



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSTE
CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ İLE
BİRLİKTE UYGULANAN SİSTEMİK
SİRİNGİSİN TEDAVİSİNİN KLİNİK
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Şule Yüksel GÜNSEREN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENERALİZE AGRESİF PERİODONTİTİSTE
CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİ İLE
BİRLİKTE UYGULANAN SİSTEMİK
SPİRAMİSİN TEDAVİSİNİN KLİNİK
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Şule Yüksel GÜNSEREN

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2016

ONAY SAYFASI

Bu Tez Uzmanlık Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof.Dr.Hasan DİNÇ

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Dt.Şule Yüksel GÜNSEREN'in hazırladığı "Generalize Agresif Periodontitiste Cerrahi Olmayan Tedavi ile Kombine Uygulanan Sistemik Antimikrobiyal Yaklaşımların Klinik etkinliğinin İncelenmesi" başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliği ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof.Dr.Esra BALTACIOĞLU

Jüri Üyesi Yrd.Doç.Dr.Erkan ŞÜKÜROĞLU

Jüri Üyesi Yrd.Doç.Dr.Oğuz KÖSE



Bu tez KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nın 11/05/2016 tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof.Dr.Hasan DİNÇ
DEKAN V.

MAYIS – 2016
TRABZON

BEYAN

Bu tez çalışmasının akademik ve etik kurallara bağılı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

10.04.2016

Şule Yüksel GÜNSEREN

İthaf

Hayatta vazgeçilmezim olan en değerlilerime; anneme, babama
ve
sevgili eşime...



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca benden hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışma fırsatı bulduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen hocalarım Yard. Doç. Dr. Erkan ŞÜKÜROĞLU ve Yard. Doç Dr. Esra ERCAN'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum süre içindeki tüm yardımları için çok değerli bölüm arkadaşlarıma, özellikle Dt. Güven AYDIN, Uzm. Dt. Gülbahar USTAOĞLU ve Dt. Elif GÜNAY'a,

Hayatım boyunca yaşadığım tüm stresli-keyifli anlarda yanımda olup bana destek olan, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen canım aileme,

Hayattaki en büyük şansım, can yoldaşım biricik eşime,

Tüm içtenliğimle teşekkürü bir borç bilirim.

Dt. Şule Yüksel GÜNSEREN

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

İç kapak sayfası	
KABUL VE ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELEr ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Periodontitis	5
4.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
4.2.1. Agresif Periodontitis	7
4.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	12
4.4. Periodontal Hastalık Aktivitesi	19
4.5. Periodontal Tedavi	19
4.5.1. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	21
4.6. Periodontal Hastalıkta Sistemik Antibiyotik Tedavisi	23
4.6.1. Penisilinler	27
4.6.2. Metronidazol	27
4.6.3. Tetrasiklinler	28
4.6.4. Klindamisin	29
4.6.5. Siprofloksasin	29
4.6.6. Azitromisin	30
4.6.7. Spiramisin	30

4.6.7.1. Yapısı ve Etki Mekanizması	31
4.6.7.2. Periodontolojide Kullanım Alanları	34
5.BİREYLER ve YÖNTEM	38
5.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Klinik Çalışmalar	38
5.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	38
5.1.2. Çalışma Gruplarının Seçimi	38
5.1.3. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi	39
5.1.3.1.Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataçman Düzeyi Ölçümleri	39
5.1.3.2.Gingival İndeks	39
5.1.3.3.Kanama İndeksi	39
5.1.3.4.Plak İndeksi	40
5.1.3.5.Radyografik Değerlendirmeler	40
5.1.4. Tedavi Planı	40
5.2.İstatistiksel Yöntem	41
6.BULGULAR	43
6.1.Demografik Bulgular	43
6.2.Klinik Bulgular	44
7.TARTIŞMA VE SONUÇ	54
8.KAYNAKLAR	69
9. EKLER	82
Ek.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	83
10. ETİK KURUL ONAYI	87
11. ÖZGEÇMİŞ	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 6.1: Gruplardaki yaş dağılımları	43
Tablo 6.2: Gruplardaki cinsiyet dağılımları	44
Tablo 6.3: Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	46
Tablo 6.4: Sığ, orta ve derin cep yüzdelerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	50



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1: Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi	16
Şekil 4.2: Antibiyotiklerin etki mekanizması	24
Şekil 4.3: Spiramisin kimyasal yapısı	31
Şekil 4.4: Makrolidlerin etki mekanizması	32
Şekil 5.1: Çalışma Planı	42
Şekil 6.1: Gruplardaki yaş dağılımları	43
Şekil 6.2: Gruplardaki cinsiyet dağılımları	44
Şekil 6.3: Spiramisin ve kontrol grubundaki CD değerleri	47
Şekil 6.4: Spiramisin ve kontrol grubundaki KAD değerleri	47
Şekil 6.5: Spiramisin ve kontrol grubundaki Gİ değerleri	48
Şekil 6.6: Spiramisin ve kontrol grubundaki Kİ değerleri	48
Şekil 6.7: Spiramisin ve kontrol grubundaki Pİ değerleri	49
Şekil 6.8: Spiramisin ve kontrol grubunda sığ cep derinliği yüzdeleri	51
Şekil 6.9: Spiramisin ve kontrol grubunda orta cep derinliği yüzdeleri	51
Şekil 6.10: Spiramisin ve kontrol grubunda derin cep derinliği yüzdeleri	52
Şekil 6.11: Grupların 3. ay sonunda periodontal cerrahi gereksinimleri	52
Şekil 6.12: Spiramisin grubundaki bir hastanın başlangıç ve 1. ay ağız içi fotoğrafları	53

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Kısaltmalar

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AP	Agresif periodontitis
BKYD	Bölgesel diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi
<i>B. forsythus</i>	<i>Bacteriodes forsythus</i>
CD	Cep derinliği
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
DYT	Diş yüzey temizliği
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. corrodens</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GAP	Generalize agresif periodontitis
Gİ	Gingival indeks
HLAs	İnsan lökosit antijeni
IG	İmmünglobülin
KAD	Klinik ataçman düzeyi
Kİ	Kanama indeksi
KP	Kronik periodontitis
KYD	Kök yüzeyi düzleştirilmesi
LAP	Lokalize agresif periodontitis
LBS	Lipopolisakkarit bağlayan protein
LPS	Lipopolisakkarit

MMP	Matriks metalloproteinaz
mRNA	mesajcı RNA
PAF	Platelet aktive edici faktör
PGE₂	Prostoglandin E ₂
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PI	Plak indeksi
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
PL	Periodontal ligament
<i>P. micros</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>
PMNL	Polimorfonükleer lökositler
rRNA	ribozomal RNA
SPI	Spiramisin
SPSS	Statistical package for the social sciences
TAD	Tüm ağız dezenfeksiyonu
TAKYD	Tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
Th	T helper
TLR-4	Tool like reseptör-4
TNF-α	Tümör nekroz faktör- α
tRNA	taşıyıcı RNA

Singeler

IU	International unit
gr	Gram
mg	Miligram
mm	Milimetre



1.ÖZET

Generalize agresif periodontitiste cerrahi olmayan tedavi ile birlikte uygulanan sistemik spiramisin tedavisinin klinik etkinliğinin incelenmesi

Bu çalışmanın amacı, generalize agresif periodontitisli (GAP) bireylerde tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi (TAKYD) ile kombine uygulanan spiramisin (SPİ) tedavisinin klinik periodontal parametrelere olan etkisinin incelenmesidir. Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı, yaşları 20 ile 37 arasında değişen (yaş ortalaması 26 ± 4.74) 25 GAP'lı birey dahil edildi. Bireyler sadece TAKYD uygulanan kontrol grubu ve TAKYD'ye ilave spiramisin uygulanan (TAKYD+spiramisin) SPİ grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal cep derinliği (CD), klinik ataçman düzeyi (KAD), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ) ve plak indeksi (Pİ) ölçümleri kaydedildi. Tüm klinik parametreler, her iki grupta başlangıçta ve TAKYD işlemi sonrası 1. ve 3. ayda ölçüldü. Kontrol ve SPİ grubunun başlangıç klinik periodontal parametre bulguları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlenmedi. Gruplar arası klinik parametre değerleri karşılaştırıldığında; 1. ay CD, KAD ve Gİ değerleri ve 3. aydaki Pİ hariç tüm klinik parametreler SPİ grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grubun tüm klinik parametrelerinin 3. ay değerlerinin başlangıç değerlerine göre azaldığı saptandı. Bununla birlikte 3. ay tüm klinik parametreler 1. aya göre kontrol grubunda fark göstermez iken, SPİ grubunda Gİ ve Kİ 3. ayda 1. aya göre daha düşük ve Pİ daha yüksekti. SPİ grubunda ortalama CD (4-6 mm) yüzdesinin kontrollere göre daha düşük olduğu ve cerrahiye gereksinimin azaldığı gözlemlendi. Araştırmamızın sonuçları spiramisin mekanik tedavi ile ilave kullanımının sadece mekanik tedaviye göre klinik üstünlüğü olduğunu göstermekle birlikte, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antimikrobiyal ajanlar, Kök düzeltmesi, Makrolidler, Periodontal indeks, Periodontal cep

2.SUMMARY

The evaluation of clinical efficiency of systemically spiramycin combined with nonsurgical treatment in patients with generalized aggressive periodontitis

The aim of this study is to examine the effect of spiramycin therapy in combination with full mouth scaling and root planning (FMSRP) on clinical periodontal parameters in individuals with generalized aggressive periodontitis (GAP). Twenty-five systemically healthy patients with GAP, 20 to 37 years of age (mean 26 ± 4.74), were included in the study. Patients were divided into 2 groups; the control group which received only FMSRP therapy and the SPI group which received FMSRP therapy combined with spiramycin (FMSRP+Spiramycin). Probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP) and plaque index (PI) values were measured at baseline, 1 and 3 months after treatment. No significant differences were found in clinical parameters at the baseline with the control group and SPI group ($p > 0.05$). PPD, CAL and GI values at first month and all clinical parameters except PI values at third month were significantly lower in the SPI group compared with control group ($p < 0.05$). Within group assessments showed that the clinical parameters at third month for all 2 groups were significantly reduced compared with baseline values. In SPI group, GI and BOP were significantly lower and PI was significantly higher at third month compared to first month, while in control group, no significant differences were found between first and third month in all clinical parameters. The percentage of moderate PPD regions (4-6 mm) was lower and need for surgical treatment was decreased in SPI group compared with control group. Our results show that spiramycin therapy in combination with FMSRP have additional clinical efficacy when compared FMSRP alone in GAP, as well as further studies are needed.

Keywords: Antimicrobial agents, Macrolides, Periodontal indexes, Periodontal pocket, Root planning

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis; periodontopatojenik bakteriler ve konak yanıtı arasındaki kompleks etkileşim sonucunda meydana gelen, alveolar kemik ve dişeti bağ dokusunun yıkımına neden olabilen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıkların şiddetini, çeşitli ileri tanı kriterlerinin yanı sıra, alveolar kemik rezorpsiyonunun derecesi, periodontal cep derinliği ve klinik ataçman kaybı miktarı belirlemektedir. Periodontitisin farklı formları olmakla birlikte, en hızlı alveolar kemik kaybı ve bağ dokusu yıkımı gösteren formu GAP'tır. GAP'ın patojenik mekanizmasında periodontopatojenik bakterilerin temel etken olduğu uzun yıllardır bilinmekle birlikte; konağın immün-inflamatuvar yanıtı ve mikroorganizmalar arasındaki kompleks etkileşim, hastalığın daha şiddetli gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (1, 2). GAP'ın karakteristik özelliklerinden biri bakteri plağı ile orantılı olmayan şiddetli periodontal destek doku kaybıdır ve yapılan çalışmalar bu hastalığın genetik yönüne dikkat çekmektedir.

Generalize agresif periodontitiste destek periodontal dokulardaki yıkımın durdurulması, hastalığın stabil halde takip edilmesi veya rejenerasyonun sağlanmasında diğer periodontal hastalıklarda olduğu gibi standart tedavi protokolü; mekanik tedavi [diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi (KYD) veya periodontal cerrahi], mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisi ve düzenli aralıklar ile uygulanan destekleyici periodontal tedavidir. GAP'ın patojenik mekanizmasında önemli rol oynayan mikroorganizmaların elimine edilmesi ve periodontal sağlığın geri kazandırılmasında, cerrahi olmayan tedavi ile kombine uygulanan antibiyotiklerin başarısı çeşitli klinik ve immünolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Aynı zamanda, bu hastalığın multifaktöriyel yapısı ve zamanla antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi nedeniyle, günümüzde GAP'ın tedavisinde farklı antibiyotik tedavi seçeneklerinin kullanılması da gündeme gelmiştir (3, 4).

