuda çok az olduğunu göstermeleri, kollajen degradasyonunda insan kaynaklı MMP'lerin spesifik yerden ve bakteri kaynaklı MMP'lerin ise düzensiz bir şekilde kollajeni degrade etmeleri sebebi ile miktar tayini yapabilmiş olmaları, kronik yaralarda Jelatinaz aktivitesinin (MMP-2 ve MMP-9) çok yüksek seviyelerde tespit etmiş olmalarıdır.

Havemose-Poulsen'in yaptığı çeşitli periodontal hastalıklardaki etkilenmiş dokudan izole fibroblastların Tip 1 kollajen fibrillerinin çözünmesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarında 48 hasta incelenmiştir. Kontrol grubu n=14, juvenil periodontitis n=13, hızlı ilerleyen erişkin periodontitis n=7, Yavaş ilerleyen erişkin periodontitis n=14 olmak üzere gruplar oluşturulmuş ve bu hastalardan biyopsi alınarak hücre kültüründe 4 kez pasajlanmıştır.

6'lık well platele tabanına Tip 1 kollajen fibrilleri uygulanmış ve laminar kabinde kurutulmuştur. Üzerlerine ekilen fibroblastların Tip 1 kollajen demetlerini çözmesi özel olarak tasarlanmış fotometre ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda ise tüm hastalıklı bölgelerden izole edilen fibroblastlar daha yavaş kollajen çözünmesine sebep olurken sağlıklı bölgeden alınan fibroblastlar daha hızlı kollajen çözünmesi sağlamışlardır (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Hastalıklı bölgeden alınan fibroblastlar IL-1B ve Phorbol ester ile uyarılmasına rağmen kontrol grubu en yüksek kollajen Tip 1 bozunması sağlamıştır (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Çalışma canlı gingival fibroblastların Tip 1 kollajen fibrillerince oluşturulmuş film tabakası üzerine ekilmesi ile tamamen çözme kapasitesi vardır. Ancak sağlıklı kontrol grubunda bu çözme, hastalıklı bölgelerden alınan canlı fibroblastlardan daha etkilidir. Bu çözünme MMP aktivitesine bağlıdır ve IL-1B ve phorbol ester (TPA) ile artmaktadır. Bu farklılık hücreler bazal metabolizmasında iken ya da IL-1B ya da TPA ile indüklense de aynı şekilde farklılık göstermiştir (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Bu çalışmanın sonuçları var olan MMP overekspresyonu ile ilgili bilgilerle çelişmektedir. Bilinen moleküler terimler ile neden periodontitis olan hastalardan alınan fibroblastların kontrol grubundan daha az kollajen degradasyon aktivitesi gösterdiği açıklanamamaktadır. Kollajen fibrillerinin çözünmesi MMP gen transkripsiyonu, proMMP sekresyonu, ekstrasellüler proenzim aktivasyonu ve Timp'lerce inhibisyon gibi kompleks reaksiyonlar kaskadı ile olmaktadır. Bunlardan herhangi birisindeki değişiklik süreci etkilemektedir (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Periodontal ataşman kaybı ile MMP aktivitesi arasında var olan ilişki gingival enflamasyon DOS'daki, hücrelerdeki ya da dokulardaki MMP seviyelerindeki artışla olmaktadır. Ancak kollajenaz aktivitesinin hücreyel kaynağı, DOS içerisine göç eden PMNL'ler gibi durmaktadır. MMP'lerin upregülasyonu enflamasyonun, remodelingin, iyileşmenin bir fonksiyonu olabilir. Ya da doku yıkımının habercisi değil de kemik metabolizmasındaki yapım yıkım gibi bir mekanizmanın parçası olabilir (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Kontrol ve hastalıklı gruplardaki gözlenen bu farklılık birkaç şekilde açıklanabilmektedir. Örneğin hastalıklı ve sağlıklı dokulardaki fibroblastların farklı fenotiplerde olması gibi. Önceki çalışmalarda periodontal fibroblastların, biyolojik özellikleri, biyosentetik ürünleri, sentezledikleri ürünlerin oranları, regülatör moleküllerine cevapları, hücreyel turnover oranları ve morfolojik özelliklerine farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Hastalık durumu dokuda bulunan fibroblastların cevabına göre değiştiği var olan bu bilgilere göre düşünülebilmektedir. Devam eden periodontal doku yıkımı kronik yara iyileşmesi durumuna benzetilebilir. Eğer öyleyse MMP'ler fibrillerin ve stromal yapıların yıkımı, epidermal yara iyileşmesinde tarif edildiği gibi fonksiyonlar için gerekli olabilir. Hatta devam eden hastalık için hücrelerin düşük aktivitesi ve düşük iyileşme ve remodelingde etkili olması gösterilebilir. Periodontal hastalık durumu bu bilgiler eşliğinde sadece MMP ekspresyonuna bağlanmamalıdır (Havemose-Poulsen ve ark., 1998).

Farklı dokulardaki fibroblastlar, örneğin periodontal ligament veya gingiva, birbirinden farklılık göstermektedir. Aynı doku içindeki fibroblastlarda farklılık göstermektedir. Bu farklılık gelişimleri süresinde farklı dokularda bulunmaları sebebi ile oluşmaktadır. Bireylerin periodontal hastalıklara olan duyarlılığında periodonsiyumlarında bulunan epitel hücreleri ve bağ dokusu hücrelerinin farklılığından da olması düşünülmektedir (Uitto ve ark., 2003).

Epitel hücrelerinin esas amacı vücut yüzeylerini koruması ve yara iyileşmesinde yüzey örten pasif hücreler olarak düşünülmektedir. Ancak günümüzde epitel hücrelerinin uyarılara güçlü cevap veren hücreler olduğu tespit edilmiştir. Epitel hücreleri birçok

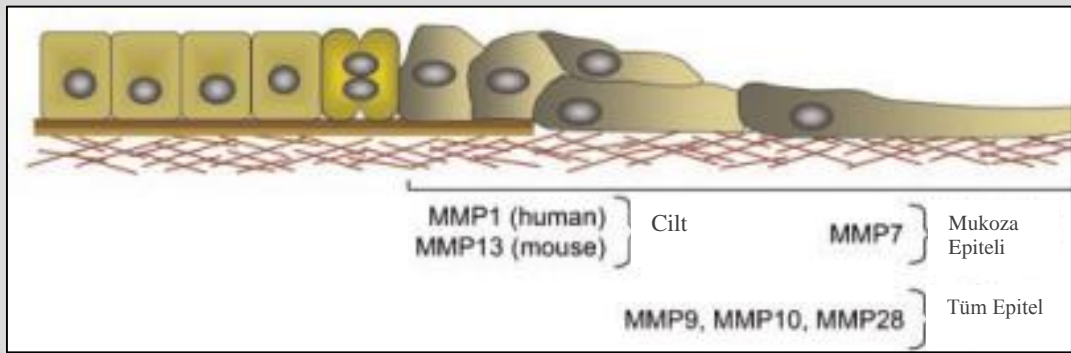
biyoaktif medyatörler salgılayabilirler. Bunların farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda otokrin ve parakrin rolleri bulunmaktadır. Aktive edildiklerinde epitel hücreleri agresif olarak migrasyon yaparlar, çok çeşitli sitokin üretebilir ve proteolitik enzimler üretebilmektedirler. Bu şekilde enflamasyonda ve savunmada aktif rolleri olduğu gözlenmiştir (Uitto ve ark., 2003).

Epitel hücreleri ile yapılan bir kültür çalışmasında birleşim epitelini simüle eden epitel hücrelerinde kollajenaz üretildiği tespit edilmiştir. Epitel hücreleri hem ekstrasellüler olarak hem intrasellüler olarak kollajeni degrade edebilmektedirler (Uitto ve ark., 2003).

Chen ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları derlemede MMP'lerin epitel hücreleri tarafından nasıl kullanıldığını incelemişlerdir (Chen ve Parks 2009).

Yaralanmanın ardından epitel hücreleri açık yaranın üzerini hızlıca kaptarak epitel bariyerini tamir eder ve patojenlerin girişini engelleyerek ve ayrıca sıvı akışını engelleyerek dokuları korumaktadır. Etkili ve uygun migrasyon için hücre içi ve hücre dışı birçok mekanizma bulunmaktadır. Hücre dışı cevap olarak çeşitli metalloproteinaz ekspresyonu olmaktadır. Hücre migrasyonunu kolaylaştırmak için basitçe matriks bariyerlerinin yıkımı olmaktadır. Re-epitelizasyon bazen düzgün bir şekilde olmayabilir. Tümör invazyonu metastaz, kronik enflamasyon, fibrozis ve buna benzer patolojik nedenlerle yara iyileşmesi düzgün tamamlanmayabilmektedir. Normal yara iyileşmesinde epitel hücreleri iki boyutlu yüzeyde hareket etmektedir. İnvaze olmamaktadırlar. Bu durum yara iyileşmesinin hücre kültürü çalışmaları içinde uygun deneysel model oluşturmayı da sağlamaktadır. Yara iyileşmesinde migrasyon yapan epitel hücreleri kardeş hücrelerdir ve birbirbir oynar gibi birbiri üzerinden geçerek yara yüzeyini kapatmaktadırlar (**Şekil 49.**). Yaralanmış insan derisinde bazal keratinositlerde MMP-1 üretimi indüklenmektedir ve bu şekilde hücreler bazal membrana ilerlemekte ve dermis altındaki Tip 1 kollajene kontak sağlamaktadırlar. Bu indüksiyon özel olarak *alfa-2beta-1 integrin* ve dermal kollajenin bağlanması ile gerçekleşmektedir. Bu indüksiyon re-epitelizasyon tamamlanır tamamlanmaz kapanır ve MMP-1 ekspresyonu durdurulmaktadır. Ardından bazal membran tamiri başlamaktadır. Bu mekanizma

MMP'lerin yara iyileşmesinde spesifik bölgelerde ve spesifik zamanlarda aktif olduğunu göstermektedir. Yara iyileşmesinde keratinositler dokuyu ve yara kabuğunu disekte ederek hareket etmeleri gerekmektedir. Tip 1 kollajende keratinosit migrasyonu MMP-1 aktivasyonunun bloke edilmesi ile ya da kollajenaza dirençli Tip 1 mutant kollajen ile yapılan deneylerde tamamen durduğu gözlenmiştir. Bu bilgiler eşliğinde yara iyileşmesinde etkili epitel hücreleri MMP-1 varlığında Tip 1 kollajen de migrasyonu sağlamaktadır (Chen ve Parks 2009).



Şekil 48. Yara İyileşmesinde Epitel Hücresi Hareketleri (Chen ve Parks 2009).

MMP-1 yara kapanmasında hücrelerin dermal kollajen ile bağlanmasının düzenlenmesi üzerindeki etkisi ilk başta gereksiz gibi görünse de keratinositler olgun kollajene daha sıkı bağlanması ve üçlü helikal yapısı bozulmuş olan kollajene bağlanmasının daha az olması ile keratinositlerin migrasyonunda uygun yönde ilerlemelerini sağlamaktadır. Bu mekanizmanın tekrarlayan döngüler ile keratinositlerin olgun kollajene tutunması sonra MMP-1'ce bağlanılan kollajenin helikal yapısı çözünmesi, yanındaki doğal kollajene bağlanması ve tekrar çözünmesi ile MMP-1 ve doğal kollajen keratinosit için pusula görevi göstermektedir (Chen ve Parks 2009).

Ekzojen (MMP-2) jelatinaz A primer burun epitel hücresi kültürüne uygulandığında yara iyileşmesinde hızlanma kaydedilmiştir. İnsan meme epitel hücreleri MMP-2 ile uyarıldığında lamininin özel bir bağını açarak hücre migrasyonunu hızlandırdığı tespit edilmiştir. MMP-9 akciğer epitel hücresi migrasyonunu Tip 4 kollajen

ile adezyonu modifiye ederek in vitro ortamda artırmaktadır. Zıt olarak enterosit cell line'lerinde yapılan MMP-9 denemelerinde yavaş migrasyon rapor edilmiş ve korneal yara iyileşmesinde MMP-9'un hücre profilerasyonunda olumsuz etkileri rapor edilmiştir. Bu veriler eşliğinde MMP-9 değişik dokularda değişik etkileri olmaktadır. MMP-9'un korneadaki etkisi tek örneğidir (Chen ve Parks 2009).

Lee ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında periodontal doku hasarında total aktif ve latent MMP miktarlarını ölçmeyi hedeflemişlerdir. Toplam 58 hastanın değerlendirildiği çalışmada;

1. Devam eden bağ dokusu ve kemik yıkımı olan hastalar(n=14),
2. Klinik olarak stabil ancak geçmişte kemik yıkımının olduğu hastalar(n=27),
3. Enflamasyonu olan ancak kemik yıkımı olmayan hastalar(n=17)incelenmiştir.

Deneyde spesifik enzim inhibitörleri ile antikorlar bloklanmıştır. SDS-PAGE florograf kollajen substrat degradasyonunun tanımlamak için kullanılmıştır. Alınan verilere göre kollajenaz aktivitesi bakteri ya da konak kaynaklı olmadığını esas olarak nötrofillerden kaynaklandığını tespit etmişlerdir. Aktif kollajenaz aktivitesi devam eden yıkımın olduğu bölgelerde, enflame olan bölgeler ve stabil ancak geçmişte yıkım olan bölgelerden 5-6 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Latent kollajenazlar ise, enflamasyonun olduğu ancak kemik yıkımının olmadığı bölgelerde, devam eden bölgeden 2 kat daha fazla tespit edilmiştir. İlave olarak aktif kollajenaz miktarı diğer gruplardan %50 daha çok gözlenmiştir. Bu veriler aktif nötrofil kollajenazların periodontal bağ dokusunun yıkımından primer sorumlu olduğunu göstermektedir (Lee ve ark., 1995). Bu çalışmanın önemi MMP miktarlarını sağlıklı kişilerde değil, periodontitisin aktif yıkımının olduğu, enflamasyonun olduğu ve geçmişte yıkımın olduğu ve şimdi olmayan bireylerden oluşan hasta topluluğunu incelemesi ve MMP miktarlarının da devam eden bölgelerde en yüksek olduğunu göstermiş olmasıdır.

DOS'da MMP'lerin ölçümü periodonsiyumun primer yapısal proteinlerinin yıkımının kinetiği ya da miktarı ile direkt bilgi vermemektedir. MMP'lerin direk doku yıkımı ile biyolojik olarak anlamlı ilişki kurulmasını, periodontitisin karmaşık patojenik

mekanizmaları engellemektedir. Genel anlamda bu MMP'lerin ölçümlerinde kullanılan tahlil metotlarının farklılıkları, inhibitörlerin varlığı, aktif enzimlerin katalitik aktivitelerinin varyasyonları, örnek almada yapılan hatalar ve DOS'da çok çeşitli MMP'lerin varlığı gibi sebepler bu ilişkinin kurulmasını zorlaştırmaktadır. Diğer bir bakış açısı ile, muhtemelen direkt ilişkili olan, kollajen metabolik ürünlerinin DOS'dan direkt analitik olarak incelenmesi periodontitis ile ilişkide daha anlamlı veriler verebilir. Örneğin hidroksi prolin ya da kollajen telopeptitlerinin MMP'lerin ölçülmesi ile elde edilen veriler ile beraber değerlendirildiğinde enflame diş etinin biyolojisi ile ilgili daha güncel bilgiler verebilir (Uitto ve ark., 2003).