Spiramisin gram (+) mikroorganizmalara karşı etkili makrolid grubu bir antibiyotiktir. Diş ve çevre dokuları içeren odontojenik enfeksiyonların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. İlacın, alveolar kemik, dişeti ve tükürük bezlerinde serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabildiği ve serumdaki seviyesi azalsa bile, oral dokulardaki konsantrasyonunun yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca sınırlı

sayıdaki klinik çalışmada, periodontal cep derinliğinde azalma ile birlikte klinik ataçman kazancı sağladığı gösterilmiştir (5-7). Bununla birlikte literatürde GAP'ta spiramisin klinik etkinliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Spiramisin ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle çeşitli derecelerdeki kronik periodontitis hastalarında, ve metronidazol gibi farklı antimikrobiyal ajanlarla kombine şekilde veya mekanik tedavi yapılmadan antimikrobiyal ajanların uygulanması gibi farklı dizaynlarda yapılmıştır. Spiramisinin özellikle de ileri periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımının yararlı olacağını öne süren çalışmalar literatürde mevcuttur (6). Tüm bu nedenlerden dolayı, tedavisi zor olan ve henüz tam bir tedavi protokolü oluşturulmamış olan GAP'ta spiramisinin kullanımı ilave klinik yararlar sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı; GAP'lı bireylerde mekanik tedaviye ilave uygulanan spiramisinin sadece mekanik tedaviye göre klinik üstünlüğü olup olmadığını ve sığ, orta ve derin periodontal ceplerdeki klinik yararlılığını incelemektir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Periodontitis

Periodonsiyum; dişi destekleyen ve fonksiyonel olarak idamesini sağlayan dişeti, alveol kemiği, sement ve periodontal ligament gibi özelleşmiş dokulardan oluşan kompleks bir bütündür. Dişin sağlıklı bir şekilde estetik ve fonksiyonel özelliklerini yerine getirebilmesi için bu dört bileşenin bütünlüğünün bozulmaması gerekir. Periodonsiyumu oluşturan bu dört dokunun her biri yapısal ve biyokimyasal içerik olarak kendine özgü olmakla beraber, periodontal dokuların birinde meydana gelecek patolojik değişiklik diğer dokuların da hücresel aktivitelerinde değişikliğe neden olmaktadır (8). Periodontal dokulardan olan dişetinde gelişen inflamasyonun, periodontal ligament ve alveol kemiğine ilerlemesiyle dişin destek dokuları yıkıma uğrar ve bunun sonucunda periodontitis oluşur (9).

Periodontitis; spesifik mikroorganizmaların etken olduğu kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık sebebiyle periodontal ligament (PL) ve alveol kemiğinde oluşan ileri derece yıkım sonucu diş kaybı meydana gelmektedir (9). Periodontitisin başlıca klinik özellikleri, klinik ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve gingival inflamasyondur (10). Bazı istisnai durumlar haricinde, pek çok periodontitis tipi sürekli ilerleyen veya zaman zaman aktivite artışı gösteren kronik bir iltihap olarak kabul edilir.

Periodontitisin genel histopatolojik özellikleri, bağlantı epitelinin mine-sement sınırının apikaline çekilmesi; cep epiteline komşu kollajen fibrillerin kaybı; kemik yıkımı; bağlantı epiteli ve cep epitelinde polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) varlığı ve sayıca artışı; plazma hücreleri, lenfosit ve makrofajlardan zengin iltihabi infiltrat olarak sayılabilir.

Günümüzde periodontal hastalık etiyolojisinde bakteriyel enfeksiyonun primer rol oynadığı kabul edilmektedir. Pek çok bakteri türünün bir biofilm içinde diş yüzeyine tutunduğu ve bakteri plağı olarak ifade edilen bu yapının periodontitisle yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (9).

Periodontitis multifaktöriyel bir hastalıktır. Farklı türdeki periodontal hastalıkların; klinik bulguları, ilerleme hızları ve tedaviye verdikleri yanıtlar birbirinden

farklıdır (11). Bu farklılıkların oluşumu çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında mikrobiyal etiyojoloji, konak savunma mekanizmasında bulunan veya gelişen değişiklikler, doğal ve kazanılmış risk faktörleri sayılabilir. Örneğin; bazı sistemik durumlar (diabetes mellitus ve immün yetmezlikler); kalıtsal etkenler; ve sigara, stres gibi çevresel faktörler risk faktörleri olarak sıralanabilir (12). Bu modifiye edici faktörler konak cevabı, doku homeostazı ve tamir mekanizmalarını aktive ya da inhibe ederek periodontal sağlık açısından farklı tabloların oluşmasına yol açar. Modifiye edici etkenler; hastalık oluşum yaşını, doku yıkım şeklini, hastalığın ilerleme modelini, periodontal tedaviye verilen cevabı, hastalık şiddeti ve tekrarlama sıklığı gibi özellikleri etkileyebilmektedir. Periodontal hastalığı etkileyebilen kalıtsal faktörler ömür boyu kalıcı olsa da, etkinlikleri zaman zaman değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin lökosit adezyon yetmezliği sendromuyla doğan bireyler nötrofil savunmasından mahrumdur ve aralarında şiddetli periodontitisin de bulunduğu pek çok tekrarlayan akut enfeksiyona maruz kalabilirler (13).

Enfeksiyöz karakter sergileyen periodontitisin gelişmesi için periodontal patojen gerekli olmakla birlikte, tek başına yeterli değildir. Ayrıca periodontopatojen olarak kabul edilen bu mikroorganizmaların başlattığı konak cevapları da periodontitisin oluşumunda önemli bir etkindir (14). Bununla beraber periodontal hastalıkların etiyojisinde rol oynayan mikrobiyal kompozisyonlar hastalığın tipine göre farklılıklar gösterebilmektedir (15).

4.2.Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalık sınıflandırılması; tarihsel süreç içinde, yaş, biyokimyasal ve immünolojik özellikler, prognoz, klinik ve radyodiagnostik bulgular gibi pek çok kriter göz önünde bulundurularak farklı şekilde yapılmıştır. Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999'da yapılan sınıflandırma günümüzde en geçerli sınıflandırma olarak kabul edilmektedir (16).

1) Gingival Hastalıklar

Plağa bağlı gingival hastalıklar

Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar

2) Kronik Periodontitis

Lokelize

Generalize

3) Agresif Periodontitis

Lokelize

Generalize

4) Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitisler

5) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan ülseratif gingivitis

Nekrotizan ülseratif periodontitis

6) Periodonsiyum Apseleri

Gingival apseler

Periodontal apseler

Perikoronar apseler

7) Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

Endodontik-periodontal lezyon

Periodontal-endodontik lezyon

Kombine lezyon

8) Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar

Plağa bağlı gingival hastalıkları veya periodontitisi predispoze eden, diş ile ilişkili lokalize faktörler

Dişler etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar

Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler ve durumlar

Okluzal travma

4.2.1. Agresif Periodontitis

1989 yılında geliştirilen sınıflandırmaya göre erken başlayan periodontitis terimi, genelde erken yaşlarda görülen ve şiddetli doku yıkımının meydana geldiği; pre-pubertal periodontitis, juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitis olarak tanımlanan hastalıkların tümünü kapsayan bir kavramdı. Temelde hastalığın ortaya çıktığı yaşa dayanan bu sınıflandırma sistemi bazı yetersizlikler içerdiği için, 1999 yılında yeni geliştirilen sınıflandırmada bu kavramdan vazgeçilerek, söz konusu klinik tablonun nasıl seyir gösterdiğini tanımlamak için ‘agresif periodontitis (AP)’ terimi literatürde kullanılmaya başlanmıştır (17).

Agresif periodontitis, yaygın ve hızlı periodontal yıkımla karakterize, adölesan ve genç yetişkinlerde görülen, ailesel geçiş özelliği bulunan ve herhangi bir sistemik

hastalıkla ilişkisi bulunmayan bir hastalıktır (16, 18). Spesifik mikrobiyal çevre ve değişen konak yanıtı arasındaki etkileşimin, periodontitisin bu formunun ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir (2). AP'li bireylerde, kronik periodontitisin (KP) aksine, diştaşı ve plak miktarı ile periodontal yıkımın ilerleyişi ve yaygınlığı arasında bir orantı yoktur (17). Ayrıca subgingival florada *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) (önceki adı *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) miktarında artış, fagositik hücre anomalileri, artmış Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve IL-1 β ile seyreden aşırı duyarlı makrofaj fenotipi ve alveolar kemik kaybının kendiliğinden duraklayabilmesi gibi diğer bazı özellikleri bulunmaktadır.

Agresif periodontitis, hem süt dentisyonunu, hem de daimi dentisyonu etkileyebilmektedir. AP ile KP; hastalığın başlama yaşı, ilerleme hızı, ağız içinde görüldüğü spesifik bölgeler, subgingival mikroorganizma kompozisyonları, konak savunma cevabındaki değişiklikler ve hastalık etiyolojisinde ailesel geçiş eğiliminin rolü gibi özellikler yönünden birbirlerinden farklılıklar göstermektedir (18).

Agresif periodontitisli bireyler, mikrobiyolojik, genetik, immünolojik ve çevresel risk faktörlerinin etkisi altındadır (2, 19). Hastalığın erken yaşlarda ortaya çıkması ve periodontal doku hasarının şiddetli olması sebebiyle, bu hastalığa karşı oluşan konak duyarlılığının nasıl olduğunun belirlenmesinde; ailesel yatkınlık, gen polimorfizmleri, immün sistem hücrelerinin işleyiş mekanizmaları ve sigara, stres gibi çevresel faktörler odaklı çalışmalardan oluşan birçok derleme yapılmıştır (2, 20). Araştırmacılar, AP'li bireylerdeki konak duyarlılığı artışının, çevresel faktörlerle etkileşimdeki çeşitli genlerin kombine etkisi sebebiyle olabileceğini tahmin etmektedir (21).

Generalize AP'li bireylerin plak örneklerinde yüksek oranda *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ve *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*)' ya rastlanmaktadır (22). *Capnocytophaga* türleri, *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) gibi bazı mikroorganizmalar da AP hastalarında sıklıkla tespit edilen diğer mikroorganizma türleridir. Fakat bunların içerisinde *A. actinomycetemcomitans* en fazla öne çıkan bakteri türüdür. Tonetti ve Mombelli (18), *A. actinomycetemcomitans*'ın lokalize agresif periodontitis (LAP) ile ilişkisini ortaya koyan bulguları aşağıdaki şekilde sıralamıştır:

1-Lokalize AP hastalarında periodontal doku yıkımının olduğu alanlarda % 90 oranında *A. actinomycetemcomitans* 'a rastlanmaktadır.

2-Yıkımın ilerlediği, devam ettiği alanlarda da yüksek miktarlarda *A. actinomycetemcomitans* tespit edilmiştir.

3-Lokalize AP hastalarının pek çoğunda *A. actinomycetemcomitans* 'a karşı yüksek serum antikor seviyeleri gözlenmiştir.

4-Klinik çalışmalar tedavi ile birlikte parametrelerdeki iyileşmenin, subgingival florada *A. actinomycetemcomitans* düzeyinde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

5- *A. actinomycetemcomitans* 'ın lökotoxin gibi hastalığın ilerlemesinde rol oynayabilecek virülans faktörlerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Ek olarak; *A. actinomycetemcomitans* 'ın, periodontal sağlıklı bireylerde de sıklıkla belirlenmesi, bu mikroorganizmanın birçok bireyde normal floranın bir parçası olabileceğini düşündürmektedir.