Eğer DOS'dan alınan örneklerden hastalık tayini yapılacak ise ve bu testler güvenilir ise, hücrelerden salgılanan nötrofil enzimleri doku yıkımından çok bölgede bulunan lökosit sayısı ile ilgili bilgi verecektir. Araştırmacılar ilgilerini direkt periodontal yıkımın süreçleri ile ilişkili enzimlere yönlendirmeleri gerekmektedir. Bu manada doku yıkımı esnasında fibroblastlardan ve cep epitel hücrelerinden salgılanan kollajenaz-3 (MMP-13), nötrofillerden salgılanan kollajenaz-2 (MMP-8)'nin incelenmesinden daha anlamlı sonuçlar verecektir (Uitto ve ark., 2003).

Murphy ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışmada MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10 ve PUMP punctuated metalloproteinazların çözünmemiş Elastin ile tip 4 kollajen ve proteoglikan degradasyon miktarlarını karşılaştırmışlardır. Jelatinazlar ve PUMP'lar, Elastin degradasyonunda Stromelysinlerden daha etkili olmuşlardır. PUMP ve Stromelysinlerde daha çok proteoglikan degradasyonunda etkili olmuşlardır. Jelatinazlar daha yüksek sıcaklıklarda da etkilerini sürdürmüşlerdir (Murphy ve ark., 1991).

Çözünemeyen işaretlenmiş Elastin için pH 5-9.5 derece arasında deneyler yapılmış ve en çok pH 7.5'de 72 kDa jelatinaz (MMP-2) Elastin degradasyonu sağlamıştır (Murphy ve ark., 1991).

İşaretlenmiş Tip 4 kollajenlerin kullanıldığı deneylerinde pH 7.5 ve 37 °C derecede deney yapılmış ve en etkili 95 kDa (MMP-9) jelatinaz olmuştur. En düşük

etkinlik ise stromelysin-2 (MMP-10) olmuştur (Murphy ve ark., 1991). Bu çalışmanın önemi ise vücut sıcaklığında ve nötral pH'da en çok Elastin degradasyonunu yapanın MMP-9 olduğunu göstermiş olmasıdır.

Pin-Chuang Lai ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde başlangıç doz 500 mg AZİTRO, takip eden 2 gün 250 mg AZİTRO tablet günde 1 defa oral yoldan kullanılmış ve serum ile DOS örnekleri en son dozdan 2 saat sonra, 2 gün, 4 gün ve 7 gün sonrasında toplanmıştır. DOS örnekleri ve serum örnekleri agar difüzyonu biyoanalizi ile değerlendirilmiştir (Lai ve ark., 2011).

2.gün, 4.gün ve 7. günlerdeki serum seviyeleri; 0.22-0.02, 0.08-0.02, 0.04-0.01 ug/mL olarak tespit etmişlerdir. DOS seviyeleri ise; 8.82-1.25, 7.90-1.72 ve 7.38-1.15 ug/mL olarak tespit etmişlerdir. Araştırmanın sonucu olarak AZİTRO'nun DOS'daki seviyesinin serumdaki seviyesinden daha yüksek miktarda bulunmuştur. AZİTRO'nun DOS'daki konsantrasyonu çalışma süresince daha önceden yapılan çalışmalardan edinilen bilgiye göre *A.Actinomycescomitans*, *P.Gingivalis* ve *P.İntermediannın* MİK değerlerinin üstünde olduğunu bildirmişlerdir. *A.A* MİK değerleri (0.25 ile 2.0 ug/mL), *P.Gingivalis*(0.125 ile 1 ug/mL), *P İntermedia* (0.03 ile 1 ug/mL) ve *Parvimonas micra* (0.5 ile 1 ug/mL)'dır (Lai ve ark., 2011). Bu çalışma AZİTRO'nun DOS konsantrasyonlarının periodontal patojenlerin MİK değerlerinden daha yüksek seviyelerde olduğunu tespit etmesi açısından önemlidir.

AZİTRO'nun biyofilmi çözebilmesi ile ve ayrıca antienflamatuar etkisi olan NF-kB IL-8 ve TNF α seviyeleri üzerinde immünmodülatör etkisi sebebi ile DOS'da da antienflamatuar etkisi olabileceğini belirtmişlerdir (Lai ve ark., 2011).

Han ve arkadaşlarının 2012 yılındaki bir araştırmada generalize KP hastalarında AZİTRO, 500 mg günde tek doz 3 gün kullanan ve kullanmayan bireylerde yapılan SRP sonrası *A.Actinomycescomitans*, *P.Gingivalis*, *T.Forsythia*, *F.Nucleatum*, *P. İntermedia*, ve toplam bakteri miktarına PCR analizi ile ve MMP-8 seviyelerini ELISA ile incelemişlerdir (Han ve ark., 2012).

Toplam 36 hastanın 28'ine randomize olarak AZİTRO ya da plasebo tablet verilmiş ve aynı kişi tarafından indeksler alınmıştır. İndeks alan kişiyi 1 hafta boyunca aynı kişiden toplamda 3 kez indeks aldırılmış ve %95 doğruluğu gösterilmiştir. Grupların başlangıç günlerindeki DOS ve MMP8 seviyeleri ve indeks değerleri karşılaştırılmış tedavi öncesi değerlerde fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada 4-6 mm cep derinliği olan bireyler ile 7 ve daha derin cebi olan bireyleri de ayrıca değerlendirmişlerdir (Han ve ark., 2012).

DOS MMP8 konsantrasyon seviyeleri çalışmanın her basamağında test ve kontrol grubunda benzer değerlerde bulunmuştur (Han ve ark., 2012).

Periodontitisin ilerlemesi ile artan MMP-8 seviyesi SRP sonrası KP hastalarında düşmüştür. MMP8 seviyesinin fizyolojik seviyelere düşmesindeki sebep enflamatuvar sürecin SRP sonrasında gerilemesi ile olduğu düşünülmektedir (Han ve ark., 2012).

Başlangıç MMP-8 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. 2. haftada olan anlamlı düşüş enflamasyonun çözülmesi ile açıklanmıştır. 6. aylarda MMP-8 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Han ve ark., 2012).

İncelenen bakteriyel patojenlerin hepsinin sayısında azalma gözlenmiş ancak hiçbirisi eradike edilememiştir. Bu patojenlerin varlığı ya da yokluğu, hastalığın varlığı ya da yokluğunu göstermemektedir. Ancak düşük sayıda kolonizasyon periodontal tedavide istenilen etkidir. Sistemik AZİTRO'nun SRP ile beraber kullanılması *F.Nükleatum* dışında diğer periodontopatojenler açısından klasik SRP'ye kıyasla anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Klasik SRP'den sonra periodontal parametrelerdeki iyileşme, periodontopatojenler için uygun ortamın sağlanamamasından dolayı olmaktadır ve beklenen AZİTRO'nun ilave mikrobiyolojik etkisi bulunmamaktadır. *F.nükleatum* dışında tüm periodontopatojenler tekrar gözlemlenmiştir. SRP sonrasında patojenik flora zaten baskılanmış ve enflamasyonun çözülmesi ile AZİTRO gereken dokuya daha düşük konsantrasyonda ulaşmasından dolayı SRP'den hemen sonra başlanılan AZİTRO'nun etkisinin olmadığı düşünülmüştür (Han ve ark., 2012). Bu çalışmanın önemi *F.nükleatum* dışındaki tüm periodontopatojenlerin tedavi sonrasında tekrar gözlenmiş olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda Sefton ve arkadaşları; siyah pigmente anaeroblarda ve spiroketlerde azalma, AZİTRO'da kontrol grubuna göre fazla gözlenmiştir (Sefton ve ark., 1996). Oteo ve arkadaşları; derin ceplerde AZİTRO kullanan grupta *A.A* ve *P.gingivalis*, *T.forsithia* seviyelerinde düşüş gözlemlenmiştir (Oteo ve ark., 2010). Sampaio ve arkadaşları ise; 1 yıllık yaptıkları takipte AZİTRO kullanan grup ile kullanmayan grup arasında 50 periodontopatojen bakteri incelenmiş, tüm bakteriler total miktarı ve oranları azalmış, ancak kırmızı kompleks tekrar kolonize olmuştur (Sampaio ve ark., 2011). Bu çalışmanın önemi kırmızı kompleks bakterilerinin tedavisi sonrasında tekrar gözlenmiş olmasıdır.

FMD ile 1 haftada bitirilen PMD aynı mikrobiyolojik etkisi bulunmakta ve klasik SRP'den daha üstündür (Han ve ark., 2012).

İlk önce periodontopatojenlerde sayıca azalma ancak sonrasında tekrar kolonizasyon gözlenmektedir (Han ve ark., 2012)

Yapılan çalışmalar antimikrobiklerin ilave etkisi en büyük etkisini 3. ayda göstermektedir. 6 aylık süreçte anlamlı fark bulunmamaktadır (Han ve ark., 2012).

Alfonso Oteo ve arkadaşlarının 2010'daki çalışmasında; 28 hasta (15 test-13 kontrol) olmak üzere AZİTRO+SRP ve Plasebo+SRP şeklinde yaptığı ve 1, 3, 6. aylarda kontrol ettiği çalışmasında AZİTRO 500 mg 3 gün süre ile günde tek doz kullanılmıştır. Klinik parametre olarak plak indeksi, kanama indeksi, sondlanabilir cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve plak örnekleri alınarak *P.gingivalis* miktarı incelenmiştir (Oteo ve ark., 2010).

Yapılan çalışmada test grubunda ortalama sondlanabilir cep derinliği 2.99 ve kontrol grubunda ise 2.84'tür. Bu miktar göreceli olarak düşük cep derinliği olarak düşünülebilmektedir. Geçmiş çalışmalara bakılarak daha derin ceplerin antibiyotik ilave etkisinden daha çok etkilendiği söylenebilmektedir. Çalışmada dahil edilen

hastaların başlangıçtaki cep derinliğine göre farklı sonuçlar alınmıştır (Oteo ve ark., 2010).

Haas ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları bir çalışmada, başlangıç sondlanabilir cep derinliği ortalaması test-plasebo olmak üzere 6.7-6.3 mm iken tedavi sonunda 2.88-1.85 mm'lik düşüş gözlenmiştir (Haas ve ark., 2008).

Yashima ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları başlangıç SCD 5 mm olan hastalarda 1.60-1.10 mm düşüş gözlenmiştir. (Yashima ve ark., 2009)

Gomi ve ark 2007 de başlangıçta 4mm ortalama SCD de ise 1.62-0.75 düşüş gözlenmiştir (Gomi ve ark., 2007b)

Mascarenhas ve ark 2005 de ise 1.33-0.45 olarak tespit etmişlerdir(Mascarenhas ve ark., 2005)

Bazı araştırmalar ise anlamlı fark bulamamışlardır.(Smith ve ark., 2002)

Ayrıca Smith ve arkadaşları, 2 haftada SRP (Smith ve ark., 2002), Haffaje ve arkadaşları 3 haftada SRP tamamlamışlar(Haffajee ve ark., 2007) ancak anlamlı fark bulamamışlardır. Anlamlı fark bulunan çalışmalarda SRP 1 hafta içinde bitirilmiştir (Mascarenhas ve ark., 2005, Gomi ve ark., 2007b, Pradeep ve ark., 2008, Yashima ve ark., 2009).

Herrera ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir incelemeye göre debris uzaklaştırmanın kalitesi ve kronolojisi ilave antibiyotik kullanımının etkisini değiştirebilmektedir (Herrera ve ark., 2008b).

Yashima ve arkadaşlarına göre ise AZİTRO'nun ilave etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalarında 24 saat içinde bitirilen FMD ile 7 gün içinde bitirilen PMD protokolü

mikrobiyolojik ve klinik olarak değerlendirilmiş ve bir fark bulunamamıştır (Yashima ve ark., 2009).

Bu çalışmada ise 7 gün içinde 2 seansta SRP tamamlanmış ve son seansta AZİTRO başlanmıştır. Herrera ve arkadaşlarının 2008'deki ve Sanz ve Teughels'in 2008'deki çalışmalarında da aynı protokol izlenmiştir (Sanz ve Teughels 2008, Herrera ve ark., 2008a).

Gomi ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmalarına göre enfekte periodontal alanlarda AZİTRO konsantrasyonu 7. günde %50'ye ve 14. günde %20'ye düşmektedir. Bu süreç içerisinde SRP yapılması antibiyotiğin ilave faydasından yararlanmakta faydalı olacaktır (Gomi ve ark., 2007a).

Contopoulos-Ioannidis ve arkadaşlarının 2001'de yaptıkları çalışmaya göre AZİTRO yan etkisi sıklığı %0.7 gibi çok düşük rakamlardır (Contopoulos-Ioannidis ve ark., 2001).

Azitromisinin doz rejimi Amerika'da 500 mg ilk gün ve sonraki 4 gün 250 mg olmak üzere toplam 5 gün iken Avrupa'da ise 500 mg günde tek doz 3 günlük tedavi önerilmektedir. Her iki rejimin de 10 günlük antibiyotik rejimlerine göre üstünlüğü olmasına karşın Casey ve Pichichero'nun 2005'te yaptıkları çalışmalarına göre bakteri oranları karşılaştırıldığında Avrupa rejiminin daha etkili olduğunu göstermişlerdir (Casey ve Pichichero 2005).

Azitromisinin verildiği test grubunda 1, 3 ve 6. aylarda önemli oranda *P.gingivalis* azalmışken, kontrol grubunda 1. ayda düşmesine rağmen 3 ve 6. aylarda tekrar sayıca *P.gingivalis* artmıştır. *T.forsithia*'ya ise bu çalışmada başlangıçta %40 oranında tespit edilmesine rağmen diğer zamanlarda kontrol gurubunun aksine AZİTRO kullanan test gurubunda rastlanmamıştır (Oteo ve ark., 2010).

Gomi ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları çalışmada 1 ve 3. aylarda *T.forsythia*'ya rastlanmazken 6. ayda tekrar tespit edilmiştir. Yashima ve arkadaşlarının 2009'daki çalışmalarında ise *T.forsythia*'ya bakılan her aşamada rastlanılmıştır (Gomi ve ark., 2007b, Yashima ve ark., 2009).

Bu çalışmada klinik ve mikrobiyolojik açıdan test gurubu, kontrol gurubuna göre anlamlı derecede SCD'de KAS'da ve *P.gingivalis*, *A.A* ve *T.forsythia* seviyelerinde fark göstermiştir. Yan etkilerinin az olması, kolay kullanılabilen doz protokolü ile KP hastalarında AZİTRO'nun sistemik kullanımının faydası olabileceğini araştırmacılar düşünmektedirler (Oteo ve ark., 2010). Bu çalışmanın önemi ise SRP işleminin tek aşamada yapılmasının daha etkili olduğunu yaptıkları deneysel çalışma ve literatür taraması ile belirtmişler ve klinik parametreler açısından KP hastalarında AZİTRO verilen grup anlamlı şekilde daha iyi sonuçlar vermiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da en çok SCD'de azalma AZİTRO grubunda tespit edilmiştir.

Emingil ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları bir çalışmada ise AZİTRO'nun Agresif periodontitisli hastalarda SRP'ye ilave etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada klinik parametreler ile beraber MMP-8 ve Timp-1 seviyeleri ve mikrobiyolojik örnekler alınarak *A.actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *F.nucleatum*, *P.intermedia* ve toplam bakteri miktarı PCR ile incelenmiştir. DOS örnekleri ise ELISA ve immunoflometrik assay analizleri ile değerlendirilmiştir (Emingil ve ark., 2012).

Değerlendirmeye 6 mm ve daha derin tek köklü dişler dahil edilmiş ve toplam 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. SRP ve AZİTRO grubu ile SRP ve Plasebo grupları 16 kişilik gruplar halinde takip edilmiştir (Emingil ve ark., 2012).

Yapılan çalışmada SRP, 4 haftada bitirilmiş takibinde AZİTRO ya da plasebo tabletler 500 mg 3 adet günde tek doz olarak reçete edilmiştir. MMP-8 seviyeleri immunoflometrik olarak değerlendirilmiş ve Timp-1 ise doğal, kompleks ve parçalanmış olarak hepsine duyarlı olarak değerlendirilmiş ve total Timp-1 seviyesi incelenmiştir (Emingil ve ark., 2012).

Klinik sonuç olarak Azitro ve Plasebo grubu her zaman noktasında benzer sonuçlar vermiş. Aynı şekilde MMP-8 ve Timp-1 seviyeleri de her zaman noktasında benzer sonuçlar vermiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İki grupta da başlangıç verilerine göre anlamlı derecede iyileşme görülmüştür (Emingil ve ark., 2012).

P.gingivalis, *P.intermedia*, *T.forsithia*, *F.nükleatum* ve total bakteri miktarı tüm zaman noktalarında anlamlı bir fark bulunamamış. İki grupta da 2 hafta sonrasında anlamlı bir şekilde düşüş gözlenmiş daha sonrasında tekrar artış gözlenmiştir. Ancak çalışmanın hiçbir aşamasında eradike edilememiştir (Emingil ve ark., 2012).

İlave AZİTRO'nun klinik ve mikrobiyolojik olarak agresif periodontitis hastalarında konvansiyonel SRP'ye üstünlüğü bulunamamıştır. Sadece AZİTRO-SRP olan grupta ilk 1. ayda derin ceplerde 3 mm ve daha çok sondlanabilir cep derinliğinde azalma olmuş ancak SRP-plasebo daha sonraki aylarda benzer kazanımı göstermiş ve 6 aylık sonuçlarda anlamlı bir fark görülememiştir (Emingil ve ark., 2012).

MMP-8 seviyesindeki artış hastalığın ilerlemesine bağlanmış ve azalmasını ise yapılan SRP sonucunda enflamasyonun çözülmesi ile azaldığı vurgulanmıştır. Timp-1 seviyesi ise çalışma boyunca hep aynı seviyede kaldığı ve anlamlı bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (Emingil ve ark., 2012).

Mikrobiyolojik olarak incelenen periopatojenler çalışmada SRP sonrasında azalmış ancak eradike edilememiştir. Periodontal tedavinin mikrobiyolojik amacı hem SRP-Plasebo hem de SRP-AZİTRO grubunda tamamlanmış sadece test grubunda *T.forsithia* miktarı anlamlı bir şekilde daha az bulunmuştur (Emingil ve ark., 2012). Bu çalışmanın önemi AZİTRO'nun hem mikrobiyolojik olarak hem de klinik olarak değerlendirilmiş olması ve antibiyotiklerin ilave kullanılmasında daha önceden belirtildiği gibi (Deas ve Mealey 2010) kısa dönem olumlu etkilerinin yanında uzun dönemde tedavi öncesi mikrobiyolojik değerlere dönüldüğünü, kontrol grubu ile de benzer klinik iyileşme göstermesidir.

Gomi ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmada AZİTRO tek seferde yapılan SRP'den önce vermeyi hedeflemiş ve periodontopatik bakterilerin kontrolünün SRP'den önce yapılmasının klinik parametrelere ve mikrobiyolojik parametrelere olumlu sonuç verebileceğini düşünmüştür (Gomi ve ark., 2007b).

Plak kontrolünün periodontal tedavide esas olması ve diş fırçalama, diş ipi, diğer kişisel hijyen araçlarının yanında mekanik debritleme ve ilave periodontal cep küretajının gerekliliği ve bu işlemlerin KI, PI, SCD gibi parametreleri düşürmesi beklenirken bir yandan da sağlıklı periodonsiyumda bulunan bakteri profilini kazandırmayı amaçlamakta olduğunu bildirmişlerdir (Gomi ve ark., 2007b).

FMD tek seferde yapılan ve ilave klorheksidinin kullanıldığı ve genelde pyrexia ile sonuçlanan işlem olduğunu ve bu sebepten AZİTRO'nun FMD'den önce verilerek bakteri miktarı kontrolü sağlanan grup ile klasik FMD'yi kıyaslamıştır (Gomi ve ark., 2007b).

Test grubu olan 17 hastaya FMD'den 3 gün önce AZİTRO reçete edilmiş ve FMD bir hafta içinde tamamlamışlardır. Diğer kontrol grubu olan 17 hasta ise sadece 5 haftada tamamlanan FMD işlemine tabi tutulmuştur. Klinik işlemleri aynı araştırmacı teknik farklılıklar olmaması açısından tamamlamıştır. Tüm örnekleri de başka bir araştırmacı teknik sabitlik açısından tamamlamıştır. 5, 13 ve 25. haftalarda örnekler alınmıştır. SCD, GI, KI, DOS ve toplam bakteri miktarı ile siyah pigment üreten çubuklar BPRs miktarı değerlendirilmiştir (Gomi ve ark., 2007b).

Başlangıç klinik parametreleri aynı iken 13 ve 25. haftalarda SCD, KI, DOS'da istatistiksel anlamda farklılıklar gözlenmiştir. Test grubunda anlamlı şekilde GI daha iyi sonuçlar vermiştir. Vücut ısısında hiçbir grupta anlamlı bir fark bulunamamış ve hiçbir hasta pyrexia geçirmemiştir (Gomi ve ark., 2007b).

Bakteriyolojik veriler açısından test grubunda başlangıçta BPRs'ler için 5.05 coloniforming unit/ml ve antibiyotiğin son günü olan ve FMD başlamadan önce 4.54

colonyformingunit/ml olan bakteri seviyesi 13. haftaya kadar tespit edilebilen minimum değerin altında kalmışlar, 13. haftadan sonra tekrar 25. haftaya kadar artmışlar ancak başlangıç değerine ulaşamamışlardır. Kontrol grubunda ise, BPR miktarı başlangıç seviyelerinde kalmıştır. Total BPRs seviyesi 1. ayda yarı yarıya azalmış sonrasında başlangıç seviyelerine tekrar dönmüştür. Test grubunda periodontopatik bakteriler 13. haftaya kadar gözlenmezken kontrol grubunda durum 5. haftada gözlenmiştir (Gomi ve ark., 2007b).

Sonuç olarak AZİTRO'nun FMD'den önce verilmesinin klinik ve mikrobiyolojik etkileri olumlu olarak değerlendirilmiştir. AZİTRO'nun 3 günlük kullanımının diğer antibiyotik ajanlarının 7 ya da 14 günlük rejimleri ile denk olabileceği savunulmuştur (Gomi ve ark., 2007b).

Bu çalışmada da Deas ve arkadaşlarının 2010'da belirttiği gibi antibiyotik kullanılan grup kısa süreli olumlu etkiler mikrobiyolojik olarak göstermiş ve sonrasında başlangıç seviyelerine yaklaşmıştır. İlave antibiyotik kullanımı klinik parametreler için bir süre anlamlı olmuş ve kontrol grubu ile aynı değerlere yaklaşmıştır (Deas ve Mealey 2010).

Botero ve arkadaşlarının 2013 yılında şeker hastaları üzerinde yaptıkları HbA1c düzeyini kontrol ettikleri çalışmalarında, AZİTRO ve SRP 33 hasta, Plasebo ve SRP 37 hasta, sadece AZİTRO ve supragingival temizlik yapılan 35 hasta değerlendirmişlerdir. SCD'de çalışma sonunda en çok AZİTRO-SRP grubunda anlamlı bulunmuştur. KAS arasında AZİTRO-SRP ve Plasebo-SRP gurubu arasında anlamlı sonuç alınamamıştır (Botero ve ark., 2013).

Çalışmada AZİTRO 3 gün, günde tek doz 500 mg olarak SRP ile birlikte kullanılmış, aynı şekilde 3 gün plasebo ilaç günde tek doz SRP ile kullanılmış, 3 grupta ise AZİTRO 500 mg 3 gün günde tek doz ile sadece supragingival plak temizliği yapılmıştır. Srp ultrasonik aletler ile tek seferde yapılmıştır. Sonuçlar 3, 6 ve 9. aylar olarak alınmıştır. %8'den % 7.2'ye glisemik kontrol, HbA1C seviyesinde düşüş AZİTRO-SRP grubunda gözlenmiş, Pleasebo-SRP'de %7.9 dan %7.6 ya, AZİTRO'nun

tek başına uygulandığı grupta ise %8'lik seviyede anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak AZİTRO-SRP'nin plasebo ve sadece AZİTRO'ya göre daha iyi sonuç verdiği şeklinde çalışma değerlendirilmiştir (Botero ve ark., 2013). Bu çalışmada AZİTRO'nun glicemik indekse etkisi değerlendirilmiş ve çok az farklılık gözlenmiştir. AZİTRO'nun KAS'da diğer gruplara ilave etkisi olmamıştır. Ancak AZİTRO-SRP grubunda SCD'de anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Matsumura ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları deneysel çalışmada AZİTRO'nun insan epitel hücreleri üzerinde IL-8 üretimi üzerinde etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmada epitel hücre kültürü kullanmış, *E.coli* ya da *A.actinomiçetemkomitans* LPS'leri ile AZİTRO'nun olduğu ve olmadığı 2 grup stimule edilmiştir. Ekspres edilen proteinler PCR flowsitometre ve ELISA lar yardımı ile IL-8 üretimi için önemli olan NF-kB ve Rac1 seviyelerini ELISA ve Western Blotting ile incelenmiştir. Sonuç olarak AZİTRO'nun IL-8 mRNA ekspresyonunu, IL-8 üretimini ve NF-kB aktivasyonunun AZİTRO ve LPS ile stimule edilmiş grupta anlamlı bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. LPS ile uyarılmış Rac1 aktivasyonunda azaldığı gösterilmiştir (Matsumura ve ark., 2011).

Bu çalışma ile AZİTRO'nun antibakteriyel etkisi dışında anteinflamatuar etkisinde olduğunu göstermişlerdir (Matsumura ve ark., 2011).

İnsan gingival fibroblastlarıyla yapılan bir çalışmada, *P.gingivalisler'den* elde edilen lipopolisakkaritlerce uyarılmış fibroblastların doz ile orantılı olarak IL-8 üretimini arttırdığı tespit edilmiştir. Aynı deneyde AZİTRO uygulanan grupta ise IL-8 seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarlar periodontal tedaviden önce AZİTRO'nun kullanımının IL-8 seviyesini düşüreceğini öne sürmüşlerdir (Hirsch ve ark., 2012).

Periodontal sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada ilk gün 500 mg AZİTRO verilmiş ve takip eden 2 gün 250 mg AZİTRO verilmiş ve DOS'un son gün önemli ölçüde azaldığı ve eski haline 14. günde ulaştığı tespit edilmiştir. Proenflamatuar sitokinler, IL-8, TNF- α ve VEGF'nin 4. günde önemli derecede düştüğü gözlenmiştir (Hirsch ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada DOKSİ ile İbuprofenin SRP'ye ilave etkisi araştırılmıştır. 32 periodontitis teşhisi konulmuş hasta 4 gruba bölünmüştür. Grup 1; DOKSİ ilk gün 200 mg devamında 100 mg, grup 2; İbuprofen 800 mg hergün, grup 3; DOKSİ ve İbuprofen beraber aynı dozlarda ve grup 4 ise Plasebo tablet olarak 6 hafta boyunca reçete edilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin ağzın yarısı SRP işlemine tabi tutulurken diğer yarısı ise herhangi bir işleme tabi tutulmamıştır. PI, GI, SCD, KAS değerleri 3, 6, 12, 24 haftalarda tekrar alınmıştır. Araştırmacılar DOKSİ'nin tek başına ya da İbuprofen ile beraber kullanımının istatistiksel olarak anlamlı daha iyi klinik sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (Ng ve Bissada 1998).

Doksisiklin ve İbuprofenin kombine kullanıldığı grupta sadece DOKSİ kullanan gruptan daha iyi klinik sonuçlar verdiğini belirtmişler ve DOKSİ'nin immunmodülatör etkisinin olduğunu ancak İbuprofen nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç olarak DOKSİ'nin yaptığı etkiyi göstermediğini belirtmişlerdir. Bu sonucun nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar için araştırılmış uygun bir etken madde ve rejimin henüz bulunamadığını belki de verilen 800 mg 6 hafta uygun doz olamayabileceğini belirtmişlerdir (Ng ve Bissada 1998). İbuprofen non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar içerisinde en güvenilir ve en az yan etkisi olan propiyonik asit türevidir (Bushra ve Aslam 2010). DOKSİ'nin bu çalışmada ibuprofenden daha etkili antiinflamatuvar ilaç özellikleri olduğunun gösterilmesi önemlidir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, bifosfanatlar, p38MAPK inhibitörleri, lipoxinler, resolvinlerin etkisinin ispatlanmış olmasına rağmen, US Food And Drug Administration sadece düşük doz DOKSİ'nin kullanılmasını onaylamıştır. Orta ve ileri derecede KP'te yapılan birçok çalışmada düşük doz DOKSİ'nin kök yüzeyi düzleştirme işlemi ile beraber kullanımının faydalarını göstermişlerdir (Dentino ve ark., 2013).

Ancak matriks metalloproteinazlar vücutta her yerde bulunur ve fizyolojik süreçte işlevleri vardır. Uzun süreli inhibisyonlarının sistemik etkilerinin açık olmaması kullanılmaları için problem teşkil etmektedir (Dentino ve ark., 2013).

Tetrasiklin ve spiramisinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada toplam 96 hasta değerlendirilmiş ve 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar tetrasiklin kullanan, spiramisin kullanan ve plasebo ilaç kullanan bireyler olarak belirlenmiştir. 24 plasebo hastası, 27 tetrasiklin hastası ve 8 spiramisin hastası uygun şartları sağlamış ve klinik veriler 0. gün, 2, 8, 12 ve 24. haftalarda alınmıştır. PI, KI, SCD, KAS değerlendirilmiştir. Subgingival bakteriler diferansiyel boyama tekniği ile değerlendirilmiştir. 24. hafta sonunda tüm gruplar anlamlı derecede iyileşme göstermiştir. Başlangıç verileri değerlendirildiğinde 3 grup da homojen olmuş 24 hafta verilerinde, spiroket miktarı tetrasiklin ve spiramisin grubunda plaseboya oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Spiramisin ve tetrasiklin grubu kendi aralarında değerlendirildiğinde spiroketlerin görülme yüzdesi spiramisin grubunda tetrasiklin ve plasebo grubundan daha düşük oranda bulunduğu tespit edilmiştir (Al-Joburi ve ark., 1989). Bu çalışmanın önemi ise antibiyotik grupları ve kontrol grupları arasında tedavi sonrasında klinik veriler değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamasıdır. Mikrobiyolojik olarak yapılan 24 haftalık takipte ise Deas ve arkadaşlarının belirttiği gibi kısa süreli iyileşme gözlenmektedir (Deas ve Mealey 2010).