Şili popülasyonunda, kültür analizi ile KP ve GAP'ın subgingival mikrobiyotasını karşılaştıran bir çalışmada; iki hastalığın da *P. gingivalis* ile büyük oranda ilişkili olduğu rapor edilmiştir (KP-%76.5, AP-%100). İki hastalık arasında yalnızca *C. rectus* 'ta anlamlı farklılık gözlenmiştir (KP-%76.5, AP- %50). Faveri ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, GAP'lı bireylerde 7 mm ve üzeri cep derinliği olan bölgeler incelenmiş ve kırmızı kompleks periodontal patojenlerin (*P. gingivalis*, *T. Forsythia*, *T. denticola*) hiçbir örnekte bulunmadığı rapor edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise, *P. gingivalis*, *T. Forsythia* ve *P. intermedia* 'nın iki hastalıkta da yüksek oranda bulunduğu ancak periodontitis olmayan kontrol gruplarındaki bireylerde bile sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. Bu bulgulara dayanarak KP ile GAP'ın mikrobiyolojik özelliklerini karşılaştırmak zor olsa da, *A. actinomycetemcomitans* 'ın bu iki hastalık ile ilişkisi LAP ile olduğu kadar güçlü değildir (22).

Lokalize AP'nin elektron mikroskopik bulguları bağ dokusuna bakteriyel invazyon olduğunu ve bakterilerin kemik yüzeyine ulaşabildiğini göstermektedir (23).

Bazı immün defektlerin AP patogenezi ile ilişkisi bulunmaktadır. İmmün yanıtı düzenleyen insan lökosit antijeni (HLA_s) AP'nin olası belirteci olarak

değerlendirilmektedir. Birçok HLA_s antijeni için tutarsız sonuçlar bulunsada, HLA A9 ve B15 antijenlerinin AP ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Pek çok araştırmacı, AP'li hastalarda, PMNL, monosit ya da her ikisinde fonksiyonel defektler görüldüğünü belirtmiştir. Bu defekt, PMNL'lerin enfeksiyon sahasına kemotaktik göç yapabilme kabiliyetlerine ya da mikroorganizmaları öldürme ve fagosit etme yeteneklerine zarar verir (23).

Ayrıca; IL-1, IL-4, IL-10, Fc reseptörleri, vitamin D reseptörü ve N-formilpeptit reseptörü gibi pek çok genin polimorfizmleri, AP'nin olası belirteçleri olarak düşünülmektedir (2). Bakteriyel lipopolisakkaritlerin (LPS) konak hücrelerinden salgılanmalarını uyardığı; prostoglandinler, IL-1 β , Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi mediatörlerin kişisel farklılıklara bağlı olarak bireylerde farklı düzeylerde bulunması, hastalığa olan yatkınlığı etkilemektedir. Konak yanıtının esas düzenleyicileri olarak kabul edilen IL-1 β , IL-1 α , TNF- α genlerindeki polimorfizmin AP'ye olan yatkınlığı açıklayabileceği düşünülmektedir (24). Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda; bu genlerin genotipi ve AP duyarlılığı arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar sunulmuştur. Bazı çalışmalar, hastalığa yatkınlıkta, gen polimorfizmleri ile cinsiyet ya da sigaranın kombine etkisini ortaya koymuştur. Bu bulgular; AP'de genetik heterojenite varlığını göstermektedir; ki bu durum farklı genetik polimorfizmlerin benzer klinik görünümlere yol açtığı diğer hastalık ve sendromlarla da tutarlılık göstermektedir (2).

Güncel çalışmalar, tüm bireylerin AP'ye duyarlılıklarının eşit olmadığını ortaya koymaktadır. Özellikle bazı araştırmacılar, AP'deki kemik yıkımında ailesel bir patern tanımlamış ve bunu genetik faktörlerle ilişkilendirmiştir. Mevcut bilgilerle, AP'li hastalarda görülen bazı immünolojik defektler, genetik temele dayandırılabilir. Bununla birlikte, AP'den etkilenen tüm hastaların aynı genetik defekte sahip olması pek olası gözükmemektedir. Tonetti ve mombelli, farklı popülasyonlarda ya da etnik gruplarda, spesifik genlerin farklı olabileceğini, bundan dolayı hastalığa duyarlılık açısından gerçek bir heterojenite olabileceğini ileri sürmektedir (23).

Agresif periodontitisin kadınlarda artmış prevalansı bu hastalığın X'e bağlı dominant kalıtım gösterdiği hipotezini doğrulamaktadır (25-30). AP'nin otozomal resesif kalıtımı bulunduğu, safkan yapısal özelliklerin hiçbir bireyde görülmediği durumlar üzerine öne sürülmüştür (31, 32). Melnick ve arkadaşları çalışmalarında

AP'nin X'e bağılı dominant kalıtım gösterdiğini, kadın ve erkeklerin hastalıktan etkilene oranlarının 2:1 olduğunu bildirmişlerdir (27). Vaka raporları ve küçük çaplı çalışmalar bu sonucu desteklese de, hastalık dağılımının her iki cinsiyette eşit olduğunu rapor eden daha kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır. Bu sebeple cinsiyetler arası farklılık konusunda henüz tam bir sonuca varılamamıştır (33).

Sigara içme miktarı ve süresi genç yetişkinlerde görülen yıkımın büyüklüğünü etkileyen önemli değişkenlerden biridir. Sigara içen GAP hastalarında, içmeyenlere göre etkilenen diş sayısı ve klinik ataçman kaybı daha fazladır. Bununla birlikte sigara, daha genç LAP hastalarında ataçman seviyeleri üzerine aynı etkiyi yapmamaktadır (23).

Agresif periodontitis, sıklıkla sistemik olarak sağlıklı 30 yaş altı bireylerde görülse de, 30 yaşından büyük bireyleri de etkileyebilmektedir. Bu nedenle yaş AP için bir teşhis kriteri olarak sayılmamaktadır. Hastalıktan ilk olarak molar ve kesici dişler etkileneğine karşı, dentisyondaki hastalıktan etkilenmiş diş sayısı, AP'nin alt sınıflara ayrılmasında önemli bir kriter olmaktadır. AP, çeşitli klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak lokalize ve generalize olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmıştır:

1.Lokaliz Agresif Periodontitis

2.Generalize Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis formlarının spesifik özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Lokaliz Agresif Periodontitis

- ✓ Sirkümpubertal başlama yaşı vardır.
- ✓ Enfeksiyon ajanlarına karşı güçlü serum antikor yanıtı oluşur.
- ✓ Birisi birinci molar diş olmak üzere, en az iki daimi dişte interproksimal ataçman kaybı ile karakterize olup; birinci molar ve kesici dişler haricinde en fazla iki daimi dişi etkileyebilir.

Generalize Agresif Periodontitis

- ✓ Genellikle 30 yaşın altındaki bireyleri etkilemekle birlikte hastalar daha büyük de olabilir.
- ✓ Enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf serum antikor yanıtı oluşur.
- ✓ Ataçman ve alveolar kemik kaybı episodiktir.

- ✓ 1. molar ve kesici dişler ile birlikte en az üç daimi diş etkileyen, yaygın ataçman ve kemik kaybı ile karakterizedir (17).

Generalize agresif periodontitiste iki ayrı gingival doku yanıtı bulunmaktadır. İlkinde dokularda akut bir inflamasyon vardır, dişetleri proliferer, ülserer ve kırmızıdır. Spontan veya hafif uyaranla kanama olur. Ayrıca süpürasyon da bulunabilir. Bu doku yanıtı, aktif ataçman ve kemik kaybının görüldüğü destrüktif bir dönemdedir. Aktif dönemler sıklaşıp uzadıkça, periodontal yıkım da artmaktadır.

Diğer doku yanıtında ise, gingival dokular pembe, sağlıklı, iltihapsız bir görünüm sergiler. Bununla birlikte, bu hafif klinik görünüme rağmen, sondlamayla derin ceplerin varlığı gösterilebilir. Page ve Schroeder bu doku yanıtının, kemik seviyelerinin sabit kaldığı pasif dönemle çakıştığını düşünmektedir.

Bazı GAP hastalarında kilo kaybı, mental depresyon ve halsizlik gibi sistemik bulgulara da rastlanabilir. GAP ön tanısı konulan hastaların medikal anamnezleri tekrar gözden geçirilmeli ve olası sistemik tutulumlar ekarte edildikten sonra tanı kesinleştirilmelidir. LAP'taki gibi GAP'ta da bazı vakalar tedavi sonrası ya da kendiliğinden duraklayabilirken, bazıları konvansiyonel tedavi yapılmasına rağmen, diş kaybına yol açacak şekilde ilerlemeye devam edebilir (23).

Generalize AP'nin radyolojik görünümü, dentisyondaki dişlerin büyük kısmını etkileyen şiddetli kemik kaybı ile az sayıda dişin ve çok şiddetli kemik kaybının bulunduğu bir durum arasında değişkenlik gösterebilir. Farklı zamanlarda alınan radyograflar arasında gözlenen değişim hastalığın agresif yapısını ortaya koyar. Page ve ark., GAP vakalarında, bazı bölgelerde dokuz hafta gibi bir süre içinde %25-60 arasında kemik kaybı görülürken, bazı bölgelerde ise hiç kemik kaybı oluşmadığını belirtmişlerdir (34).

4.3.Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontitisin oluşması ve ilerlemesinde mikroorganizmaların gerekliliği yıllardır bilinmektedir (35, 36). Periodontitis, etkeninin tek bir bakteri değil, bir bakteri grubu olmasıyla diğer enfeksiyonlardan ayrılır. Oral kaviteden 500' den fazla bakteri çeşidi elimine edilmiş olmasına rağmen (37), bu bakterilerden sadece küçük bir kısmının periodontal dokularda hasar oluşturabilme potansiyeli vardır (38). *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*' in periodontal doku hasarında en önemli patojenler olduğu düşünülmektedir (39). Bununla birlikte; *P. intermedia*, *Bacteriodes*

forsythus (*B. forsythus*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *C. rectus*, *E. corrodens*, *Treponema denticola* (*T.denticola*), *Peptostreptococcus* (*P.micros*), ve bazı diğer subgingival bakteri türlerinin de periodontal hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (40).

Diş yüzeyinde biriken biyofilmin indüklediği doğal ve kazanılmış immün sistemin inflamatuvar yanıtı sonucunda, karakteristik gingival ve periodontal lezyonlar oluşmaktadır. Biyofilm ve konak dokuları arasındaki ortak yaşamın dengeli oluşu sayesinde inflamasyon gingiva ile sınırlı kalmakta iken, bu dengenin biyofilm lehine bozulması durumunda periodontitis oluşmaktadır (41).

Temel olarak, dental plak biyofilmleri; diş yüzeyi, birleşim epiteli, gingival epitel ve cep epiteli gibi altında yer alan yüzeylerle etkileşim halindedir. Besinlerini, tükürük, dişeti oluşu sıvısı (DOS), hücre artıkları ve gıdalardan alırlar. Bakterilerin konağa hiçbir faydası olmadığını, tamamen zararlı olduklarını düşünmek büyük bir hatadır. Sağlıklı bir bireyde, konak savunması ve biyofilm arasında karşılıklı faydaya dayanan bir ilişki bulunmaktadır (42, 43).

Periodontal mikroorganizmaların patojen olarak sayılmaları için en az üç özelliğe sahip olmaları gerekmektedir. Bu özellikler; 1) periodontal alanda kolonize olabilmek ve varlıklarını sürdürebilmek kapasitesine sahip olma, 2) konak antimikrobiyal savunma mekanizmalarından kurtulabilmek, 3) doğrudan veya dolaylı olarak doku yıkımını başlatabilen maddeleri üretebilmek özellikleridir (44).

Dental biyofilmden sürekli olarak salınan bakteriler herhangi bir konak yanıtı başlatmadan önce büyük ölçüde elimine edilirler. Periodontal olarak sağlıklı bireylerde, önemli derecede bir bakteriyel invazyon gözlenmemektedir. Doku bütünlüğünün devam etmesi için, çeşitli mekanizmalar görev yapmaktadır. Bakteri ürünleri; sürekli tükürük akışı, gingival sulkustan DOS geçişi ve birleşim epiteli ve gingival epitelin yüksek turnoverı sayesinde, yüzeydeki hücrelerden elimine edilmiş olur (45, 46).

Bu mekanik koruyucu mekanizmalara ek olarak, sağlık ve hastalık arasındaki bu dengenin korunmasında önemli rolü olan antimikrobiyal bir savunma sistemi bulunmaktadır. Bunlar; tükürükte bulunan çeşitli antimikrobiyal peptitler, epitelde üretilen β -defensin'ler, nötrofillerde üretilen α -defensin'ler ve hem epitel hem nötrofillerde üretilen LL-37 gibi antimikrobiyal mekanizmalardır. Bu proteinler bu bölgede konağın doğal immün yanıtının birer parçasıdır. Epitel, PMNL ve tükürük;

birbirleriyle örtüşen fakat bağımsız yollarla, oral kavitedeki sağlıklı ortamın idamesine katkıda bulunur (47).

Mikroorganizmaların bu koruyucu mekanizmaları aşarak, periodontitis etiyolojisinde rol oynamalarının sebebi, çeşitli virulans faktörlerine sahip olmalarıdır. Virulans faktörleri; hastalıkta etken olan bakterilerin yapısal özellikleri ve metabolitleri olarak tanımlanmaktadır (48). Bu faktörler, doku homeostazını ve konak savunma mekanizmalarını bozarak hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olur.

Bakterilerin subgingival alanda kolonize olabilmeleri için öncelikle diş yüzeyine, sulkuler epitele ve/veya cep epiteline ya da epitele yapışan diğer bakterilerin yüzeylerine yapışma özelliğine sahip olmaları gerekmektedir (49). Subgingival bakteri türlerinin yüzeylerindeki fimbria veya hücreyle ilişkili protein gibi spesifik adezin moleküllerinin, diğer yüzeylerde bulunan bir veya daha fazla reseptöre yapışmayı sağladığı belirlenmiştir (50). Ayrıca gram (-) bakterilerin yüzeylerindeki external uzantılar, kapsüler materyal, endotoksik LPS ve membran vezikülleri de yapışmada etkisi olan diğer faktörlerdir. Yapışmadan sonra bakterilerin kolonizasyonu devam ettirebilmesi için çoğalmaları gerekmektedir. Periodontal cep ve sulkusun uygun sıcaklık, nem ve pH'a sahip olması ve yeterli miktarda besinin bulunması sayesinde bakterilerin yaşaması ve kolonize olması için uygun bir ortam oluşmaktadır (51).

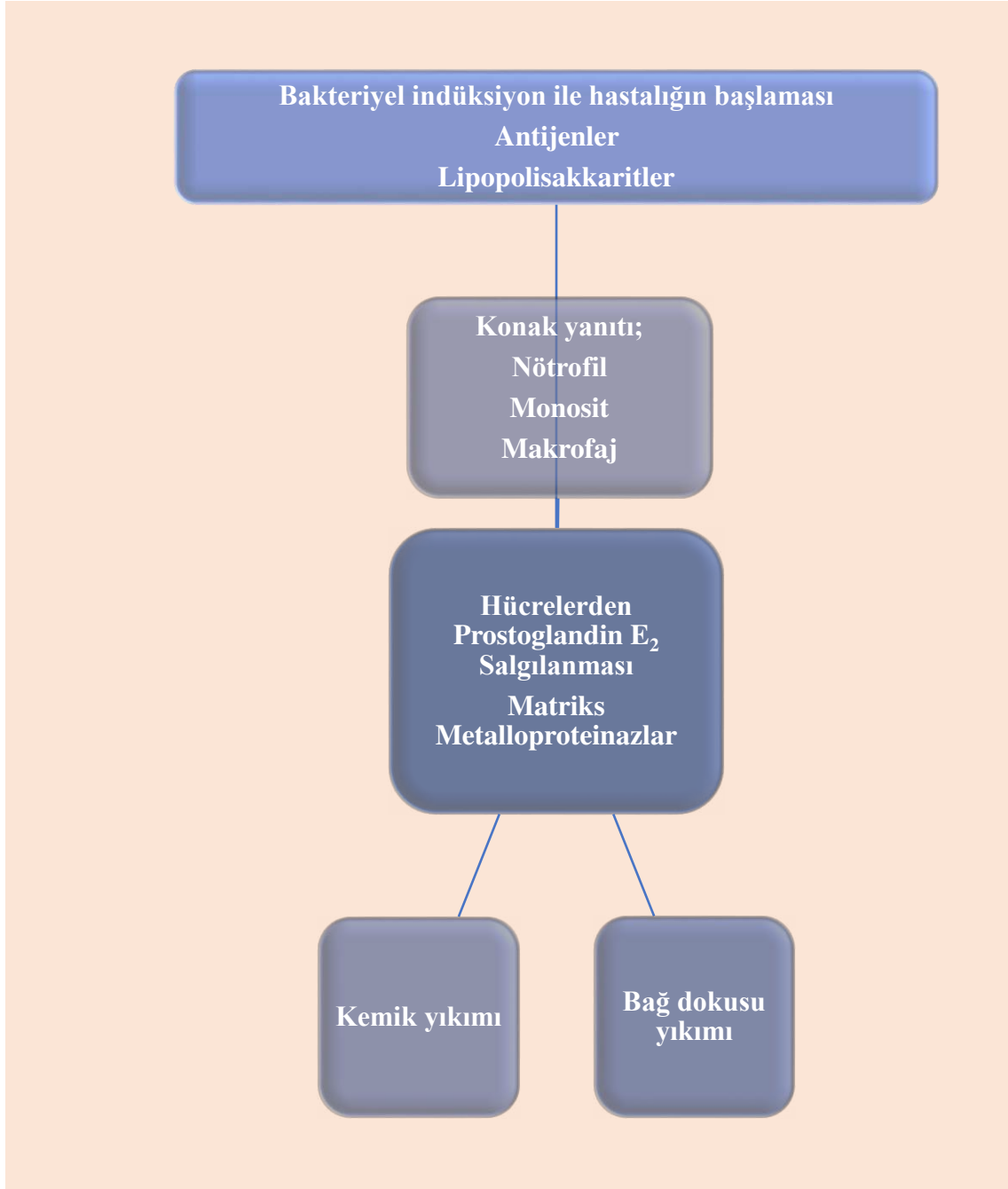
Bazı mikroorganizmalar konak dokusu içine doğrudan ilerleyebilmekte ve böylece kendilerine daha uygun bir ortam oluşturabilmektedirler. Önemli periodontopatojenler; *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* doku içerisine yerleşebilmektedirler. *A. actinomycetemcomitans* epitel hücrelerinden geçerek alttaki bağ dokusuna ulaşabilirken, *P. gingivalis* epitel dokusu içinde kalır (52). Bu mikroorganizmaların doku içine yerleşebilme yetenekleri; *A. actinomycetemcomitans*'ın mekanik kök yüzeyi temizliği ile niçin tamamen uzaklaştırılamadığını ve diğer bakterilere kıyasla bu iki türe karşı neden yüksek düzeyde serum antikor seviyesi gözlemlendiğini açıklamaktadır (44).

Zambon ve ark. (53) periodontitisli hastalardan izole edilen *A. actinomycetemcomitans*'ın % 50'den fazlasının lökotoxin üretebildiğini göstermiştir. *A. actinomycetemcomitans*'ın serumun bakterisidal aktivitesine dirençli olduğu (54) ve makrofajları öldürerek ortamda uzun süre canlı kalmasını sağlayabilen, oldukça etkili endotoksini olduğu gösterilmiştir (55).

P. gingivalis ve *P.intermedia* gibi bütün siyah pigmente *Bacteriodes* türlerinin; morfolojik, fonksiyonel ve kimyasal olarak farklı yapılarda pili ve fimbriyaları bulunmaktadır (56, 57). Bu gibi yapıların, bukkal ve sulkuler epitel hücrelerine ve mevcut plaktaki gram (+) bakterilere yapışmada rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca bakterilerde pili ve fimbriyaların dışında yapışmada rol oynayan farklı yapılar da bulunmaktadır. Koruyucu mekanizmalardan olan tükürük, serum ve deskuamasyon, bakterinin epitele yapışmasını inhibe ederken, diğer gram pozitif bakterilere yapışmasında ise etkisizdir (56). Siyah pigmente *Bacteriodes* türleri, fagositoza (58) ve serumun bakterisidal aktivitesine (54) dirençli olduğundan, periodontal cepte ve yumuşak doku enfeksiyonlarında devamlı olarak bulunmaktadır. *P.gingivalis*'in, içerdiği kapsüler materyalden dolayı fagositoza (58) ve serumun bakterisidal aktivitesine (54) diğer *Bacteriodes* türlerinden daha dirençli olduğu belirlenmiştir.

Periodontal patojenlerin direkt olarak doku yıkımına yol açabilen virulans faktörleri olsa da, periodontal hastalıktaki doku hasarı, periodontal enfeksiyonun tetiklediği, konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (59). İmmün ve inflammatuar yanıtın periodontal hastalığın patogenezindeki kritik rolü ve bu hastalığın konakla ilişkili hem intrinsik hem de indüklenmiş bir dizi faktör tarafından şekillendiği yeni anlaşılmaya başlamıştır (60-62). Şekil 4.1'de periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi kısaca gösterilmektedir.

Bakteriyel plak; periodontal dokularda direkt yıkım yapabilme kapasitesine sahip olsa da; bağ dokusu ve kemik yıkımının büyük bir kısmı, duyarlı bireylerde konağın aşırı immüno-inflamatuar yanıtı sonucu indirekt olarak oluşmaktadır (63). İndirekt doku yıkımında bakteriler, katabolik aktivite ve proinflammatuar etkiye sahip mediatörlerin üretimi ve salgılanmasını sağlayan inflammatuar hücrelerin aktivasyonuna sebep olurlar (64).



Şekil 4.1: Periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi (65)

Periodontitisin agresif ve kronik formunun her ikisinde de, subgingival plaktaki patojenlere karşı spesifik bir inflamatuvar yanıt gelişir (36). Gram (-) bakterilerin hücre membranında yer alan ve önemli bir virülans faktör olan LPS, başlangıç immün yanıtın güçlü bir aktivatörüdür. Bu aktivasyonu Tool-like reseptör-4 (TLR-4) adı verilen ve bakteriyel ürünleri tanıyan bir hücre yüzey proteini vasıtasıyla gerçekleştirir (66, 67).

Bakteriyel LPS kan dolaşımına girdiğinde; ateş, çok, intravasküler koagölasyon hatta ölümü bile içeren çeşitli biyolojik yanıtları indükler (66).

Bir akut faz reaktanı olan LPS bağlayan protein (LBS) hepatositler tarafından sentezlenir ve LPS'nin, monosit/makrofajlardaki ya da çözünür haldeki CD14 reseptörüne transferini sağlar (66, 67). CD14 reseptörünün aktivasyonu; IL-1, TNF, PG-E₂, ve IL-6 gibi proinflatuar moleküllerin sekresyonunu içeren TLR-4 bağımlı bir yolla, monositleri ve endotelyal hücreleri aktive eder. Bu moleküller de sırasıyla; platelet aktive edici faktör (PAF), biyoaktif aminazlar (bradikinin ve histamin) ve prostoglandinler gibi sekonder inflammatuar mediatörlerin salınımına sebep olur (66-69).

Hayashi ve ark. periodontal hastalıklı bireylerin, sağlıklı bireylere göre CD14 seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir ve bu artışın LPS'ye kronik olarak maruz kalmakla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Diğer araştırmacılar ayrıca, periodontal hastaların serumunda, periodontopatojenlerin LPS'lerine karşı oluşan antikor miktarlarının arttığını göstermişlerdir (66).

Gingival sulkustaki erken konak cevaplarından biri de kompleman sisteminin aktivasyonudur. Kompleman sistemi inflammatuar süreçte ve doku yıkımında görev alan bir grup proteinden oluşmaktadır. Alternatif (LPS veya diğer bakteriyel ürünler) veya klasik (antijen-antikor kompleksi oluşması) yolla aktive olabilir (59). Kompleman sisteminin aktivasyonu antibakteriyel immünitedeki koruyucu bir mekanizma olarak düşünölmesine karşın, bu yolun aktivasyonuyla açığa çıkan ürünler doku hasarına sebep olabilmektedir (70).

Nötrofiller, gingival cepte bulunan temel hücrelerdir ve periodontopatojenik bakterilere karşı ilk savunma hattını oluştururlar (71). Gingival dokular ve DOS'taki iltihabi hücre infiltratı ağırlıklı olarak nötrofiller, B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından oluşturulur (70). Monositler de fagositik hücreler olmasına karşın, savunmanın ikincil hattını oluştururlar ve sadece nötrofiller etkisizleştiğı halde enfeksiyon devam ederse aktive olurlar (72).