Gaikwad ve arkadaşlarının 2013'te yaptıkları ve tip 2 şeker hastası olan KP hastalarında glycated hemoglobin levels (HbA1c) seviyelerinin ve klinik parametrelerin DOKSİ verilen test grubu ile sadece SRP verilen kontrol grubu arasındaki farklarını incelemiştir. Araştırmaya 50 kişi dahil edilmiş ve 6 ay boyunca antibiyotik almamış sigara ve türevlerini kullanmayan, 30 yaş ve üstü ve son 6 aydır periodontal tedavi görmemiş bireyler dahil edilmiş ve 2 grup oluşturulmuştur. Test grubunda FMD ve sistemik DOKSİ verilmiş kontrol grubunda ise sadece FMD yapılmıştır (Gaikwad ve ark., 2013).

Klinik kayıtlar ve HbA1c değerleri başlangıçta ve takip eden 1, 2, 3 ve 4. aylarda alınmıştır. HbA1c seviyesi her iki grupta da anlamlı derecede düşüş göstermiş ancak iki grup birbiri ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Gaikwad ve ark., 2013).

TG ve KG her ikisinde yapılan çalışma sürecinde klinik veriler açısından olumlu sonuçlar vermiştir. TG SCD değerleri başlangıçta 3.36 ± 0.35 den 1. ayda 3.28 ± 0.39 'a ve

4. ayda 2.67 ± 0.32 'ye düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Gaikwad ve ark., 2013).

KG'de ise SCD değerleri başlangıçta 3.34 ± 0.40 'tan 1. ayda 3.05 ± 0.30 'a ve 4. ayda ise 2.82 ± 0.21 'e düşmüştür ki bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama SCD değeri 4. ay verileri karşılaştırıldığında anlamlı derecede fark bulunmuştur. Bu da TG'nin KG'den anlamlı derecede daha düşük PD değerleri olduğunu göstermiştir (Gaikwad ve ark., 2013).

Klinik ataşman seviyesi KAS ise TG'de başlangıçta 3.62 ± 0.50 'den 4. ayda 2.69 ± 0.42 olarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Kontrol grubunda ise 3.46 ± 0.56 'dan 4. ayda 2.99 ± 0.49 'a düşmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arası TG ile KG arasında KAS değerleri incelendiğinde TG'de KAS değerlerinde daha çok azalma tespit edilmiştir. PI, TG ve KG'de başlangıç ve 4. ay seviyelerinde anlamlı fark tespit edilmiş ve her iki grupta da iyi klinik sonuçlar alınmıştır. Gruplar arası incelendiğinde ise PI istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GI ise her iki grupta da başlangıç ve 4. ay seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı farklılık tespit edilmiş ancak gruplar arası değerlerde çalışmanın her hangi bir zamanında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Gaikwad ve ark., 2013).

Sonuç olarak TG ve KG her ikisinde de periodontal durum ile diabetik kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantılar tespit edilmiştir. Ancak TG ve KG arasında ilave DOKSİ'nin KAS ve SCD değerlerinde daha iyi sonuçlar alınmasına karşın gruplar arası değerlendirildiğinde HbA1c değerleri arasında anlamlı derecede fark bulunamamıştır (Gaikwad ve ark., 2013). Bu çalışmanın önemi antiinflamatuvar özelliklerinin de olduğu gösterilen DOKSİ'nin (Ng ve Bissada 1998) tip 2 diabet hastaları üzerine bir etkisinin olduğunun araştırılmış olmasıdır. Deas ve arkadaşlarının daha önceden belirttiği gibi antibiyotik grubunda kontrol grubuna oranla daha iyi klinik sonuçlar bu çalışmada da gözlenmektedir (Deas ve Mealey 2010).

Doksisiklin'in tip 1 diabet hastalarında sadece SCD, KAS, PI, GI gibi klinik indekslerine bakılmıştır. Antibiyotik verilen grupta sığ ceplerde anlamlı fark yok iken,

orta ve derin ceplerde anlamlı fark SCD ve KAS de bulunmuş, PI'de anlamlı fark supragingival plağa antibiyotiklerin etkisinin minimal olmasından dolayı çıkmamıştır (Llambes ve ark., 2005). Bu çalışmanın önemi DOKSİ'nin tip 1 idabet hastaları üzerine etkisinin değerlendirilmiş olmasıdır.

KP'li hastalarda AMOK ve METRO etkinliği 51 hasta üzerinde 6 aylık süre içerisinde takip edilmiştir. PI, GI, SK, SCD parametreleri değerlendirilmiştir. 4 mm ve üzerinde ceplerde KAS ve SCD'de anlamlı fark test grubu ile kontrol grubu arasında bulmuşlardır. Antibiyotik kullanımının en önemli avantajını derin ceplerde tespit etmişlerdir ve 5 mm üstü ceplerde ortalama cep derinliği 7.3 ± 0.3 mm'den 3.6 ± 0.8 mm'ye gerilemiş, aynı parametre kontrol grubunda başlangıçta 7.2 ± 0.7 'den 4.9 ± 1.4 'e düşmüştür.

Kontrol grubunda ve test grubunda var olan bu cep derinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar neticesinde antibiyotik kullanma klinik parametrelerde anlamlı fark elde etmesi ve devam tedavi ihtiyacını azaltması sebebi ile kullanılması gerekmektedir (Cionca ve ark., 2009).

4 mm'den fazla olan cepler kontrol grubunda kişi başına 4.4 iken test grubunda 1.3'e düşmüştür

Günümüzde antibiyotik kullanımının sadece agesiif periodontitis hastaları ya da spesifik mikroorganizmaların bulunduğu durumlarda kullanılmasının önerilmesini yanlış bulmuşlardır. En etkili tedavinin mekanik tedavi ile bölgede bulunan total bakteri sayısının azalmasından hemen sonra verilen antibiyotik olduğunu belirtmişlerdir. Mekanik tedavi olmadan verilen antibiyotiğin çok kısa süreli olumlu etkilerinin yanında biyofilme penetre olamamaları gibi nedenlerle istenilen antibakteriyel etkiyi yapamamaları, tedavi edilmemiş bireylerde diş hekimince reçete edilmemiş antibiyotiklerin kullanılması ile periodontitis hastalarının istemeden var olan plak mikroorganizmalarının üzerine etkileri ile daha çok antibiyotiğe karşı direnç gelişmiş bakteri olacağını belirtmişlerdir. Bu nedenle ve ayrıca 4 mm ve üzeri derin ceplerde antibiyotik ile mekanik tedavinin sadece mekanik tedaviye kıyasla anlamlı derecede daha

etkili olduğu bilgisi ile antibiyotik kullanımının periodontolojide daha çok kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (Cionca ve ark., 2009). Bu çalışmada AMOK ve METRO KP hastaları üzerine klinik verileri değerlendirilmiştir ve bizim çalışmamıza paralel veriler elde etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada 118 kişi AMOK-MET-SRP, MET-SRP ve PLASEBO-SRP olmak üzere toplam 3 ana grup ve her gruptaki kişileride PLASEBO GARGARA ve CHX GARGARA olarak 2'ye bölünmüştür (Feres ve ark., 2012).

Çalışmanın sonucu olarak antibiyotik kullanan gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlar ancak AMOK ve METRO kombine kullanılmasının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. İlave olarak antibiyotik kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı bir fark bulmuşlardır. CHX kullanan ve kullanmayanlar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yapılan çalışmalarda genellikle derin ceplerdeki değişim iyileşme kriteri olarak değerlendirilmektedir ve bu çalışmada da derin ceplerde antibiyotik kullanan bireylerden alınan klinik ölçümler kontrol grubuna göre derin ceplerde anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Feres ve ark., 2012).

1 yıl sonunda gruplar arasında derin cepleri bulunan bireyleri kendi aralarında karşılaştırmışlar. Antibiyotik kullansın ya da kullanmasın çok derin cepleri olan bireylerde antibiyotik terapisinden olumlu sonuç alınmadığını ve bunların direkt periodontal cerrahi ile tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada bu durumda tespit edilen hasta 117 hasta içerisinde 9 olarak bildirilmiştir. Antibiyotik kullanan bireylerden elde edilebilecek olumlu klinik iyileşmenin tahmin edilebilir olmasının yanında sadece SRP yapılan hastaların tahmin edilemeyen cevap verdiğini bildirmişlerdir (Feres ve ark., 2012).

Bu çalışmada 1 yıl sonunda 5'ten büyük cep derinliği olan diş sayısı en az AMOK-METRO-SRP-CHX grubunda gözlenmiştir (Feres ve ark., 2012).

Araştırmacılar sonuç olarak yaygın KP hastalarında antibiyotik kullanımının olumlu sonuç verdiğini ve ilave CHX kullanımında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Feres ve ark., 2012). Bu çalışma ise antibiyotik verilen gruplarda daha iyi klinik sonuçlar alınması, en iyi grubun kombine grubunda olması ile değerli bir çalışmadır. 5'mm den büyük diş sayısı bir yıl sonra en az AMOK-MET-SRP-CHX grubunda olması önemlidir.

66 hastanın değerlendirildiği AMOK ve METRO tek başına ve kombine olarak test edildiği çalışmada 46 yaşından küçük KP hastaları incelenmiştir. AMOK-SRP, METRO-SRP, KOMBİNE-SRP ve Plasebo-SRP olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Her ilaçtan günde 3 doz 7 gün süre ile kullanılmış ve subgingival plak örnekleri ile ataşman kaybı, Kİ, Pİ miktarları başlangıçta, 1, 3 ve 6. aylarda alınmıştır (Rooney ve ark., 2002).

AMOK-MET grubu 15 kişi, METRO-Plasebo grubu 16 kişi, AMOK-Plasebo grubu 16 kişi, Plasebo-Plasebo grubu ise 15 kişi olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Tedavi etkileri kombine antibiyotik grubunda her aşamada daha etkili olduğu gözlenmiş ve en düşük etkinlik plasebo grubunda tespit edilmiştir. Ataşman kaybı, KI ve mikrobiyolojik toplam bakteri miktarı sayımı verileri AMOK-MET grubunda en pozitif değerleri vermiş, diğer antibiyotik gruplarının plaseboya üstünlüğü de not edilmiştir. *P.intermedia* miktarı tüm antibiyotik gruplarında her zaman plasebodan daha az bulunmuştur (Rooney ve ark., 2002).

İlave antibiyotiğin etkisinin ilk 3 ay içinde olmakta ve devamında yapılan 6. ay kontrolü bu 3. ay verilerinin devamı olacağı belirtilmiştir (Rooney ve ark., 2002).

Yüksek cep derinliği ve ataşman kaybı oranları tedavi sonrasında azalmış ve düşük cep derinliği ve ataşman kaybı olan ceplerin oranı tedavi sonrasında artmıştır. Tüm verilerde değişim ilk ayda gözlenmiş ve altı ay boyunca devam etmiştir (Rooney ve ark., 2002).

Cep derinliğinde azalma 3 şekilde olabileceği düşünülmüştür;

- Enflamasyonun azalması ile,
 - Uzamış birleşim epitelinin oluşması ile,
 - Kollajenlerin re-organizasyonu ile sondun penetrasyonunu etkileyebileceği şeklinde belirtilmiştir
- (Rooney ve ark., 2002).

Lang ve arkadaşları 1986 ve 1990'daki çalışmalarında SK ve SUPP olmaması hastalığın devam etmediğini göstermek için iyi işaret olduğunu göstermişlerdir (Lang ve ark 1986, Lang ve ark 1990). İlave antibiyotiğin verildiği her grup plasebo ile karşılaştırıldığında daha iyi klinik verileri vermişlerdir (Rooney ve ark., 2002).

Plak skorları tedavi öncesinde de verilen ağız hijyeni eğitimi sebebi ile zaten düşük olması sonucunda karşılaştırılacak verilerin genişliğinin az olması ve antibiyotiklerin uzun dönemde plak oluşumu ile ilgili bir kanıt olmaması sebebi ile anlamlı bir veri bulunamamıştır (Rooney ve ark., 2002). En iyi klinik sonuçların AMOK-MET kombine tedavisinde olması ve en etksiz grubun plasebo grubu olması ve *P.intermedia*'nın 6 ay boyunca AMOK-MET grubunda en az değerde olması ve diğer antibiyotik gruplarının da plasebo grubundan daha iyi klinik sonuçlar vermiş olması önemlidir.

Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51 hasta dahil edilmiş ve sadece SRP, SRP-METRO, SRP-METRO-AMOK olduğu 3 grup N=17 olacak şekilde hazırlanmıştır. METRO 400 mg günde 3 doz 14 gün, AMOK-METRO 500 mg günde 3 doz 14 gün olacak şekilde reçete edilmiştir. Klinik ve mikrobiyolojik veriler başlangıçta ve 3 aylık dönemde incelenmiştir. Checkerboard DNA-DNA hibridizasyon yöntemi ile her hastadan 9 plak örneği alınarak toplam 40 bakteri türü incelenmiştir (Silva ve ark., 2011).

METRO-AMOK olan grup en iyi KAS, SCD değerlerini orta ve derin ceplerde vermiştir. 3 aylık değerlendirmede AMOK-METRO grubu 5 mm'den büyük cep oranında

da SRP'den daha düşük veriler vermiştir. METRO kullanımının esas ilave etkisi derin ceplerde büyük oranda cep derinliğindeki azalması olmuştur. Sadece SRP-METRO-AMOK grubu kırmızı kompleks sayısında anlamlı farklılık göstermiş ve sadece SRP'ye oranla mikrobiyal profilde daha iyi faydalı değişimler sağlamıştır (Silva ve ark., 2011).

KP'nin tedavisinde birçok antibiyotik kullanılmasına rağmen, METRO tek başına ya da AMOK ile beraber kullanılması en çok tercih edilendir. METRO anaerobik bakteri türlerine çok etkili olması sebebi ile ve KP'nin ilerlemesinde de anaerobik patojenlerin etkinliği düşünüldüğünde çok etkili olmaktadır (Silva ve ark., 2011).

Günümüzde METRO ve AMOK-METRO'nun KP hastalarında klinik etkilerinin kıyaslandığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (Rooney ve ark., 2002, Matarazzo ve ark., 2008).

Her iki çalışmada METRO-AMOK-SRP ile beraber kullanımının daha iyi KAS ve SCD değerleri verdiği konusunda sonuca ulaşmışlardır. Sadece METRO kullanımının daha az etkili olduğunu belirtmişlerdir. Direkt olarak sigara içmeyen hastalar üzerinde mikrobiyolojik etkileri incelenmemiştir. Mattazaro ve arkadaşları 2008'de KP hastalarında sigara içen popülasyonda METRO, METRO-AMOK kombine kullanımının subgingival mikrobiyolojik profile etkisini incelemişlerdir. İki antibiyotiğin beraber kullanımı sadece METRO kullanan gruptan daha üstün ve antibiyotik gruplarında plaseboya göre daha üstün klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar göstermiştir. İki antibiyotiğin kullanımı kırmızı kompleks bakterileri olan *P.gingivalis*, *T.denticola* ve *T.forsythia* oranlarında anlamlı düşüş ile faydalı aktinomiçes ve mavi kompleks bakterilerinde artış gözlenmiştir (Silva ve ark., 2011).