Dokuda ilk olarak nötrofiller, kemotaktik bir sitokin olan IL-8 konsantrasyonunu takiben, ICAM reseptörünü kullanarak hücreler arası hareket eder (67). Aktif hale gelen nötrofiller gingival cepte fagositoz yaparak mikrobiyal eliminasyonu sağlar. Bununla birlikte; *P.gingivalis* ve *A.actinomycescomitans* gibi bazı periodontopatojenik

bakteriler, çeşitli mekanizmalarla nötrofillerden kaçarak, fagositozu etkisiz hale getirebilirler (67, 73).

Polimorfonükleer lökositlerin konjenital (siklik nötropeni, Chediak-Higashi sendromu, Papillon-Lefevre sendromu ya da lökosit adezyon yetmezliği) veya ilaca bağlı (fenilbutazon, penisilin) sebeplerle, nitel ya da nicel olarak eksik olması, periodontal dokulardaki belirgin bir yıkımla ilişkilendirilmiş ve bu hücrelerin periodontal hastalıktaki önemi ortaya konmuştur (67, 72).

Gingival dokular ve DOS'taki inflamatuvar hücre infiltratında baskın olan nötrofillerin yanı sıra, B lenfositleri ve plazma hücreleri de bulunmaktadır (59, 70). B hücreleri periodontitiste antijen sunan hücreler olarak görev yapar (74). B lenfositleri ve plazma hücreleri immünglobulinleri ve glikoproteinleri sentezleyerek, periodontal patojenlere karşı humoral immün yanıtın oluşmasını sağlarlar (59). Immünglobülin A (IgA) ve Immünglobülin G (IgG) gibi antikorların özellikle periodontal hastalık patogenezinde koruyucu işlevleri olduğu kabul edilmektedir (59, 75).

Lenfositlerin alt grubu olan T hücrelerinin aktivasyonu, hücre aracılı immünite için önem taşımaktadır. T hücreleri, yüzey antijenleri ve fonksiyonlarına göre çeşitli tiplere ayrılır. Bunların başlıca olanları, helper ve sitotoksik T hücreleridir. T helper (Th) hücreleri, diğer lenfositlerin çoğalması ve aktivasyonunda görev alır (76).

Periodontal hastalıkta doğal immün yanıt hakkında pek çok şey bilinmesine rağmen, T helper tip 1 (Th1) ve T helper tip 2 (Th2) yanıtlarının lokal modülasyonunda, T hücrelerinin spesifik rolü tam olarak çözülememiştir. Hücre aracılı immünite; interferon- γ üretimi ve IL-2' yi içeren Th1 yanıtı ile düzenlenirken; IL-4, IL-6 ve IL-10 sekresyonunu ile oluşturulan Th2 yanıtıyla ise humoral immün yanıt düzenlenir. Bu yanıtlar periodontal dokular için de gösterilmiştir (77, 78). Th1 ya da Th2 sitokinlerinden hangisinin daha baskın olduğunu belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuç olarak hastalığın gelişmesinde Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki dengenin önemli olduğu vurgulanmıştır (74).

Konağın inflamatuvar cevabı genetik ve çevresel değişkenler tarafından düzenlenmektedir. Kalıtım ve sigara gibi çevresel etkenlerden oluşan konağa bağlı faktörler, hastalığın görülme olasılığı ve şiddetini belirleyen önemli unsurlardır. Bakteriler konak savunma sisteminin çeşitli bileşenlerini aktive ederek dolaylı yoldan periodontal doku yıkımına sebep olabilmektedir (21).

Sonuç olarak; bütün bu immün-inflamatuar mekanizmaların rol aldığı yıkıcı periodontal hastalıkların oluşmasında mikroorganizmaların varlığı gereklidir ancak; hastalığın gelişebilmesi için periodontopatojen olarak kabul edilen mikroorganizmalara karşı duyarlı bir konağa ve onun göstereceği immün-inflamatuar yanıtı ihtiyaç vardır (75).

4.4.Periodontal Hastalık Aktivitesi

Periodontitis terimi dişi destekleyen dokuların iltihabı anlamına gelir ve genellikle periodontal ligament ve kemiğin ilerleyen yıkımını ifade eder. Bununla birlikte son zamanlardaki veriler; periodontal hastalığın doğal seyrinin, yapım ve yıkım fazlarının ikisini de içeren bir yapıda olduğunu belirtmektedir (79).

Periodontal hastalık aktivitesinin ‘*burst*’ modeli, hastalığın belirgin değişimler gösteren ilerleyişini açıklamak için önerilmiştir (80). Bu modele göre, pek çok alanda yıkımın olduğu kısa süreli aktif dönemleri takiben, aylar hatta yıllar sürebilen pasif dönemler görülmektedir (81). Aktif faz, klinik ataçman, bağ dokusu ya da destekleyici kemik kaybının ilerlemesiyle karakterizedir ve bu süreç aktif periodontal hastalık olarak ifade edilmektedir. Pasif dönemde ise hastalıkta gerileme hatta iyileşme söz konusu olabilmektedir. *Burst* modelinde genellikle, bir hastada farklı alanlarda birbirinden bağımsız olarak hastalık görülmektedir. Bundan dolayı, ağızdaki bir alanda hastalık aktif dönemde, başka bir alanda ise pasif dönemde olabilmektedir (82). Hastalığın ilerlemekte olduğu bölgelerin tespiti, tedavi gerektiren bölgelerin etkin tedavi edilmesini sağlarken, sağlıklı ya da gingivitis olan bölgelerin gereksiz tedavisini önlemektedir (79).

4.5.Periodontal Tedavi

Periodontal tedavinin temel amacı, dişeti inflamasyonunun eliminasyonunu sağlayarak, doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının engellenmesidir (83). Bu amaca ulaşabilmek için dört temel yol önerilmiştir. Bu yollar; hastalığa neden olan patojenik türleri elimine etmek ya da baskılamak, mikroflorayı konağa uyumlu ve yararlı bakterilerden oluşan bir yapıya dönüştürmek, ağız ortamını hastalığın ilerleyişine engel olacak şekilde değiştirmek ve konak yanıtını hastalığa daha az duyarlı olacak şekilde değiştirmektir (84).

Periodontal tedavi, hastanın isteklerine göre farklı tedavi seçeneklerini kapsayabilir. Tedavi; tanı, hastalığın yaygınlığı, risk faktörleri ve bireyle ilgili diğer faktörler düşünülerek planlanır.

Periodontal hastalığın tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan teknikleri içeren pek çok tedavi metodu kullanılmaktadır. Tüm bu tedavi prosedürleri çeşitli fazlarla ele alınmaktadır. Bu fazlar ve kapsadıkları tedaviler kısaca şu şekildedir:

Hazırlık fazı

Acil Tedaviler:

- ✓ Dental ya da periapikal tedaviler
- ✓ Periodontal tedaviler
- ✓ Diğer tedaviler

Umutsuz dişlerin çekimi ve gerekiyorsa geçici protez yapımı

Cerrahi olmayan faz (Faz I tedavi)

Plak kontrolü ve hasta eğitimi:

- ✓ Diyet kontrolü (rampant çürükleri olan hastalarda)
- ✓ Diş taşlarının temizlenmesi ve kök yüzey temizliği
- ✓ Restoratif ve protetik irritasyon faktörlerinin düzeltilmesi
- ✓ Çürük ve restorasyonların kaldırılması
- ✓ Antimikrobiyal tedavi
- ✓ Okluzal uyumlama
- ✓ Minör ortodontik hareketler
- ✓ Geçici splint ya da protezler

Cerrahi olmayan faza yanıtın değerlendirilmesi:

- ✓ Cep derinliği ve gingival inflamasyonun kontrolü
- ✓ Plak, diştaşı ve çürük kontrolü

Cerrahi faz (Faz II tedavi)

- ✓ İmplant yerleştirilmesini de içeren periodontal tedaviler
- ✓ Endodontik tedavi

Restoratif faz (Faz III tedavi)

- ✓ Final restorasyonlar
- ✓ Sabit ya da hareketli protezler
- ✓ Restoratif prosedürlere yanıtın değerlendirilmesi

- ✓ Periodontal kontrol

İdame fazı (Faz IV tedavi)

Periodik kontroller:

- ✓ Plak ve diştaşı
- ✓ Gingival durum (cepler, inflamasyon)
- ✓ Okluzyon, diş mobilitesi
- ✓ Diğer patolojik değişiklikler (85).

4.5.1.Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Periodontitisin bakteriyel etiyolojisinden dolayı, patojenik periodontal bakteri miktarının azaltılması, periodontal tedavinin temelini oluşturmaktadır. Sert ve yumuşak depozitlerin cerrahi olmayan yöntemlerle uzaklaştırılması (oral hijyenin geliştirilmesi, diş yüzey temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve destekleyici periodontal tedavi) periodontitis hastalarının çoğunda etkili bir tedavi metodudur ve periodontal tedavinin ilk basamağıdır (86, 87). Hastanın yapacağı plak kontrolüyle, hekimin yapacağı diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirmesi (KYD) işlemlerinden oluşan cerrahi olmayan periodontal tedavi ya da faz 1 tedavi, periodontal enfeksiyonun tedavisinde altın standart olarak görölmektedir (88).

Mekanik tedavi; diş yüzeylerinden (supra/subgingival), plak ve ürünlerinin ve diştaşlarının el aletleri ya da sonik/ultrasonik aletler ile uzaklaştırılmasını içermektedir. KYD işlemi de yine bu kapsamdadır. Mekanik temizliğin en belirgin etkisi, subgingival bölgedeki mikroorganizma sayılarını azaltmasıdır. Bu teknik kusursuz olmamakla birlikte, dikkatli bir mekanik temizlik ile bölgedeki mikroorganizmaların % 90'ı uzaklaştırılabilmektedir (84).

Bölgesel diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi (BKYP) sonrasında tedavi edilmeyen yerlerden ve ağız içinde patojenlerin birikim gösterebileceği diğer rezervuar bölgelerden patojen geçişi muhtemel bir durumdur. Quirynen ve ark. (89), tedavi edilmeyen bölgelerdeki patojenlerin sağlıklı bölgelere geçişini engellemek ve şiddetli kronik periodontitis ve AP gibi çapraz enfeksiyon riski fazla olan hastalarda periodontal tedaviyi desteklemek amacıyla 24 saat içerisinde tüm bölgelerin diş yüzey temizliğini ve klorheksidin uygulamasını kapsayan tüm ağız dezenfeksiyonu (TAD) protokolünü önermişlerdir. Bu şekilde tedavi edilen ceplerin diğer bölgelerdeki

patojenler tarafından çapraz enfeksiyona maruz kalması geciktirilerek ceplerin daha iyi iyileşmesinin sağlanabileceği düşünülmüştür (90).

Başka bir tedavi protokolü olarak, tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi (TAKYD) işleminin, antiseptik içermeyen formu, tek başına ya da sistemik antimikrobiyal tedaviyle birlikte çeşitli araştırmalarda uygulanmıştır (90-93). Quirynen ve ark, 2000 yılında yaptıkları başka bir çalışmada tüm ağız tedavi protokolünün BKYD'ye göre klorheksidin kullanımı olsa da olmasa da klinik ve mikrobiyolojik açıdan daha üstün sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (94).

Mekanik tedavi uygulamalarında, el aleti kullanımı ile sonik/ultrasonik alet kullanımı tedavinin başarısı açısından benzer sonuçlar ortaya koymuştur (95, 96).

Yapılan çok sayıda çalışmada mekanik tedavi sonrasında mikroflorada anlamlı bir azalma rapor edilmiştir (97-101). Bu çalışmaların çoğunda cep derinliği ve sondlamada kanamanın azalması gibi düzelen klinik parametreler, anaerobik mikrofloradaki azalmayla ilişkilendirilmiştir (97, 98).