Yaptıkları bu çalışmada sigara içmeyen popülasyonda METRO-AMOK-SRP'nin METRO-SRP ve SRP'ye etkinliğinin yaygın KP hastalarında incelemişlerdir (Silva ve ark., 2011).

Antibiyotikler mekanik tedaviye başlanılan ilk gün başlanmış, 4 ya da 6. seansta SRP tamamlanmış ve ilk gün ile 3 ay sonrası mikrobiyolojik olarak karşılaştırılmıştır (Silva ve ark., 2011).

SCD'ler 3 gruba ayrılmış olup $SCD \leq 3$, $SCD 4-6$, $SCD \geq 7$ mm olarak değerlendirilmiştir.

Primer ve sekonder sonuç değişkenleri;

Bu çalışma 2 adet antibiyotik protokolü ile kontrol tedavi protokolünün klinik ve mikrobiyolojik etkilerini incelemiştir. Primer sonuç değişkeni, başlangıç SCD değeri 7 ve üstü olan $SCD \geq 7$ olan ceplerin KAS değerleri, sekonder sonuç değişkenleri ise ortalama tüm ağız SCD ve KAS değeri, ortalama 7'den büyük eşit SCD ve KAS değeri, SCD 4-6 arası KAS ve SCD, ortalama bakteri sayılarıdır. Tüm gruplar için başlangıç parametreleri arasında fark bulunmamaktadır. Tüm gruplar tedavi sonunda anlamlı şekilde iyileşme göstermiştir. Tüm antibiyotik grupları sadece SRP'den daha fazla tam ağız SCD azalması göstermiştir. Ayrıca KAS değerleride plasebo-SRP'den hem ≥ 7 mm olan ceplerde hemde 4-6 mm olan ceplerde göstermiştir (Silva ve ark., 2011).

3 ay sonunda METRO-AMOK grubunda anlamlı şekilde daha az derin cepler kontrol grubu ile kıyaslandığında gözlenmiştir (Silva ve ark., 2011).

Başlangıçta tüm hastalarda *P.gingivalis*, *T.denticola* ve *T.forsythia*, yani kırmızı kompleks gözlenmiştir. Başlangıç ve 3. ay sonrasındaki her çalışma grubunda subgingival mikrobiyal yapı oranlarını değiştirmiştir. Ancak kırmızı kompleksi anlamlı şekilde azaltabilen tek AMOK-METRO grubu olmuştur. Kırmızı kompleksten METRO+SRP grubunda sadece *P.gingivalis* ve *T.denticola* oranında azalma olmuştur. Diğer patojen grup olan turuncu bakteri grubunda AMOK+METRO grubunda anlamlı azalma gözlenirken METRO+SRP grubunda ise sadece *E.nodatum* anlamlı şekilde oranı azalmıştır (Silva ve ark., 2011).

AMOK-METRO grubu sadece SRP'ye oranla çok daha fazla KAS kazancı ve SCD azalması göstermiştir. Diğer bir kazanç ise devam tedavi gerektiren $SCD \geq 5$ mm olan ceplerin 3. ay sonrasında çok daha az olmasıdır. AMOK-METRO = (5.3 \pm 4.4) iken sadece SRP (13.3 \pm 14.9) olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlar Cionca ve arkadaşlarının 2009'daki çalışmaları ile paralel veri vermiştir (Cionca ve ark., 2009, Silva ve ark., 2011).

Sadece METRO-SRP olan grupta ise (9.4 \pm 8.8) olarak gözlenmiştir. Bu da Rooney ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları çalışmanın sonuçları ile paraleldir (Rooney ve ark., 2002). Bu çalışmada aynı zamanda $SCD \geq 6$ mm olan ceplerin 6. ay takiplerinde en az AMOK-METRO grubunda sonra METRO-SRP grubunda ve en çok da SRP grubunda olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca AMOK-METRO grubu sadece METRO-SRP ve SRP grubundan daha çok KAS kazancı göstermiş ve bu sonuçta Matarazzo ve arkadaşlarının 2008'de ile Mestnik ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları çalışmalara paralellik göstermektedir (Matarazzo ve ark., 2008, Mestnik ve ark., 2010, Silva ve ark., 2011).

Sadece AMOK-METRO-SRP grubunda kırmızı kompleks oranı anlamlı derecede düşmüştür. Bu grup turuncu komplekste de anlamlı derecede etkili olmuştur (Silva ve ark., 2011).

Matarazzo ve arkadaşları 2008'de aynı çalışmayı sigara içen kişiler üzerinde yapmıştır. Ancak sigara içen bireylerde turuncu kompleks patojenleri oranını düşürmede tam anlamı ile etkili olamamıştır. Hatta bu mikroorganizmaların sayısında 3. ayda artış sigara içen tüm gruplarda gözlenmiştir. En çok da fusobakterium türlerinde artış gözlenmiştir (Matarazzo ve ark., 2008, Silva ve ark., 2011).

Bu çalışma sigara içmeyen bireylerde Matarazzo ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmanın aynı protokolü ve aynı coğrafik bölge hastalarına uygulanmıştır. Bu iki çalışmadan alınan veriler değerlendirildiğinde, sigara içen bireylerin periodontal tedaviye cevap vermemesinin sebebi bu turuncu bakterilerin dokuda SRP sonrası kalması ile olabileceğini savunmuşlardır (Matarazzo ve ark., 2008, Silva ve ark., 2011). Bu çalışmada ise AMOK-METRO grubu ile METRO grubu klinik ve mikrobiyolojik olarak karşılaştırılmış, AMOK-METRO grubu daha iyi klinik ve mikrobiyolojik değerler

vermiştir. Kırmızı kompleks bakterileri üzerine AMOK-METRO grubu en etkin grup olması önemlidir.

Yapılan bir çalışmada 28 hasta dahil edilmiş ve FMD ultrasonik olarak uygulanmış ve Plasebo-FMD, AMOK-METRO-FMD olarak 2 grup oluşturulmuştur. Klinik parametrelerle beraber ELISA kiti ile prostoglandin E2, IL-1B, ve Interferon Gama seviyelerini DOS'da incelenmiştir. PCR analizi ile *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *A.A* miktarları kıyaslanmıştır. Elde ettikleri sonuca göre test grubu kontrol grubuna göre daha iyi klinik sonuçlar vermiştir. PCR ve ELISA kitlerinden alınan verilerden test ve kontrol gruplarında 6. ayda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buna göre AMOK-METRO kombinasyonunun KP hastalarında 6 aylık süreç incelendiğinde immünolojik ve mikrobiyolojik olarak fark yaratmadığı sonucuna varmışlardır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Periodontitisin tedavisinde kök yüzeyinden plak uzaklaştırmasının ve tekrar kolonizasyonda diş çevresi dışındaki bakteri kolonizasyon odaklarına değinmişler ve AMOK-METRO gibi antibiyotik rejimlerinin tekrar kolonizasyonu önleyeceğini savunmuşlardır. Ayrıca tam ağız dezenfeksiyonu, klorheksidin kullanımı ile beraber küretler yardımı ile kuvvet uygulayarak kök yüzeyinin uzaklaştırılmasının periodontal iyileşmede etkisinin olmadığını, ultrasonik aletler ile hafifçe bastırılarak uygulanan tam ağız dezenfeksiyonunun bakterilerin lipopolisakkaritlerini kolayca uzaklaştırdığı da düşünülürse etkili olacağını savunmuşlardır. Bu konsepti ilk Smart ve arkadaşları tanımlamıştır. Bu konsepti konservatif instrumentasyon rejimi olarak tanımlamıştır. Tekrarlanarak hafifçe basınç uygulanan ve sadece limitli bir süre aralığı uygulanan enstrümentasyonu tarif etmiştir. Bu uygulamanın amacı biyouyumlu kök yüzeyi elde edilmesidir (Smart ve ark., 1990, Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Zanatta ve arkadaşları bu yöntemi uygulayarak tam ağız ultrasonik dezenfeksiyonu KP hastalarında etkinliğini araştırmıştır. Konvansiyonel dezenfeksiyona alternatif olabileceğini belirtmiştir (Zanatta ve ark., 2006).

Her grupta yaklaşık 12 kişi olmasının nedeni araştırmanın %80 güç ile gruplar arasında 1 mm klinik ataşman kazancı farklılıkları yakalayabileceği hesaplanmıştır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Ultrasonik temizlik 45 dakika olarak belirlenmiş ve plasebo ya da AMOK-METRO başlanmıştır. Antibiyotik 7 gün günde 3 doz AMOK-375mg METRO-250 mg olarak verilmiştir. 6 aylık takipte her ay hasta çağırılmış ve supragingival plak kontrolü ve oral hijyen kontrolü sağlanmıştır. 3. ayda SK olan ve SCD>5 olan yerler tekrar ultrasonik olarak temizlenmiştir. Klinik ve mikrobiyolojik kayıtlar 3 ve 6. aylarda tekrarlanmıştır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

İmmünolojik olarak PGE2- IL-1B ve IFN-gama değerleri incelenmiştir.

Çalışmaya 13 test ve 12 kontrol dahil edilmiş ve toplam 108 bölge kontrolde, 112 bölgede test grubunda SCD \geq 5mm bulunmuştur. Başlangıç verileri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve klinik parametreler gruplar arasında benzer olduğu gösterilmiştir (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Plak skorları başlangıçta TG'de 40, KG'da 30 iken istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. KI değerlerinde hiçbir zamanda anlamlı bir fark bulunmamıştır. PI ve KI'de tedavi başlangıcı ve sonunda her iki grupta da iyileşme sağlanmıştır. Aralarında fark bulunmamıştır. KI tedavi sonunda yani 6. ay sonunda TG 'da %7.75 iken KG'da %21.11 olarak anlamlı fark bulunmuştur (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Tüm gruplarda dişeti kenarı seviyesinde artma, SCD'de azalma ve RAS'da kazanç sağlamışlardır. 6 aylık sonuçlarda SCD'de azalma TG'de 3.28 ± 0.41 iken KG'da 2.45 ± 0.50 olmuştur. Ortalama RAS kazancı TG'de 1.88 ± 0.89 ve KG'da 1.68 ± 0.95 olarak bulunmuştur (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Tüm SCD \geq 5mm olan ceplere %100 denilirse eğer tedavi sonrasında kontrol grubunda bu bölgelerden %21.30'u KG'da ve %8.93'ü T'de 3. ayda gözlenmiştir. 6. ayda

ise bu bölgelerden SCD \geq 5 olan bölgeler %17.59 K'da iken %2.68 TG grubunda olmuştur (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

FMUD tam ağız ultrasonik temizlik KP hastalarında konvansiyonel temizlik kadar etkisi olabilmektedir. Konservatif yaklaşım olması, daha az tedavi zamanı, tedavi maliyetinin düşmesi gibi avantajları bulunmaktadır ve ilave antibiyotik kullanımı bu faydaları daha belirgin hale getirmektedir. Sonuç olarak ilave antibiyotik kullanımının 6 aylık sonuçlarda anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. TG daha az SK, daha çok RAS kazancı ve SCD'de daha çok azalma göstermiştir. TG grubunda daha az ileri tedavi gerektiren SCD \geq 5mm cep gözlenmiştir (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

KI'de klinik stabilite ile ilişki kurulmuştur (Lang ve ark., 1990). KI ve SCD ataşman kaybı ile ilgili ilerisi için anlamlı faktörlerdir (Vanooteghem ve ark., 1987).

Bu çalışmada test grubunda KI anlamlı derecede azalmış ve SCD'de anlamlı derecede azalmıştır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Klinik sonuçlar mikrobiyolojik ve immünolojik sonuçlara paralel seyretmemiştir. Tedaviler arasında *P.gingivalis*, *T.forsythia* ve *A.A*'ta arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PGE2, IL1B ve IFN-gama seviyelerinde de anlamlı fark bulunamamıştır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Mikrobiyolojik çalışmalarda anlamlı bir fark bulunamamış benzer çalışma olan (Cugini ve ark., 2000) da ve *A.A* seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar değerlendirilirken mikrobiyolojik çalışmalar örneklerin toplanma şekli ile ve mikroorganizmaların tanımlanma metodları ile ve çalışılan popülasyonun farklılığı ile değişmekte olmasından dolayı dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmadan elde edilen verilere göre mikrobiyolojik olarak anlamlı fark olarak sadece test grubu ilgilenilen bakterileri tanımlanabilen miktarın altına düşürmüştür. Bu da ağızda patojenler için rezervuar görevi gören tonsil dil ve mukoz membran gibi bölgelerde kontrol grubunda bakteri bulunması test grubunda ise sistemik antibiyotikler ile bunlarında

sayısında azalma olması ile açıklamışlardır (Cugini ve ark., 2000, Rudney ve ark., 2001, Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

İmmünolojik verilerde ise IL1B ve PGE2’de anlamlı bir düşüş hem kontrol hem test grubunda gözlenmiş ancak aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. IFN gama seviyelerinde ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kullandıkları ELISA kitinin tanımlama frekansının düşük olmasına ve ayrıca bu sitokinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlamıştır (Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008).

Araştırmaya dahil edilen hastaların antibiyotiği bitirme oranını %76.92 olarak tanımlamıştır. Guerrero ve arkadaşlarının AMOK ve METRO agresif periodontitis hastalarında kullanımını karşılaştırdığı çalışmada antibiyotik kullanım oranı %80 olmuştur (Guerrero ve ark., 2005). Antibiyotiğin tedavi döneminde düzenli kullanılması klinik verileri etkilemektedir. Antibiyotiğe katılım %100 olursa daha iyi klinik veriler elde edilmesi kaçınılmazdır (Guerrero ve ark., 2005, Del Peloso Ribeiro ve ark., 2008). Bu çalışmada AMOK ve METRO’nun antiinflamatuvar etkisi olup olmadığı incelenmiş ve kontrol grubu ile benzer değerler alınmıştır. Mikrobiyolojik olarak AMOK-METRO ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak FMUD konseptinin denendiği çalışmada her iki grupta da benzer klinik ve mikrobiyolojik iyileşme belirlenmiştir.

Lopez ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada 46 erişkin periodontitis teşhisi konulmuş hastaya oral hijyen motivasyonu verilmesi de dahil hiçbir müdahale yapılmamış ve sadece 23 hastaya 250 mg METRO ve 500 mg AMOK günde 3 kez 1 hafta süre kullanılmak üzere reçete edilmiştir. Kontrol grubunda aynı şekilde hiçbir müdahale edilmemiş ve plasebo ilaç reçete edilmiştir. *A.A*, *P.gingivalis*, *P.intermedia* miktarları DNA analizleri ile incelenmiş ve 0. gün ve 2. ay sonrası plak örnekleri toplanmıştır. (Lopez ve Gamonal 1998).

Sonuç olarak plak değerlerinde her iki grupta da değişiklik olmamış ancak sondlamada kanama verileri AMOK-METRO grubunda 2 ve 4. aylarda anlamlı bulunmuştur. Ortalama cep derinliği ve ortalama ataşman kazancıda AMOK-METRO’da

anlamli bulunmuştur. 2 ay sonra alınan örnekler DNA metotları ile incelendiğinde *P.gingivalis* içeren bölge sayısı ve *P.intermedia* içeren bölge sayısı anlamli şekilde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak METRO-AMOK kombine tedavisinin subgingival flora yapısını değiştirdiğini göstermişlerdir. (Lopez ve Gamonal 1998).