Bununla birlikte, subgingival instrumentasyonun periodontal tedavinin klinik sonuçlarını sınırlayan eksiklikleri olduğu bilinmektedir. Periodontal patojenler yumuşak dokulara invaze olabilme yeteneklerinden (102, 103), ve dentin tübülleri, furkasyonlar gibi anatomik noktalarda, ulaşımı zor olan derin kemik içi defektlerde bulunabilmelerinden dolayı, mekanik tedaviyle uzaklaştırılamayabilir (104-106). Patojenik bakteriler ayrıca, mukoza, dil ve tonsiller gibi periodontal bölgelerin dışında da bulunabildiklerinden, mekanik tedavi sonrasında yayılarak periodontal dokuları yeniden enfekte edebilirler (107). Bunun dışında, bazı bireyler periodontal hastalığa daha yüksek bir duyarlılık sergileyebilir ve mekanik rejimlere daha az olumlu yanıt verebilir (108).

Periodontal patojenler ortamdan tam olarak uzaklaştırılamadığında, yapılan tedavi başarılı olmayabilir ya da etkinliği kısa sürebilir. Haffajee ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda (109, 110) *T.denticola*, *P.gingivalis*, *A.actynomicetemcomitans*, *P.intermedia* gibi bakterilerin miktarında, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası anlamlı oranda azalma olduğunu bulsalar da, bu patojenlerin mikroflora içinde bulunmaya devam ettiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada (111) *T.denticola*, *P.gingivalis*, *A.actynomicetemcomitans*, *P.intermedia*, *T. forsythia* sayıları değerlendirilmiş ve tedavi sonrasında mikroorganizma sayıları azalırken, mikroflorada

değişiklik olmadığı bulunmuştur. Takamatsu ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda, klinik olarak iyileşme gösteren bölgelerde bakteri miktarlarında azalma saptarken, tedaviye düşük yanıt veren bölgelerde bakteri miktarının yüksek olduğunu gözlemişlerdir (112).

Genç yaştaki bireylerde çok hızlı periodontal yıkıma sebep olan GAP, nadir görülen bir hastalık olduğundan, tedavisi için net bir protokol belirleyecek yeterli çalışma mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada TAKYD ile birlikte sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmasının, GAP'lı bireylerde kısa dönem klinik parametreleri anlamlı derecede iyileştirdiği gözlenmiştir (113). GAP'lı hastalarda TAKYD ile birlikte sistemik metronidazol ve amoksisilin ya da doksisisiklin tedavisi uygulanan başka bir çalışmada (114), uygulanan her iki antibiyotik grubunun da klinik parametreleri anlamlı derecede iyileştirdiği bulunmuştur. Bu durum GAP tedavisinin başarısıyla patojen miktarındaki azalmanın ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tüm bu çalışmaların sonucu bir arada değerlendirildiğinde, mekanik periodontal tedaviye ek olarak sistemik antimikrobiyal kullanılmasının, tedavinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir.

4.6.Periodontal Hastalıkta Sistemik Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotikler, esasında mikroorganizmalar tarafından üretilmekte olup, günümüzde kimyasal yollarla da sentezlenebilen, bakterilerin çoğalmasını engelleyen veya bakterileri öldüren etkilere sahip maddelerdir. Öldürme veya çoğalmayı engelleme özelliklerine göre, bakterisid veya bakteristatik antibiyotikler olarak ayrılırlar (115). Metronidazol, eritromisin, tetrasiklinler ve sülfonamidler bakteristatik antibiyotiklere; penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, vankomisin ve fluorokinolonlar bakterisid antibiyotiklere örnek olarak verilebilir.

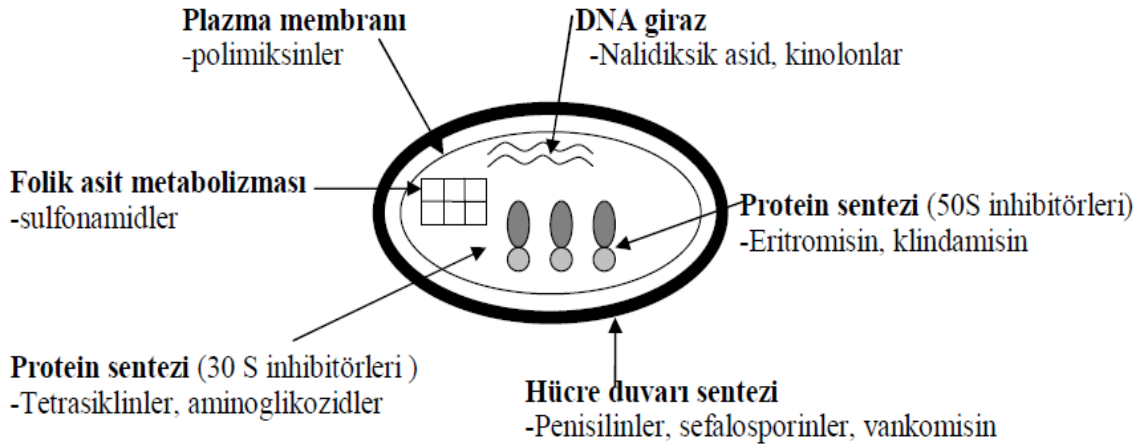
Antibiyotiklerin kullanımı, dozaj, uygulama yolu ve sıklığının belirlenmesinde ilacın farmakolojik özellikleri önemlidir. Bu özelliklerden en önemlileri arasında, absorpsiyon derecesi, metabolizma oranı ve enfeksiyon bölgesinde etkin antimikrobiyal seviyeyi koruma süresi sayılabilir (116).

Antibiyotikler, antimikrobiyal spektrumlarına göre de gruplandırılabilir. Bir antibiyotiğe duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tamamına o ilacın antimikrobiyal spektrumu denmektedir. Bazı antibiyotikler, bakteri türlerinin küçük bir kısmı üzerine etki gösterebilir ve dar spektrumlu antibiyotikler olarak adlandırılır, diğerleriye daha

çok sayıda bakteri üzerine etki gösterir ve geniş spektrumlu antibiyotikler olarak adlandırılırlar (117).

Antimetabolitler de denilen bazı antimikrobiyal ajanlar, konak hücrelerinde olmayan bazı yollarla mikroorganizmaların metabolizmalarını bozarlar. Bu ajanlar bazı mikrobiyal enzimleri inhibe ederek veya mikroorganizma için toksik olan bazı bileşikler üreterek işlev yaparlar.

Bazı antibiyotikler, bakteri hücre duvarının önemli bir bileşeni olan peptidoglikanları birbirine bağlayan peptid-yan zincirlerini hedef alır. Bu amin zinciri hedef alan antibiyotikler β -laktam antibiyotikleri (penisilin, sefalosporin, monobaktamlar ve penemler)dir. Gram-pozitif bakterilere etki gösteren diğer hücre duvarı inhibitörleri ise (vankomisin), peptidoglikan sentezini önlerler. DNA giraz enzimi ile etki gösteren bir başka antibiyotik grubu ise (naladiksik asit, oflaksosin, ciprofloksasin), bakteri DNA'sı için yüksek oranda öldürücüdür. Başka bir grup antibiyotik ise (makrolidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol), bakterinin protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Şekil 4.2'de görüldüğü gibi farklı antibiyotik grupları, bakterilere farklı yollarla etki göstermektedir (118).



Şekil 4.2: Antibiyotiklerin etki mekanizması

İdeal bir antimikrobiyal ajanda bulunması gereken özellikler şunlardır:

- ✓ Mikroorganizmalar üzerine selektif toksisite göstermelidir, ökaryotik hücreler için toksik olmamalıdır.
- ✓ Mikroorganizmalar üzerine bakteriostatik etkiden çok bakterisid etki göstermelidir.
- ✓ Vücut sıvılarında yüksek oranda dilüe edildiğinde bile aktivite gösterebilmelidir.
- ✓ Vücutta kısa sürede etki gösterebilmeli ve yeteri kadar uzun süre aktif kalabilmelidir.
- ✓ Konak savunma sistemine yardımcı olmalı ve tamamlayıcı bir işleve sahip olmalıdır.
- ✓ Alerjiye sebep olmamalıdır.
- ✓ Kommensal mikrofloraya ciddi anlamda zarar verecek bir etkisi olmamalıdır.
- ✓ Diğer ilaçlarla minimal düzeylerde etkileşime girmeli ve yan etki göstermemelidir.
- ✓ Bakteriyel direnç sonucunda etkisiz hale gelmemelidir (115, 118).

Periodontal tedavinin sistemik antibiyotik uygulaması ile desteklenmesini gerektiren durumlar şunlardır:

- ✓ Geleneksel periodontal tedavi iyi yapılmış olsa da, ataçman kaybının devam ettiği durumlar,
- ✓ Geleneksel periodontal tedavi ve periodontal cerrahiye cevap vermeyen durumlar,
- ✓ Agresif periodontitisler (lokalize agresif periodontitis, generalize agresif periodontitis),
- ✓ Periodontal hastalık oluşmasında hazırlayıcı rolü olan sistemik hastalıkların olduğu durumlar,
- ✓ Akut periodontal enfeksiyonlar (periodontal apse, akut nekrotizan gingival/periodontal hastalıklar) (118).

Sistemik antimikrobiyaller, hem cerrahi hem de cerrahi olmayan periodontal tedavilerden sonra reçete edilmektedir. Periodontal kemoterapide sistemik antimikrobiyallerin mekanik tedaviye ek olarak kullanımının klinik ve mikrobiyolojik sonuçları anlamlı derecede iyileştirdiği pek çok çalışmada belirtilmektedir (114, 119-123). Son çalışmalarda, periodontal tedavide sistemik antimikrobiyal kullanımının,

antimikrobiyal ajan kullanılmadan yapılan tedavilere göre, klinik ataçman seviyesinde daha fazla kazanç sağladığı ifade edilmektedir (124). Bunun sebebi; mekanik periodontal tedavinin, supragingival ve subgingival bölgelerdeki bakteri miktarını önemli derecede azaltmasına rağmen, tam olarak elimine edememesidir (125). Mekanik temizliğin, periodontal patojenleri tam olarak elimine edememesi ya da yeterli miktarda azaltamamasının sebepleri arasında;

- ✓ *A.actinomycetemcomitans*'ın subepitelyal dişeti dokuları içerisine invaze olabilmeye yeteneği (126, 127),
- ✓ *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros* gibi bakterilerin epitele penetre olabilmeye özellikleri (128, 129),
- ✓ Sement ve kök dentini tubuluslarında meydana gelen yapısal değişiklikler (130, 131),
- ✓ *P. gingivalis* 'in kollajen dokulara bağlanma yeteneği (132),
- ✓ Bakterilerin sert subgingival birikintiler, el aletleri ile erişilmesi güç furkasyon alanları ve diğer anatomik oluşumların içine yerleşmiş olmaları sayılabilir (133, 134).

Periodontitisin tedavisinde antibiyotikler lokal veya sistemik olarak uygulanabilmektedir. Sistemik antibiyotik uygulamasının, lokal uygulamaya göre; periodontopatojenik bakterilere daha kolay ulaşabilmesi ve daha sonraki enfeksiyonlar için rezervuar görevi gören dil, tonsiller, ağız mukozası gibi dokularda ve tükürükte bulunan bakterileri baskılayabilmesi gibi birçok üstünlüğü bulunmaktadır (135). Bununla birlikte; diğer ilaçlarla etkileşebilmesi, ilaç yan etkileri, mikrobiyal direnç oluşması ve ilacın düzenli kullanımının hastaya bağlı olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Ayrıca, DOS'taki antimikrobiyal ajan konsantrasyonu lokal kullanıma göre daha düşük olmaktadır (121).

Sistemik antimikrobiyallerden elde edilecek yararın en üst düzeyde olabilmesi için, ilacın kullanıldığı hastalığa, kullanım süresi ve dozlarına dikkat etmek gerekmektedir. Bundan dolayı, farklı periodontal hastalıklarda çeşitli antibiyotiklerin nasıl bir rejimle uygulanacağını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Haffajee ve arkadaşları, yaptıkları bir araştırmada (123), periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikleri; amoksisilin-potasyum klavulonat kombinasyonu, amoksisilin+klavulonik asit, penisilin, ampisilin, doksisiklin, tetrasiklin,

minosiklin, metronidazol, klindamisin, spiramisin, azitromisin, eritromisin, kanamycin, rifampin, kloramfenikol ve siprofloksasin olarak sıralamışlardır.