Başarılı bir periodontal tedavinin esası subgingival mikrofloranın kompozisyonunun değişmesine bağlı olmaktadır. Bu şekilde periodontal tedavinin hedefi patojen mikroorganizmaları elimine etmek ya da konak tarafından kabul edilebilir seviyelere getirmek gerekmektedir. Sistemik antibiyotiklerin kullanım amacı ise bu patojen spesifik mikroorganizmaların cep içinden elimine edilmesi ve bu antibiyotiklerin cep içinde bakterileri elimine edecek konsantrasyona ulaşabilmeleridir (Lopez ve Gamonal 1998). Bu çalışma literatürde ulaşılabilen tedavi edilmeyen KP hastalarının değerlendirildiği tek çalışma olması ile ve tedavi edilmeyen KP hastalarında subgingival mikroflora hakkında bilgi vermesi sebebi ile önemlidir.

Monika Astasov ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları AMOK-METRO'nun titanyum diskler üzerinde oluşturulan *P.gingivalis*, *F.nukleatum* ve *S.sanguis* içeren 72 saatlik biyofilm üzerine çeşitli konsantrasyonlarda AMOK ve METRO ayrı ayrı ve kombine olarak uyguladıkları çalışmada mikrokolorimetrik tanımlama yöntemi kullanmışlardır. Anaerobik ortamda yapılan deneylerde tüm antibiyotik konsantrasyonlarında bakterilerin lag fazını uzatmıştır. Maksimum büyüme miktarları kontrol grubuna oranla tüm antibiyotik konsantrasyonlarında azalmıştır. Antibiyotiklerin kombine edilmesi elde edilen etkiyi arttırmamıştır. Bakterilerin MİK değerinin 10 katı konsantrasyonda diskler üzerinde bulunan bakteriler inhibe edilmiştir. Kombinasyon tedavisi sadece METRO oranla daha efektif bulunmuş ancak AMOK tek başına kullanılması ile kıyaslandığında minör farklılıklar tespit edilmiştir (Astasov-Frauenhoffer ve ark., 2014).

METRO'nun fibroblastlara difüzyonunun incelendiği bir çalışmada METRO hücre dışı ve hücre içi konsantrasyonu incelenmiştir. HPLC metodu ile incelenen konsantrasyon farkları sonucunda pH, ısı, konsantrasyon farkı, taşıyıcı reseptör blokörleri ile yapılan çalışma sonucunda METRO'nun hücre içine basit difüzyon ile girdiği tespit

edilmiştir. Bu da yapılan kültür çalışmalarında 37 °C derecede 3 dakikada ve +4 derecede ise 2 dakikada tamamlanmaktadır (Yu ve ark., 2009).

Florokinolonlar ve tetrasiklinler ise aktif transport sistemleri ile taşınmaktadır. Bu sebeple bu antibiyotikler kan konsantrasyonundan daha yüksek seviyede insan fibroblastlarında bulunmaktadır. Bu şekilde rezervuar görevi görmektedirler. Ancak METRO insan fibroblast konsantrasyon değerleri plazmadaki ile aynıdır (Yu ve ark., 2009). METRO'nun hücre içine taşınma şeklinin tespit edildiği çalışma, diğer antibiyotiklerin taşınma prensiplerinin aktif yolla olabilmesi yada spesifik hücrelerde birikmesi ile kıyaslandığında (Hirsch ve ark., 2012) METRO'nun tüm vücuda iyi penetre olmasının tespit edilmesi sebebi ile önemlidir.

İnsan nötrofillerinde hücre içi hücre dışı AZİTRO konsantrasyon farkı 24 h inkübasyondan sonra 10 kattır. Farelerde 26 kat daha fazla hücre içi konsantrasyon tespit edilmiştir. Devamında ekstraselüler matriksteki antibiyotiğin uzaklaştırılması ile hücre içinden dışına AZİTRO'da ilk bir saatte %19 luk çıkış tespit edilmiştir. Bu durum Eritromisin ile tekrarlandığında, hücre dışına ilk bir saatte %85'i çıkmıştır. Bu durum nötrofillerin enflame alana migrasyonu ve antibiyotiği dışarı aktarması ile oluşan düşük doz salınımını açıklamaktadır (Hirsch ve ark., 2012).

AZİTRO enflame dokuya nötrofillerce kemotaksis yolu ile taşınır. Sağlıklı gönüllülere AZİTRO verildiğinde son dozu takiben 28 gün sonrasına kadar nötrofillerde AZİTRO depo edildiği gösterilmiştir. Bu nötrofil prekürsör hücrelerinde depo görevi görmesi düşüncesi ile açıklanmaktadır. AZİTRO sağlıklı gönüllülere ilk doz 500 mg sonraki iki gün 250 mg ağız yoluyla verildiğinde DOS konsantrasyonun serum konsantrasyonunun 40 katı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 7 gün sonra diş eti oluğu sıvısındaki AZİTRO konsantrasyonu *A. A.*, *P.gingivalis*, *P.intermedia* için MİC değerinin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu oranın yüksekliğini ilacın aktif hücrelerce sahaya taşınmasıyla açıklanmaktadır. AZİTRO'nun *pseudomonas aeruginosa* üzerinde quorum sensing(çoğunluğu algılama) üzerine etkisi ile biyofilm oluşumunu ve oksidatif stres rezistansını azalttığı tespit edilmiştir (Hirsch ve ark., 2012).

METRO konsantrasyonlarının DOS, tükürük ve plazma değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 500 mg METRO erişkin periodontitis hastalarına günde 2 kez ve 3 kez olmak üzere reçete edilmiş ve antibiyotik kullanılmasına başlandıktan 2 gün sonra örnek toplanması için hastalar kliniğe çağırılmıştır. Elde edilen verilere göre ortalama tükürük konsantrasyonu 15.15 ug/ml olmuş, DOS için 12.86 ug/ml ve plazma için 14.33 ug/ml olarak belirlenmişlerdir. Tüm verilerin HPLC ile alındığı çalışmalarımda verdikleri tabloda 6 hasta günde 2 adet 500 mg METRO kullanmış ve bunların ortalama değeri 11.44 ug/ml olmaktadır.

Bu çalışmada günde 3 kez 500 mg METRO alan bireylerin sayısı ise 5'tir ve bunların ortalamasıda 18.502 olmaktadır. Tükürük METRO konsantrasyonu alınan oral doz ile orantılı olarak tükürük konsantrasyonununda arttığı araştırmacıların tablolarından elde edilen veriler değerlendirildiğinde söylenebilmektedir (Pahkla ve ark., 2005).

Bizim yaptığımız çalışmada ise maksimum tükürük konsantrasyonu METRO için 20.8 ug/ml ve minimum ise 0.07 ug/ml olmuştur. Ortalama değer ise 7.30 ug/ml olarak elde edilmiştir.

Sonuçlar ve öneriler:

AÖ'de genel ağız SCD değerleri ortalaması tüm gruplarda anlamlı şekilde azalmıştır. AZİTRO grubu sağlıklı grubun ortalamasının da altında bir değerle en çok kazanç sağlayan grup olmuştur

AÖ ve KS, KAS değerlendirildiğinde tüm gruplarda anlamlı derecede azalma sağlanmıştır. En çok kazanç AZİTRO grubunda olmuştur.

AÖ'de 5 mm'den büyük cep derinliği sayısı ile KS'de 5 mm ve derin cep bulunan diş sayısının değerlendirildiği durumda ise tüm gruplarda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu durumda DOKSİ en yüksek ortalamadan en düşük ortalama gerileyerek en anlamlı grup olmuştur.

Tedavi öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde SCD değerleri açısından tüm gruplar başlangıç seviyelerine göre azalma tespit edilmiştir. En çok azalma DOKSİ grubunda gözlenmiştir

KAS, SCD ve SCD>4 verileri açısından en çok kazanım AZİTRO grubunda olmuştur.

MMP-9 seviyeleri AZİTRO ve AMOK-METRO gruplarında artmış, DOKSİ ve KG gruplarında ise azalmıştır. En çok azalma DOKSİ grubunda gözlenmiştir.

MMP-9 veri grafiği AÖ'de tüm grupların birbirine yakın noktada başlaması ile diğer veri grafiklerinden farklılık göstermiştir. Genel olarak tedavi döneminde tüm antibiyotik grupları ve KG, Sağlıklı bireylerden elde edilen MMP-9, DOS konsantrasyonunun altında seyretmesi anlamlı bulunmuştur. KG ile DOKSİ grubu AS azalma eğilimi göstermiş, AZİTRO ve AMOK-METRO grubu ise sağlıklı gruba yaklaşma eğilimi göstererek artmıştır. MMP-9 DOS konsantrasyonları AÖ ve KS değerler arasındaki fark Duncan testi ile incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MMP-3, AZİTRO grubu dışında tüm gruplarda azalmıştır. En çok azalma kombine grubunda gözlenmiştir.

MMP-1, tüm gruplarda başlangıç ve son değerleri arasında azalma yönünde eğilim göstermiştir. En çok azalma AZİTRO grubunda gözlenmiştir. Tedavi başlangıcında gruplar arasında MMP-1 değerleri birbirinden farklı tespit edilmiştir. Duncan testinde AÖ ve KS arasındaki değerler incelendiğinde DOKSİ ile AZİTRO grubu farklı çıkmıştır. Bu farklılık DOKSİ başlangıç değerleri çok düşük iken tedavi döneminde sürekli olarak artış göstererek AZİTRO grubu için ise başlangıçta yüksek ve giderek düşmesi ile tüm gruplar için yakın değere gelmeleri ile açıklanabilir.

Kollajen tip 1 miktarı AÖ ve KS arasında en çok KG 'da azalmıştır. En çok artış da DOKSİ grubunda olmuştur.

Tedavi öncesinde Duncan testine göre test grupları arasında Elastin miktarları açısından fark bulunamamıştır. Deney sonunda ise Elastin miktarı sadece AZİTRO grubunda azalmıştır. Diğer gruplarda başlangıç seviyesinden daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. En yüksek artış AMOK-METRO grubunda olmuştur. Ancak yapılan Duncan testinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu veriler eşliğinde her hangi bir yara iyileşmesinde, bileşim epitelinin rejenerasyonu için stabilitenin gerektiği (Trombelli 1999), ekstrasellüler matrikste Elastin miktarı ne kadar fazla ise o dokunun okadar esnek olduğu verileri dikkate alındığında (Bourke ve ark., 2000) AZİTRO grubunun dokuyu SRP sonrasında daha stabil hale getirdiği elde edilen bilgiler eşliğinde söylenebilmektedir. SCD, KAS ve SCD>4 değerlerindeki en anlamlı kazanç AZİTRO grubunda olduğu da düşünülürse AZİTRO antibiyotik dışında DOKSİ gibi antimikrobiyal etkisinin dışında doku yıkımı üzerine medyatör etkisinin olduğu düşünülebilir.

Ayrıca başlangıç seviyeleri açısından tüm bireyler arsında Elastin ve Kollajen seviyelerindeki farklılık genetik olarak(Abergel ve ark., 1987) gingivanın inceliği veya kalın olması ile ilişkili olabilir. Bu şekilde Kollajen/Elastin oranı farklılık gösteren hastaların yapılan SRP işlemine cep derinlikleri yada kullandıkları antibiyotik tipine yada dokuda bulunan MMP konsantrasyonuna bağlı olmaksızın başka ve tahmin edilemeyen sonuçlar elde edilmesine sebep olmuş olabilir. Yapılan bir çalışmada arteriogenezi de Kollajen/Elastin oranı ile sistemik MMP/Timp oranlarının etkili olduğunu göstermiştir.(Basu ve ark., 2010)

Kollajen ve Elastin oranlarının farklılıkları ile dokuya uygulanan kuvvete karşı dokunun cevabı araştırılmıştır. Elastin oranı arttıkça dokuda elastikiyet artmıştır. Kollajen miktarı arttıkça doku daha sıkı olmuş ve gerilmelere daha çok dayanmış ancak belli kuvvetten sonra kopmalar olmuştur (Mohamed ve ark., 2014).

Dokudaki elastin miktarının azalması sonucunda SCD ölçümlerinde sond cep içinde dirençle karşılaşılıyor ve bu yüzden daha az ölçülüyor olabilir.

Antibiyotiğin kan konsantrasyonunun saptanabilir olduğu test döneminde tüm antibiyotik gruplarında kollajen miktarında azalma, toplam doz bitiminden sonra ise artma eğilimi tespit edilmiştir.

AMOK tükürük konsantrasyonu tedavi döneminde en yüksek antibiyotik kullanımının son gününde tespit edilmiştir. METRO konsantrasyon ortalamasında en yüksek antibiyotik kullanımının son günü olarak tespit edilmiştir.

DOKSİ antibiyotik konsantrasyonları en yüksek antibiyotik kullanımının orta gününde tespit edilmiştir

Azitromisin grubunda Elastin seviyeleri ile Kollajen seviyelerinin antibiyotik bitimindeki değerlerin ilişkili olması ve antibiyotik kullanımının orta değerlerinde MMP-9 ile elastin değerlerinin ilişkili olması anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası cep derinliği 5 mm'den büyük diş sayısı ile MMP-1 deney sonu değerlerinin ilişkili olması anlamlı bulunmuştur.

DOKSİ grubunda Elastin başlangıç seviyesinin MMP-1 ve MMP-9'un deney sonu değerleri ile korelasyon göstermesi anlamlı bulunmuştur.

AMOK-METRO grubunda MMP-1 tedavi başlangıç değerleri ile Elastin seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. AÖ gün olan antibiyotik orta günde MMP-3 miktarları ile MMP-9 miktarları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş ile beraber tedavi sonuçları açısından elastin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MMP-9 için tedavi sonu değerleri ile elastin seviyeleri arasında anlamlı ilişki kurulmuştur.

ÖZET

Ak B., Kronik Periodontitis'li Bireylerin Tedavisinde Uygulanan Sistemik Antibiyotiklerin Tedavi Döneminde Ve Bitiminde Antibiyotik Tükürük Konsantrasyonu Ve Diş Eti olugu Sıvısındaki Doku Yıkım Ürünleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi. Y.Y.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Van.2015. Bu çalışmanın amacı Kronik Periodontitis'li bireylerde DOKSİ grubu, AMOK - METRO kombinasyonu grubu, AZİTRO grubu antibiyotik ile beraber yapılan SRP nin, sadece SRP uygulanan bireylerin ve sağlıklı bireylerin DOS MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 seviyelerini uygulanan Faz 1 periodontal tedavi esnasında ve sonrasında Kollajen Tip 1 degradasyonu ve Elastin degradasyonu üzerine etkilerini ve tükürük antibiyotik konsantrasyonlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesidir. Çalışmaya yaş ortalaması 32 olan 59 kişi dahil edilmiştir. 9 periodontal sağlıklı ve 50 kronik periodontitis hastası incelenmiştir. Plak indeksi, gingival indeks, kanama indeksi, sondlanan cep derinliği, dişeti çekilmesi ve klinik ataşman seviyesini içeren klinik parametreler tedavi öncesinde ve sonrasında kaydedilmiş, tükürük ve DOS örnekleri tedavi öncesinde ve sonrasında toplanmıştır. MMP-1 MMP-3 MMP-9 Kollajen Tip 1 ve Elastin seviyeleri ELİSA kiti ile değerlendirilmiş, tükürük örnekleri HPLC analiz cihazı ile incelenmiştir. Tedavi sonunda SCD'de ve KAS'da en çok kazanç AZİTRO grubunda elde edilmiştir. Elastin miktarı en çok AZİTRO grubu tedavi sonunda tespit edilmiştir. Kollajen miktarı başlangıç değerlerine göre en çok azalma kontrol grubunda olmuş, tedavi sonrasında DOKSİ grubunda artış gözlenmiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde antibiyotik kullanılan tüm periodontitis hastalarında klinik parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı kazanç elde edilmiştir. Antibiyotik konsantrasyonları en çok AMOK-MET grubunda tedavi sonunda 13.4 ug/ml AMOK, 6.68 ug/ml MET tespit edilmiştir. DOKSİ tedavi ortasında, 0.32 ug/ml olarak tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler; Kronik Periodontitis, Azitromisin, Doksisisiklin, Amoksisilin, Metronidazol, Tükürük, Konsantrasyon, MMP-1, MMP-3, MMP-9, Kollajen Tip 1, Elastin

SUMMARY

AK.B. Comparative Analysis of Systemic Antimicrobial Concentrations in Saliva During and End of The Chronic Periodontitis Patients Treatment and Gingival Crevicular Fluid Levels of MMP-1 MMP-3 MMP-9 Collagen Type 1 and Elastin. Yuzuncu Yil University, Faculty of Dentistry Department of Periodontology, Thesis, Van, 2015. The aim of this study is, the comparative analysis of salivary concentrations of systemic antibiotics in individuals with chronic periodontitis that treated with DOKS group, AMOK - METRO combination group, AZITRO group and only SRP group and healthy group during implementation of periodontal treatment Phase 1 and after phase 1 and levels of MMP- 1, MMP -3 and MMP-9 Type 1 Collagen degradation and Elastin degradation in Gingival Crevicular Fluid. 59 person included to the study with mean age of 32. 9 healty person and 50 chronic periodontitis person investigated in the study. Clinical measurement including plaque index, gingival index, bleeding index, probing depth, clinical attachment levels was recorded saliva and gingival crevicular fluid samples collected before and after the therapy. MMP- 1, MMP -3 and MMP-9 ,Type 1 collagen and Elastin levels are evaluated with ELISA kits, saliva concentrations of antibiotics evaluated with HPLC analysis device. At the end of the treatment, PD gain and CAL gain was maximum in AZITRO group. Collagen levels of combination antibiotics therapy was at minimum levels comparing to baseline levels. In DOKSİ group collagen levels after therapy was the highest comparing to baseline levels. In the limits of this study, the antibiotics group has better clinical outcomes comparing to baseline levels and control group after treatment levels. Antibiotic concentrations of AMOK-MET is 13.4 ug/ml for AMOK and 6.68 ug/ml for MET. DOKSİ antibiotic levels in saliva was 0.32 ug/ml in the middle of the treatment.

Key words; Chronic Periodontitis, Azithromycin, Doxycycline, Amoxicillin, Metronidazole, Salivary, Concentration, MMP-1 MMP-3 MMP-9 Collagen Type 1, Elastin

KAYNAKLAR

- Abergel RP, Chu M-L, Bauer EA, Uitto J. Regulation of Collagen Gene Expression in Cutaneous Diseases With Dermal Fibrosis: Evidence for Pretranslational Control. *J Investig Dermatol* 1987, 88(6),727-31.
- Addy M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. *Journal of clinical periodontology* 1986, 13(10),957-64.
- Al-Joburi W, Quee TC, Lautar C, Iugovaz I, Bourgoquin J, Delorme F, Chan EC. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. *J Periodontol* 1989, 60(10),533-9.
- Alfant B, Shaddox LM, Tobler J, Magnusson I, Aukhil I, Walker C. Matrix metalloproteinase levels in children with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2008, 79(5),819-26.
- Almeida VG, Braga VS, Pacheco WF, Cassella RJ. Fluorescence determination of azithromycin in pharmaceutical formulations by using the synchronous scanning approach after its acid derivatization. *J Fluoresc* 2013, 23(1),31-9.
- Alpagot T, Bell C, Lundergan W, Chambers DW, Rudin R. Longitudinal evaluation of GCF MMP-3 and TIMP-1 levels as prognostic factors for progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001, 28(4),353-9.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999, 4(1),1-6.
- Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol* 2000 2004, 34,109-19.
- Arora S, Sharma P, Irchhaiya R, Khatkar A, Singh N, Gagoria J. Development, characterization and solubility study of solid dispersions of azithromycin dihydrate by solvent evaporation method. *J Adv Pharm Technol Res* 2010, 1(2),221-8.
- Astasov-Frauenhoffer M, Braissant O, Hauser-Gerspach I, Weiger R, Walter C, Zitzmann NU, Waltimo T. Microcalorimetric determination of the effects of amoxicillin, metronidazole, and their combination on in vitro biofilm. *J Periodontol* 2014, 85(2),349-57.
- Aurer A, Plančak D. Antimicrobial treatment of periodontal diseases. *Acta stomatologica Croatica* 2004, 38(1),67-72.
- Baglie S, Del Ruenis AP, Motta RH, Baglie RC, Franco GC, Franco LM, Rosalen PL, Silva P, Groppo FC. Plasma and salivary amoxicillin concentrations and effect against oral microorganisms. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, 45(10),556-62.
- Bansal V. high performance liquid chromatography: a short review. *Journal of Global Pharma Technology* 2010, 2(5),22-6.

Basu P, Sen U, Tyagi N, Tyagi SC. Blood flow interplays with elastin: collagen and MMP: TIMP ratios to maintain healthy vascular structure and function. *Vasc Health Risk Manag* 2010, 6,215-28.

Bathla S. *Periodontics Revisited*, baskı. Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited. 2011.

Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *J Can Dent Assoc* 2007, 73(6),515-20.

Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993, 4(2),197-250.

Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 1999, 70(9),960-6.

Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, Hincapie JP, Roldan N, Ospina CA, Castrillon CA, Becerra MA. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res* 2013, 48(6),706-12.

Bourke KA, Haase H, Li H, Daley T, Bartold PM. Distribution and synthesis of elastin in porcine gingiva and alveolar mucosa. *Journal of Periodontal Research* 2000, 35(6),361-8.

Böttcher S, Baum Hv, Hoppe-Tichy T, Benz C, Sonntag HG. An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001, 25(2),197-203.

Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin: A Review of its Antibacterial and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs* 1975, 9(2),88-140.

Bushra R, Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal* 2010, 25(3),155-1661.

Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005, 40(12),1748-55.

Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis viewpoint and discussion. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1997, 689(1),175-80.

Chandki R, Banthia P, Banthia R. Biofilms: A microbial home. *J Indian Soc Periodontol* 2011, 15(2),111-4.

Charles K, Honibald E, Reddy N, Palani A, Ramamurthy R, Sankaralingam T. Role of matrix metalloproteinases (MMPS) in periodontitis and its management. *Journal of Indian Academy of Dental Specialist Researchers* 2014, 1(2),65-9.

Chen P, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in epithelial migration. *J Cell Biochem* 2009, 108(6),1233-43.

Choudhury M, Needleman I, Gillam D, Moles DR. Systemic and local antimicrobial use in periodontal therapy in England and Wales. *J Clin Periodontol* 2001, 28(9),833-9.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009, 80(3),364-71.

Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chew P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48(5),691-703.

Creemers LB, Jansen ID, Docherty AJ, Reynolds JJ, Beertsen W, Everts V. Gelatinase A (MMP-2) and cysteine proteinases are essential for the degradation of collagen in soft connective tissue. *Matrix Biol* 1998, 17(1),35-46.

Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Jr., Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000, 27(1),30-6.

Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the american heart association. *JAMA* 1990, 264(22),2919-22.

Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 2001, 72(2),210-4.

Darby IB, Ngo L. Minimum intervention dentistry: periodontics and implant dentistry. *Aust Dent J* 2013, 58 Suppl 1,76-84.

Deas DE, Mealey BL. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontol* 2000 2010, 53,154-66.

Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH, Jr., Goncalves RB, Casati MZ. Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol* 2008, 35(9),789-98.

Denic MS, Sunaric SM, Kesic LG, Minic IZ, Obradovic RR, Denic MS, Petrovic MS. RP-HPLC assay of doxycycline in human saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontal disease. *J Pharm Biomed Anal* 2013, 78-79,170-5.

Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000 2013, 61(1),16-53.

Devine DA. Antimicrobial peptides in defence of the oral and respiratory tracts. *Mol Immunol* 2003, 40(7),431-43.

Dr. Ali Sami BDSMSopس. Chromatographic determination of salivary amoxicillin trihydrate concentration in healthy Iraqi volunteers. *MUSTANSIRIA DENTAL JOURNAL* مجلة مسند دندان ل طب الامم س ت ن ص ر ية 2009, 6(1),98-103.

Drisko C. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Annals of periodontology/the American Academy of Periodontology* 1996, 1(1),491.

Dumitrescu AL. <Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy - Springer; 1st edition (July 14, 2011).unlocked dumitresku 2011 kitap yazarı.pdf>. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.

Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *The Lancet infectious diseases* 2008, 8(4),225-32.

Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2003, 74(2),188-95.

Emingil G, Han B, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2012, 47(6),729-39.

Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *ScientificWorldJournal* 2010, 10,434-56.

Fassbender M, Lode H, Schiller C, Andro R, Goetschi B, Borner K, Koeppel P. Comparative pharmacokinetics of macrolide antibiotics and concentrations achieved in polymorphonuclear leukocytes and saliva. *Clinical Microbiology and Infection* 1996, 1(4),235-43.

Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012, 39(12),1149-58.

Finlay J, Miller L, Poupard JA. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52(1),18-23.

Fiori J, Grassigli G, Filippi P, Gotti R, Cavrini V. HPLC-DAD and LC-ESI-MS analysis of doxycycline and related impurities in doxipan mix, a medicated premix for incorporation in medicated feedstuff. *J Pharm Biomed Anal* 2005, 37(5),979-85.

Gaikwad SP, Gurav AN, Shete AR, Desarda HM. Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study. *J Periodontal Implant Sci* 2013, 43(2),79-86.

Ghari T, Kobarfard F, Mortazavi SA. Development of a Simple RP-HPLC-UV Method for Determination of Azithromycin in Bulk and Pharmaceutical Dosage forms as an Alternative to the USP Method. *Iran J Pharm Res* 2013, 12(Suppl),57-63.

Ghodpage PS, Kolte RA, Kolte AP, Gupta M. Influence of phase I periodontal therapy on levels of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *The Saudi Dental Journal* 2014, 26(4),171-5.

Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, Spiller RC. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996, 111(2),358-67.

Gogly B, Godeau G, Gilbert S, Legrand JM, Kut C, Pellat B, Goldberg M. Morphometric analysis of collagen and elastic fibers in normal skin and gingiva in relation to age. *Clinical Oral Investigations* 1997, 1(3),147-52.

Golub L, Lee H, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara T, Kaplan R, Ramamurthy N. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. *Journal of periodontal research* 1983, 18(5),516-26.

Golub L, Ramamurthy N, McNamara T, Gomes B, Wolff M, Casino A, Kapoor A, Zambon J, Ciancio S, Schneir M. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. *Journal of periodontal research* 1984, 19(6),651-5.

Gomi K, Matsushima Y, Ujiie Y, Shirakawa S, Nagano T, Kanazashi M, Yashima A. Full-mouth scaling and root planing combined with azithromycin to treat peri-implantitis. *Aust Dent J* 2014.

Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N, Ohshima T, Maeda N, Arai T. Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2007a, 78(5),918-23.

Gomi K, Yashima A, Nagano T, Kanazashi M, Maeda N, Arai T. Effects of full-mouth scaling and root planing in conjunction with systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2007b, 78(3),422-9.

Goncalves LD, Oliveira G, Hurtado PA, Feitosa A, Takiya CM, Granjeiro JM, Trackman PC, Otazu I, Feres-Filho EJ. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. *J Periodontal Res* 2008, 43(5),570-7.

Goodson J, Offenbacher S, Farr D, Hogan P. Periodontal Disease Treatment by Local Drug Delivery*. *Journal of periodontology* 1985, 56(5),265-72.

Grenier D, McBride B. Isolation of a membrane-associated *Bacteroides gingivalis* glycyloprolyl protease. *Infection and immunity* 1987, 55(12),3131-6.

Grenier D, McBRIDE BC. Surface location of a *Bacteroides gingivalis* glycyloprolyl protease. *Infection and immunity* 1989, 57(11),3265-9.

Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005, 32(10),1096-107.

Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, Andersson DI. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLoS Pathog* 2011, 7(7),e1002158.

Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator--I: Host derived enzymes and tissue breakdown products. *J Med Life* 2012, 5(4),390-7.

Gursoy UK, Kononen E, Huumonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, Sorsa T. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013, 40(1),18-25.

Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Rosing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008, 35(8),696-704.

Haas AN, Silva-Boghossian CM, Colombo AP, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Rosing CK. Adjunctive azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis: microbiological findings of a 12-month randomized clinical trial. *J Dent* 2012, 40(7),556-63.

Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Vahanian A, Aguilar R, Bongioni MG, Borger M, Butchart E, Danchin N, Delahaye F, Erbel R, Franzen D, Gould K, Hall R, Hassager C, Kjeldsen K, McManus R, Miró JM, Mokrcek A, Rosenhek R, San Román Calvar JA, Seferovic P, Selton-Suty C, Uva MS, Trincherro R, van Camp G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009), baskı. 2009.

Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J Clin Periodontol* 2007, 34(3),243-53.

Han B, Emingil G, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol* 2012, 83(12),1480-91.

Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Stoltze K, Birkedal-Hansen H. Dissolution of type I collagen fibrils by gingival fibroblasts isolated from patients of various periodontitis categories. *J Periodontal Res* 1998, 33(5),280-91.

Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008a, 35(8 Suppl),45-66.

Herrera D, Contreras A, Gamonal J, Oteo A, Jaramillo A, Silva N, Sanz M, Botero JE, Leon R. Subgingival microbial profiles in chronic periodontitis patients from Chile, Colombia and Spain. *J Clin Periodontol* 2008b, 35(2),106-13.

Hirsch R, Deng H, Laohachai MN. Azithromycin in periodontal treatment: more than an antibiotic. *J Periodontal Res* 2012, 47(2),137-48.

Ho W, Eubank T, Leblebicioglu B, Marsh C, Walters J. Azithromycin decreases crevicular fluid volume and mediator content. *J Dent Res* 2010, 89(8),831-5.

Højby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010, 35(4),322-32.

Holt SC, Bramanti TE. Factors in virulence expression and their role in periodontal disease pathogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991, 2(2),177-281.

Holt SC, Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the "red complex", a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 2005, 38,72-122.

Kafienah W, Buttle DJ, Burnett D, Hollander AP. Cleavage of native type I collagen by human neutrophil elastase. *Biochem J* 1998, 330 (Pt 2),897-902.

Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 26(2),106-13.

Keçeli HG, Hatipoğlu H. Dentistry and Infective Endocarditis. A Current Perspective. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2013, 34(1),17-26.

Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B. Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005, 32(7),708-13.