4.6.1.Penisilinler

Penisilin grubu antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarı sentezinde gerekli olan transpeptidazların enzimatik aktivitelerini engelleyerek bakterisid etki gösteren geniş bir antibiyotik grubudur. Tüm penisilinlerde ortak olan yapı 6-aminopenisilanik asittir. Bu yapı bir tiyazolidin halkasından ve bu halkaya bağlı olan dördümlü bir β -laktam halkasından oluşmaktadır. Özellikle amoksisilin, oral bakterilere karşı çok iyi faaliyet gösteren, yarı sentetik bir penisilindir. Oral alınımdan sonra hızlıca emilerek, DOS ya da periodontal cepte yüksek seviyelere ulaşır (136).

Bakterisid etkiye sahip geniş spektrumlu bir antibiyotik olan amoksisilin, gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı etki göstermektedir. Amoksisilin, bakteri hücre duvarı içerisinde bulunan, penisilin bağlayan özel proteinlere bağlanarak, hücre duvarı sentezinin son aşamasını engellemektedir. Hücre duvarının yapısı bozulan bakteride ozmotik direnç kaybını takiben ölüm meydana gelir (137).

Alerjik reaksiyonların oluşabilmesi ve antibiyotiğin β -laktam halkasını hidrolize eden bakteriyel β -laktamaza karşı yüksek oranda duyarlı olması, amoksisilin kullanımıyla ilgili en önemli iki sorundur. B-laktamaz periodontal ceplerde nispeten yaygındır. Bundan dolayı amoksisilin diğer antibiyotiklerle kombine kullanımı önerilmektedir (136).

4.6.2.Metronidazol

Metronidazol, özellikle anaerobik mikroorganizma ve protozalara karşı etkili olan bir 5-nitroimidazoldür. Yüksek oranda okside (nitrogrup) olan ilaç, bu bakterilerin oksijen içermeyen sitoplazmalarında bir reaksiyon zinciri başlatır. Kısa ömürlü bu serbest radikaller, bakterilerin DNA'sı ve muhtemelen diğer büyük moleküllerle etkileşime girerek hücrenin ölümüne sebep olur (136).

Metronidazolün biyoyararlanımı %100'e yakındır ve neredeyse bütün vücut dokularına hızlı bir şekilde difüze olur. Oral yolla alındığında, plazmadaki en yüksek konsantrasyonuna bir-iki saat içinde ulaşır ve tüm vücut sıvılarına eşit oranda dağılır (138, 139). DOS, uterus, pankreas, peritoneal sıvı ve salyadaki konsantrasyonu plazma seviyesiyle hemen hemen aynıdır (139).

Metronidazolün, gastrointestinal bozukluklar, kusma, baş ağrısı, anoreksi, uyuşukluk, deri döküntüleri ve vajinal ya da üretral yanma gibi yan etkileri olabilmektedir (140). Tedavi sırasında alkol alınımı kesinlikle kontrendikedir. Çünkü metronidazol, hepatik enzim alkol dehidrojenazı etkileyerek kanda asetaldehit birikimine yol açar. Ayrıca, emziren annelerde, hamilelerde ve *A. actinomycetemcomitans* ve *E. corrodens* gibi aerobik bakterilerin sebep olduğu periodontitislerde tek antibiyotik olarak verilmemelidir (141).

Özet olarak, metronidazol takviyesi ile, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve spiroketler gibi anaerobik periodontopatojenlerde önemli bir azalma sağlanmaktadır. Derin ceplerdeki (> 5 mm) klinik iyileşmenin, orta ceplerden ($\leq$ 5 mm) daha iyi olduğu rapor edilmiştir (142, 143).

4.6.3.Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, tetrasiklik bir bileşik olan nafsaten karboksamid'den türeyen ve yapı olarak birbirlerine çok benzeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bakteriostatik etkilerini, bakterilerin ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek gösterirler. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin, gram (+) ve gram (-) bakterileri ve anaerobları içeren geniş bir antimikrobiyal spektrumları vardır (144). Klortetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin ve demeklosiklin ilk olarak geliştirilen tetrasiklinler olup, ilerleyen yıllarda doksisisiklin, metasiklin ve minosiklin geliştirilmiştir. Tüm bu gruplar arasında en çok tercih edilen antibiyotikler, doksisisiklin ve minosiklidir. Bunun sebebi; bu antibiyotiklerin sistemik alımı takiben daha iyi emilmeleri ve bakteri hücre duvarına daha iyi penetre olabilmeleri bundan dolayı da daha düşük ve daha seyrek dozlarda kullanılabilmeleleridir (115).

Tetrasiklinler sadece bakteriyel yükü inhibe etmekle kalmaz, kollajen gibi ekstrasellüler matriks moleküllerini indirgeyen bir enzim grubu olan matriks metalloproteinazları (MMP) da inhibe eder (145). Periodontal hastalıkta PMNL infiltrasyonu ile MMP-8 ve 9 sekresyonu artar ve bu da periodontal ligamentin ana yapısal bileşeni olan kollajenin erimesine yol açar. Sub-antimikrobiyal doz doksisisiklin (günde iki kez 20 mg), inflame periodontal dokulardaki kollajenaz aktivitesini, antimikrobiyal özellikleriyle ilgili bir mekanizmayla azaltmaktadır (146, 147).

Özet olarak, mekanik tedaviye ilave olarak sistemik tetrasiklin uygulanması, LAP ve refraktör periodontitis gibi *A. actinomycetemcomitans*'ın başlıca sorumlu olduğu klinik durumlarda yararlı olabilmektedir (136).

4.6.4.Klindamisin

Klindamisin, 50S ribozomal alt ünite bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Uygulanan konsantrasyona ve bakterinin duyarlılığına göre, hem bakteriyostatik hem de bakterisid etki gösterebilen bir antibiyotiktir. Periodontitisle ilişkili anaeroblara karşı etkili iken, *A. actinomycetemcomitans* ve *E. corrodens* gibi gram (-) aerobik periodontal patojenlere karşı etkili değildir. Bununla birlikte, klindamisin-HCl'nin oral uygulandığında DOS'a geçtiği ve yüksek ve etkili konsantrasyonlarda kalabildiği gösterilmiştir (148).

Asidik yapısıyla ve gram (-) intestinal bakterileri etkilemesi sebebiyle, diyare, abdominal kramp, özafajit ve mide irritasyonu gibi minör ve yaygın olmayan yan etkileri vardır. Bu ilacın uygulanmasıyla daha yaygın olarak görülen bir diğer yan etki ise, psödomembranöz kolitistir ve klindamisin-HCl'den çok klindamisin fosfat formunda görülür (140).

Kemiğe nüfuz edebilme özelliğinden dolayı, bakteriyel invazyon olduğu şüphelenilen periodontal hastalık vakalarının tedavisinde kullanılabilmektedir. DOS'taki konsantrasyonu, genellikle periodontopatojenler için gerekli olan minimum inhibitör konsantrasyondan yüksektir (117).

Klindamisin, penisiline alerjisi olan hastalarda ya da tetrasikline direnç gösteren vakalarda uygulanabilecek bir antimikrobiyal ajandır (115).

4.6.5.Siprofloksasin

Siprofloksasin, tüm fakültatif anaerop ve bazı anaerobik gram (-) çubuklar üzerine etkili, geniş spektrumlu, florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Etkisini bakterilerin DNA sentezini inhibe ederek göstermektedir. Periodontal tedavideki kullanımı ile ilgili yeterli miktarda çalışma olmasa da, metronidazol ile birlikte kullanımının *A. actinomycetemcomitans* üzerine oldukça etkili olduğu bilinmektedir (115).

Yan etkileri arasında; gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, oral kandidiyazis, huzursuzluk, uykusuzluk ve aşırı duyarlılık sayılabilir. Normal hücre gelişimini etkileyebildiği için adölesanlarda kullanılmamaktadır (117).

4.6.6.Azitromisin

Azitromisin, gram (-) anaerop bakterilere karşı etkili, makrolid grubu, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Azitromisin yarı sentetik bir antibiyotiktir ve mide asidine karşı dirençli olduğundan oral absorpsiyonu oldukça yüksektir. Doku ve serumda uzun süre yüksek konsantrasyonda kalır ve doku konsantrasyonu serumdakinden 10-100 kat daha yüksektir (117).

Azitromisin, azalidler olarak da bilinen 15 üyeli makrolid grubunda bulunur ve lakton halkasında metil yerine azot atomu bulundurur (149). Azitromisin de bütün makrolidler gibi, duyarlı organizmalardaki 50S ribozomal alt ünitenin 23s ribozomal RNA'sını hedef alarak, aynı yere bakteri transfer RNA'sının (tRNA) bağlanmasını engeller (150, 151).

Azitromisin, fibroblastlara ve fagositik hücrelere nüfuz ederek enfeksiyon bölgesine çok kolay bir şekilde ulaşır. Bu özelliğinin sağladığı iki avantaj vardır; bunlardan ilki enfeksiyon bölgesinde sağlıklı bölgeye göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, ikincisi ise salınımının fibroblast ve fagositik hücrelerin lizisini takiben oldukça yavaş gerçekleşmesidir. Bundan dolayı, bu hücreler azitromisin için rezervuar görevi görür ve böylece ilaç dokudaki etkisini daha uzun süre sürdürebilir (152).

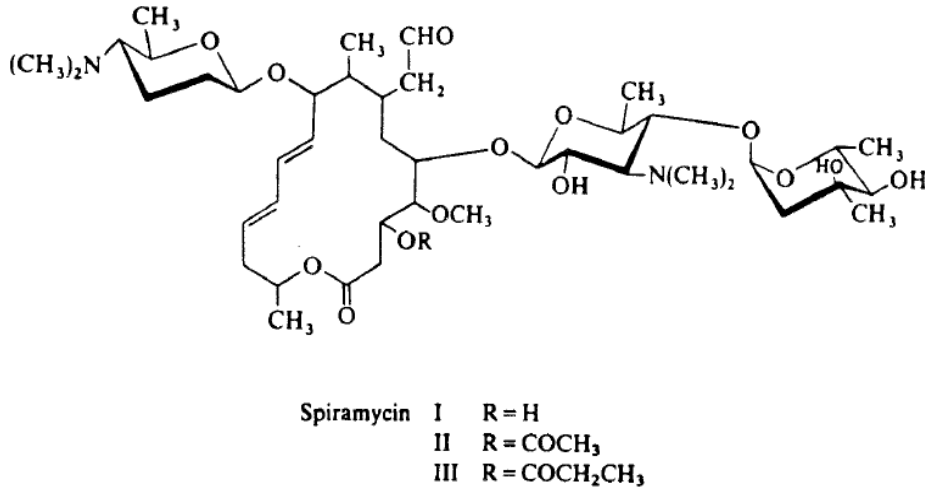
Azitromisin, *P. gingivalis* ve *bakteriodes* türleri için periodontal dokularda minimal inhibitör konsantrasyona ulaşır, ayrıca DOS'ta spiroketlere karşı yeterli terapötik konsantrasyonda bulunur (152). Ayrıca, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*'i büyük oranda inhibe eder ve düşük gastrointestinal toksisiteye sahiptir (153).

4.6.7.Spiramisin

İlk olarak 1942 yılında *Streptomyces erythraeus*'tan elde edilen eritromisinle gündeme gelen makrolid grubu bu antibiyotikler, son yıllarda geniş etkinlikleri, yüksek serum ve doku düzeylerine ulaşmaları, yan etki oranlarının düşük olması ile önemli bir antibiyotik grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (154). Spiramisin, 1954'de Pinnert-Sindico tarafından Rhone-Poulence laboratuvarlarında *Streptomyces ambofaciens*'den elde edilen ve in-vitro özellikleri ilk kez Pinnert-Sindico tarafından 1955'de tanımlanan makrolid grubu bir antibiyotiktir (155).

4.6.7.1.Yapısı ve Etki Mekanizması

Spiramisin, içinde birkaç tane çift bağ bulunan ve nitrojen atomu içermeyen 16 parçalı bir lakton halkasına sahiptir (156). İlave olarak, bu lakton halkası, bir ya da daha fazla şeker kalıntısı içerebilir. Bu şeker kalıntıları mycaminase, furosamin aminoşekerleri olabilmektedir (155). Spiramisinin kimyasal yapısı şekil 4.3’de gösterilmiştir.