Knowles G, McKeown M, Sodek J, McCulloch C. Mechanism of collagen phagocytosis by human gingival fibroblasts: importance of collagen structure in cell recognition and internalization. *Journal of cell science* 1991, 98(4),551-8.

Kubota T, Itagaki M, Hoshino C, Nagata M, Morozumi T, Kobayashi T, Takagi R, Yoshie H. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue. *J Periodontol* 2008, 79(1),166-73.

Lai PC, Ho W, Jain N, Walters JD. Azithromycin concentrations in blood and gingival crevicular fluid after systemic administration. *J Periodontol* 2011, 82(11),1582-6.

Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990, 17(10),714-21.

Larsen T, Fiehn NE. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *Apmis* 1996, 104(4),280-4.

Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res* 1995, 30(1),23-33.

Levine M. The Connective Tissue Extracellular Matrix and Its Major Components. İçinde: Topics in Dental Biochemistry. baskı., Springer Berlin Heidelberg; 2011; 29-44.

Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, baskı. Wiley. 2009.

Liu X, Wu H, Byrne M, Jeffrey J, Krane S, Jaenisch R. A targeted mutation at the known collagenase cleavage site in mouse type I collagen impairs tissue remodeling. *J Cell Biol* 1995, 130(1),227-37.

Llambes F, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Guiha R, Caffesse R. Effect of non-surgical periodontal treatment with or without doxycycline on the periodontium of type 1 diabetic patients. *J Clin Periodontol* 2005, 32(8),915-20.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *The Journal of the American Dental Association* 2009, 140(10),1238-44.

Lopez NJ, Gamonal JA. Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressive untreated adult periodontitis: results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J Periodontol* 1998, 69(11),1291-8.

Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica* 1963, 21(6),533-51.

Ma J, Sorsa T, Billingham CR, Poole RA, Kitti U, Santavirta S, Kontinen YT. Direct evidence of collagenolysis in chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2003, 38(6),564-7.

Maeso G, Bravo M, Bascones A. Levels of metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingiva. *Quintessence Int* 2007, 38(3),247-52.

Malizia T, Batoni G, Ghelardi E, Baschiera F, Graziani F, Blandizzi C, Gabriele M, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. *J Periodontol* 2001, 72(9),1151-6.

Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, De Sousa TS, Taba M, Teofilo JM, Jacob-Ferreira AL, Tanus-Santos JE, Novaes AB, Gerlach RF. Gingival crevicular fluid levels of MMP- 8, MMP- 9, TIMP- 2, and MPO decrease after periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology* 2010, 37(2),180-90.

Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub- and supragingival environment. *Oral Dis* 2003, 9 Suppl 1,16-22.

Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Hill R, Soehren S, Fenno JC, Giannobile WV, Wang HL. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers. *J Periodontol* 2005, 76(3),426-36.

Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008, 35(10),885-96.

Matisko MW, Bissada NF. Short-term sequential administration of amoxicillin/clavulanate potassium and doxycycline in the treatment of recurrent/progressive periodontitis. *J Periodontol* 1993, 64(6),553-8.

Matsumura Y, Mitani A, Suga T, Kamiya Y, Kikuchi T, Tanaka S, Aino M, Noguchi T. Azithromycin may inhibit interleukin-8 through suppression of Rac1 and a nuclear factor-kappa B pathway in KB cells stimulated with lipopolysaccharide. *J Periodontol* 2011, 82(11),1623-31.

McDonald PJ, Pruul H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1991, 10(10),828-33.

Mencarelli A, Distrutti E, Renga B, Cipriani S, Palladino G, Booth C, Tudor G, Guse JH, Hahn U, Burnet M, Fiorucci S. Development of non-antibiotic macrolide that corrects inflammation-driven immune dysfunction in models of inflammatory bowel diseases and arthritis. *Eur J Pharmacol* 2011, 665(1-3),29-39.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010, 37(4),353-65.

Mohamed A, Alkhaledi K, Cochran D. Estimation of mechanical properties of soft tissue subjected to dynamic impact. *Journal of Engineering Research* 2014, 2(4),1-15.

Monteiro AV, Ribeiro FV, Casarin RCV, Cirano FR, Pimentel SP, Casati MZ. Evaluation of the use of systemic antimicrobial agents by professionals for the treatment of periodontal diseases. *Brazilian Journal of Oral Sciences* 2013, 12,285-91.

Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971, 15(2),107-13.

Muniz FW, de Oliveira CC, de Sousa Carvalho R, Moreira MM, de Moraes ME, Martins RS. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *Eur J Pharmacol* 2013, 705(1-3),135-9.

Murphy G, Cockett MI, Ward RV, Docherty AJ. Matrix metalloproteinase degradation of elastin, type IV collagen and proteoglycan. A quantitative comparison of the activities of 95 kDa and 72 kDa gelatinases, stromelysins-1 and -2 and punctuated metalloproteinase (PUMP). *Biochem J* 1991, 277 (Pt 1),277-9.

Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*, baskı. Elsevier Health Sciences. 2011.

Ng VW, Bissada NF. Clinical evaluation of systemic doxycycline and ibuprofen administration as an adjunctive treatment for adult periodontitis. *J Periodontol* 1998, 69(7),772-6.

Ogata Y, Enghild JJ, Nagase H. Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem* 1992, 267(6),3581-4.

Olsen I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfusion and Apheresis Science* 2008, 39(2),173-8.

Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, Gonzalez I, Sanz M. Azithromycin as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of *Porphyromonas gingivalis*-associated periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2010, 37(11),1005-15.

Pahkla ER, Koppel T, Saag M, Pahkla R. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005, 32(2),163-6.

Patil PB, Patil BR. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol* 2011, 15(4),310-7.

Pawar DD, Mehta DS. Effect of phase 1 periodontal therapy on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases-3 and -13 in chronic periodontitis patients. *J Investig Clin Dent* 2015, 6(2),118-24.

Pejčić A, Kesić L, Obradović R, Mirković D. Antibiotics in the management of periodontal disease. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2010, 27(2).

Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag* 2014, 13(1),71-80.

Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, Zaldivar M, Puente J, Martinez B, Gamonal J. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in

gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontol* 2005, 40(3),199-207.

Pradeep AR, Sagar SV, Daisy H. Clinical and microbiologic effects of subgingivally delivered 0.5% azithromycin in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2008, 79(11),2125-35.

Ragazzi E, Fille M, Miglioli PA. Saliva concentration of amoxicillin, erythromycin, and ciprofloxacin in outpatients: a comparison between the young and the elderly. *J Chemother* 2013, 25(2),126-8.

Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci* 2008, 50(1),53-6.

Ramasamy DA. A review of use of antibiotics in dentistry and recommendations for rational antibiotic usage by dentists. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents* 2014, 4(2:1).

Reddy N, Roopa D, Madhu Babu D, Kumar P, Raju C, Kumar N. Estimation of matrix metalloproteinase3 levels in gingival crevicular fluid in periodontal disease, health and after scaling and root planing. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2012, 16(4),549-52.

Redlich M, Shoshan S, Palmon A. Gingival response to orthodontic force. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1999, 116(2),152-8.

Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999, 20(5),317-25.

Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002, 29(4),342-50.

Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. Intracellular *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in buccal epithelial cells collected from human subjects. *Infect Immun* 2001, 69(4),2700-7.

Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000, 27(1),53-60.

Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA, Feres M. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011, 38(9),838-46.

Sanz M, Teughels W. Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008, 35(8 Suppl),3-7.

Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, Smith SR, Smales FC, Williams JD. Azithromycin in the treatment of periodontal disease. Effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 1996, 23(11),998-1003.

Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent* 2010, 2,79-91.

Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000* 2010, 54(1),106-16.

Sherratt MJ. Tissue elasticity and the ageing elastic fibre. *Age* 2009, 31(4),305-25.

Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochem Cell Biol* 1996, 74(6),759-75.

Silness J, L oe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica* 1964, 22(1),121-35.

Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011, 38(9),828-37.

Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res* 2002, 37(5),389-98.

Smart GJ, Wilson M, Davies EH, Kieser JB. The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels. *J Clin Periodontol* 1990, 17(3),174-8.

Smith MA, Edwards DI. The influence of microaerophilia and anaerobiosis on metronidazole uptake in *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1995, 36(3),453-61.

Smith PC, Munoz VC, Collados L, Oyarzun AD. In situ detection of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in gingival epithelium in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2004, 39(2),87-92.

Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, Williams J. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol* 2002, 29(1),54-61.

Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 2002, 28,12-55.

Soell M, Elkaim R, Tenenbaum H. Cathepsin C, matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Dent Res* 2002, 81(3),174-8.

Soriano F, Rodriguez-Cerrato V. Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract. *J Antimicrob Chemother* 2002, 50 Suppl S2,51-8.

Stefanac SJ, Nesbit SP. *Treatment Planning in Dentistry*, baskı. Mosby/Elsevier. 2007.

Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S, Harrold CQ, Garrett S. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to

systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol* 1998, 69(10),1085-91.

Tanner A, Listgarten M, Ebersole J, Strzempko M. *Bacteroides forsythus* sp. nov., a slow-growing, fusiform *Bacteroides* sp. from the human oral cavity. *International journal of systematic bacteriology* 1986, 36(2),213-21.

Tavakoli N, Varshosaz J, Dorkoosh F, Zargarzadeh MR. Development and validation of a simple HPLC method for simultaneous in vitro determination of amoxicillin and metronidazole at single wavelength. *J Pharm Biomed Anal* 2007, 43(1),325-9.

Trombelli L. Periodontal regeneration in gingival recession defects. *Periodontology* 2000 1999, 19(1),138-50.

Tuter G, Kurtis B, Serdar M. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Periodontol* 2002, 73(5),487-93.

Tuter G, Kurtis B, Serdar M, Yucel A, Ayhan E, Karaduman B, Ozcan G. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol* 2005, 32(9),1011-5.

Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003, 31,77-104.

Vanooteghem R, Hutchens LH, Garrett S, Kiger R, Egelberg J. Bleeding on probing and probing depth as indicators of the response to plaque control and root debridement. *J Clin Periodontol* 1987, 14(4),226-30.

Walchuck RE. *Periodontitis: Symptoms, Treatment and Prevention (Public Health in the 21st Century)* by Rosemarie E. . 2010.

Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, Sorsa T, Kontinen YT. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996, 106(5),1119-24.

Wikins TD, Holdeman LV, Abramson IJ, Moore WE. Standardized single-disc method for antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1972, 1(6),451-9.

Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T. One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 2009, 80(9),1406-13.

Yu L, Liu H, E L, Wu X, Wang D. Uptake of metronidazole by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2009, 80(6),993-8.

Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med* 2013, 15,e7.

Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH, Jr., Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. *J Periodontol* 2006, 77(3),498-505.

Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol* 2013, 84(3),332-51.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Erzurum’da doğdu. İlköğrenimini Mersin Tarsus Eliyeşil ilkokulunda tamamladı. Ortaöğrenimini Özel Tarsus Koleji’nde tamamladı. Lise eğitimini Tarsus Cengiz Topel Lisesi’nde tamamladı. 1995-2000 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde eğitimini tamamladı. Bir süre özel sektörde diş hekimliği yaptı. Tarsus Devlet Hastanesi’nde 2006-2012 yılları arasında diş hekimliği yaptı. 2012 yılında DUS sınavında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde Periodontoloji Ana Bilim Dalı’nı kazandı. Halen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde Periodontoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmasına devam etmektedir.

EKLER

EK.1 Etik Kurulu Kararı

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klinik Peritonitisi Hastalarında Lokal Olarak Düşük Cebire Uygulanan Antiseptik Ajanlar ile Antibiyotiklere Üç Aylık Tedavi Döneminde Etkinliklerin Karşılaştırılması Olarak İncelenmesi
YARSA: ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01
	Tarih: 14.05.2014
Doç.Dr. Bülent İNANÇ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yürürlükte İyileştirilmiş Kuram
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Ünvanı/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alanı	Kurumu	Çevreye	Araştırma Etikliği	Karar *	İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SÜYÜMLÜ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sabah KESKİN	İnfanctik Hastalar	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hasan Ali GÖMÜR/KÜÇÜKÇALI	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Uluk COŞAN/ÖZDÜ	Çocuk Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. İnan GÜÇLÜ	Lisans	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Fatih GÜRBA	Klinik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hüseyin BEĞENK	Dahiliye	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. İbrahim ÇİÇEK	Arastırma Etiği ve Biyomedisinal	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ramazan ÖZTÜN	Üroloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Ferit ÖZGÜR	Farmakoloji Uzmanı	Mehmet Akif Ersoy Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Fatma PERKEL	Hekim	Van Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Cüneyt ÖNER	Enfeksiyon Uzmanı		<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Belirtilen

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Oğuz TUNCER
İmza:

Not: F08 Formu Başlatılmadan Önce Kurulun Etik Kurul Kararıyla Kullanılmalıdır.

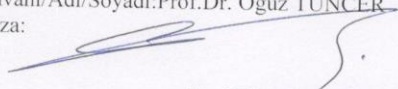
*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik periodontitisli bireylerde lokal olarak diş eti cebine uygulanan antiseptik ajanlar ile antibiyotiklerin üç aylık tedavi döneminde enflamatuvar süreç üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok	
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat.4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Eylem Ayhan ALKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.05.2015	002	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.06.2015	002	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
Diğer:	<input checked="" type="checkbox"/>	Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar Taahhütname, Çıkar İlişkisi Olmadığına Dair Taahhütname, Mali Taahhütname, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi, 3 Ad. Literatür				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Oğuz TUNCER
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik periodontitisli bireylerde lokal olarak diş eti cebine uygulanan antiseptik ajanlar ile antibiyotiklerin üç aylık tedavi döneminde enflamatuvar süreç üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:12	Tarih: 05.05.2015
	Doç.Dr. Eylem Ayhan ALKAN' ın 04.05.2015 tarihli dilekçesi görüldü. Yapılan görüşmede yukarıda bilgileri verilen çalışmanın Lokal antibiyotiklerin yüksek maliyetleri sebebi ile Türkiye' de uzun süredir kullanılmadıkları, distribütör firmaların sözleşmelerinin tekrarlanmaması sonucu, ruhsat sahipleri ilgili ilaçları yurt dışından Türkiye'ye yasal yollar ile getirememektedir. İhaleye hiçbir firmanın katılmaması nedeniyle, araştırmanın çalışma planında değişiklik yapılmadan aynı protokol ile diş hekimliğinde kullanılan rutin antibiyotikler olan amoksisilin,metronidazol,doksisiklin ve azitromisin'in kullanılmasında sakınca bulunmadığına ve çalışma konu başlığının "Kronik Periodontitisli Bireylerde Sistemik Uygulanan Antibiyotiklerin Tedavi Döneminde ve Bitiminde Antibiyotik Tükürük Konsantrasyonu ve Dişeti Oluğu Sıvısındaki Doku Yıkım Ürünleri Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması Olarak İncelenmesi" olarak değiştirilmesine toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ufuk ÇOBANOĞLU	Göğüs Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. İlhan GEÇİT	Üroloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Fatih GARÇA	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK	Dahiliye	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Bilal ÇEĞİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Malatya Devlet Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fatma PEKER	Hukuk	Van Güvenlik Meslek Yüksek Okulu	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Çiğdem ÖNER	Üniversite Mezunu		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Oğuz TUNCER
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.