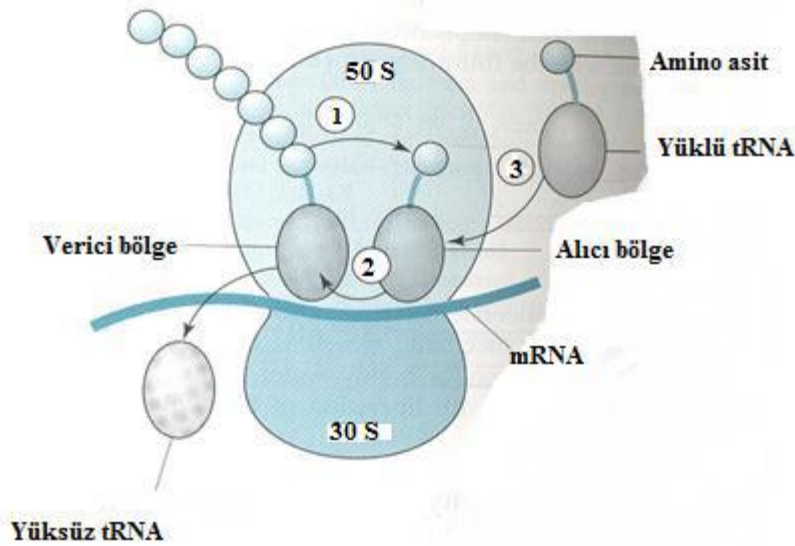
Şekil 4.3: Spiramisinin kimyasal yapısı (156)

Makrolidlerin yapısı yakından incelendiğinde, onları çeşitli gruplara ayırmak mümkündür. Bu grupların en önemlileri; eritromisin grubu (eritromisin ve oleandomisin), spiramisin grubu (tilozin, relomisin, angolamisin ve diğerleri) ve karbamisin grubu (nidamisin ve leomisin) olarak sayılabilir. Bu antibiyotiklerin bakterilerin protein sentezini farklı etkilerle inhibe ettikleri hem in vivo hem de in vitro olarak gösterilmiştir (157). Protein sentezini engelleyen diğer antibiyotikler gibi spiramisin de genellikle bakteriostatik olmasına karşın, 4-10 kat daha yüksek konsantrasyonda kullanıldığında bakteri gelişimini durdurarak bakterisid etki göstermektedir (6).

Spiramisin ve diğer makrolidler selektif toksisiteye sahiptir, bundan dolayı bakterilere karşı etkili iken ökaryotlara karşı etki göstermezler. Makrolidlerin bakteri ribozomlarının fonksiyonlarını bloke ettiği net bir şekilde tespit edilmiştir (156).

Proteinler, L-aminoasit polimerlerinin oluşturduğu polipeptid zincirlerinin bir ya da birden fazlasının bir araya gelmesiyle oluşur. Aminoasitler polipeptidlere entegre olmadan önce, kendilerine özgü enzimler tarafından (aminoasil-tRNA sentetaz) spesifik tRNA'ya bağlanır. Bu şekilde oluşan kompleksler ribozomlara taşınır. Burada, gelen aminoasil-tRNA'daki antikodon ve mesajcı RNA (mRNA)'daki tamamlayıcı kodon arasında oluşan eşleşme sonucunda protein sentezinin gerçekleşmesi sağlanır (156).

Protein sentezi temel olarak başlama, uzama ve sonlanma olmak üzere 3 farklı aşamadan oluşmaktadır. Protein sentezini inhibe eden antibiyotikler bu aşamaların çeşitli evrelerine müdahil olarak bakteriyostatik etki sağlamaktadırlar.



Şekil 4.4: Makrolidlerin etki mekanizması (158)

Spiramisin de diğer makrolidler gibi (Şekil 4.4), 50S ribozomal alt birimine bağlanır (157). Bu antibiyotik ve diğer makrolid çeşitleri, ribozomal bağlanma bölgeleri için, 10^{-8} - 10^{-7} aralığındaki ayrışma sabitleri ile ribozomal bağlanma bölgelerine bağlanmak için birbirleriyle yarışmaktadır (159). Bu yarışma durumu, ribozomda birbiriyle örtüşen ya da aynı bölgelere bağlanan tüm makrolidlerde görülmektedir. Antibiyotiklerin yarışmalı bağlanmasıyla ve 50S altünitesindeki lösil-tRNA'dan gelen lösil-pentanükleotid fragmanı (CACCA-Leu-Ac) ilgili yapılan deneylerde; spiramisin ve karbamisinin peptidil transferazın P bölgesini bloke ettikleri ve A bölgesine substrat bağlanmasını inhibe edici bir etki ortaya koydukları rapor edilmiştir.

(160). Tüm bunların aksine, yapılan çalışmalarda eritromisinin, P bölgesine substrat bağlanmasını stimüle ettiği gösterilmiştir.

Antibiyotiklerin bağlandığı ribozomal proteinleri inceleyen birçok çalışmanın, çelişkili sonuçlar verdiği görülmüştür. Teraoka ve Nierhaus (161), 50S ribozomal alt birimi ile ilgili yaptıkları rekonstitüsyon deneylerinde; L15 ve L16 proteinlerinin, eritromisinin bağlanması ve peptidil transferaz aktivitesinin her ikisi için de gerekli olduğunu göstermişlerdir. Siegrist, Moreau ve Le Goffic; rosaramisinin L1, L5, L6 ve S1 proteinlerine bağlandığını göstermek için, fotoreaktif dihidrorosamisin ile protein etiketleme tekniğini kullanmışlardır. Aynı yöntemle Tejedor ve Ballesta (162), karbamsin ve nidamisinin L27, L28, L2, S12 ve daha az sıklıkla L6/11, L8 ve L32/33 proteinlerine bağlandığını bulmuşlardır. Araştırmacılar sonuçlarda ortaya çıkan bu farklılıkların, ya antibiyotiklerin yapısından ya da deney koşullarındaki değişikliklerden kaynaklandığını öne sürmektedirler. Bununla birlikte, son zamanlardaki verilerde, L2, L27 ve L32/33 proteinlerinin peptidil transferazın 6f P bölgesiyle ilişkilendirildiğinin rapor edilmesi ilgi çekici görünmektedir (156).

Bir alternatif hipotez de, makrolidlerin asıl hedefinin, 50S alt birimindeki 23S ribozomal RNA (rRNA) molekülü olduğu yönündedir (163). Bu modifikasyonda, 23S *Escherichia (E.coli)* rRNA'sının 2058 pozisyonundaki adenin artığının, ya metilasyonu ya da baz değişimi ile ribozomlara bağlanmayı önlediği, ayrıca eritromisin ve diğer makrolidlere (spiramisin, karbamsin), linkomisine ve streptogramin tip B'ye direnç oluşmasına yol açtığı gösterilmiştir (164-167).

Makrolid grubu antibiyotikler, faktör EF-G ya da EF-Tu ve aminoasil-tRNA varlığında, ne GTP'nin ribozom bağımlı hidrolizini inhibe edebilir ne de aminoasil-tRNA'nın ribozomlara bağlanmasını önleyebilir (168). Önceden makrolidlerin protein sentezini, peptidil transferaz reaksiyonunu ve/veya translokasyonunu bozarak inhibe ettiği düşünülmekteydi. Monro ve Vazquez (169), spiramisin ve diğer makrolidlerin; fMet-tRNA_f'den gelen fMet heksanukleotid fragmanı ve puromisin arasında meydana gelen ribozom katalizli reaksiyondaki, 'fragman' reaksiyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (170). Cerna ve ark. 70S *E.coli* ribozomları varlığında, çeşitli substratlarla makrolidlerin puromisin reaksiyonuna etkilerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda, eritromisin farklı sonuçlar ortaya koysa da, spiramisin ve karbamsinin tüm substratlara transfer reaksiyonlarını inhibe ettiklerini bulmuşlardır

(171). Bu bilgiler ışığında, karbamisinin peptit bağı oluşumunu, spiramisinin translokasyonu inhibe ettiği düşünülürken; eritromisinin ise bu iki reaksiyonu da inhibe etmediği öne sürülmektedir (168). Bu antibiyotiklerin protein sentezine olan etkilerinin birbirlerinden farklı olmasının sebebi, kimyasal yapılarındaki farklılıklar olabilir.

Makrolidlerin poliribozomlar üzerine olan etkisi, çeşitli in-vivo ya da in-vitro sistemlerde incelenmiştir. Spiramisinin, *Bacillus megaterium* protoplastları üzerine uygulanması, poliribozomların en az %70'inin hızlı bir şekilde yıkılması ile sonuçlanmıştır (172).

Daha yakın zamanlarda, makrolidlerin protein sentezi inhibisyon mekanizmalarını açıklamak için, farklı hipotezlere dayalı yeni deneysel yaklaşımlar tercih edilmiştir (173). Araştırmacılar, spiramisin, eritromisin ve karbamisinin, uzama sırasında *E. coli* ribozomlarından peptidil-tRNA'nın ayrılmasını stimüle ettiklerini göstermişlerdir.

Eritromisinle aynı gruba ait olan spiramisin, temel olarak *Stafilococcus aureus*, B-hemolitik streptokoklar ve Viridans streptokoklar gibi gram (+) bakterilere karşı etki gösterirken, gram (-), Clostridium ve Spiroketlere karşı daha az etki göstermektedir (174). Bir in-vitro çalışmada, subgingival plaktan izole edilen bazı periodontopatojenik bakterilere karşı etkili olduğu gösterilmiştir (175).

Makrolidlere karşı direnç, genellikle, 23S rRNA'nın posttranskripsiyonel metilasyonu sebebiyle oluşmaktadır (156).

Spiramisin iyi tolere edilen bir antibiyotiktir, herhangi bir gastrointestinal bozukluğa yol açmaz (174).

Deney hayvanlarında, spiramisinin alveol kemiği, gingival dokular ve tükürük bezlerinde uzun bir süre yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve düzenli olarak buralardan salındığı gösterilmiştir. İlacın salyada serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve daha uzun süre kaldığı gösterilmiştir. İlacın, alımı takiben 14 ile 21 gün arasında tükürük bezlerinde aktif halde bulunduğu rapor edilmiştir (176). Spiramisinin 1 ya da 2 gramının tükürükten salınımı, penisilin (1 000 000 IU), dimetilklorotetrasiklin (600 mg), pristinamisin ve eritromisinden (1 gr) anlamlı derecede yüksek olmaktadır (177).

4.6.7.2.Periodontolojide kullanım alanları

Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında periodontal hastalığın tedavisinde antibiyotiklerin yararlılığı gösterilmiştir. Pek çok çalışmada spiramisinin, subgingival

plak biyofilmlerindeki pütatif periodontopatik bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkinliği gösterilmiştir (175, 178-187). Ayrıca spiramisin çoğu ülkede, endodontik apse, perikoronitis ve periodontal hastalığın destrüktif formları (periodontitis) gibi çok çeşitli odontojenik enfeksiyonlarda reçete edilmektedir (188-191).

Önceki çalışmalar, spiramisinin periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımı konusunda ilgi çekici sonuçlar ortaya koymuşlardır (192-194). Spiramisinin mekanik tedaviyle kombine kullanımının başarısı rapor edilmiştir, ancak bu çalışmalar plasebo, kontrol grubu ya da çift kör dizayn olmadan, küçük örnek grubuyla ve kısa süreli olarak yapılmıştır (6, 192-196).

Spiramisini diş hekimliğinde ilk kullanan kişi olan Daligant, periodontitisin tedavisinde mekanik temizleme ile kombine spiramisin uygulayarak 20 gün boyunca tedavi uyguladığı 90 hastadaki üç yıl takipli çalışması sonucunda; 67 hastada mükemmel, 16 hastada orta derecede iyileşme, yedi hastada ise başarısız sonuç elde ettiğini belirtmiştir (192).

Winer ve ark., spiramisin tedavisinden sonra gingival doku sağlığında anlamlı derecede iyileşme gözlemlemişlerdir (197).

Rozanis ve ark. yaptıkları çalışmada, spiramisini kemoterapotik plak kontrol ajanı olarak kullanmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, 63 gönüllü bireyden (29 test-34 kontrol) 11 hafta boyunca oral hijyen prosedürlerini uygulamamalarını istemişlerdir. Katılımcıları rastgele gruplara ayırmışlar ve çift kör olarak, 20-500 mg spiramisin kapsülü ya da 20 kapsül plaseboyu beş gün boyunca günde dört kez kullandırmışlardır. Çalışma sonucunda test grubunda; ıslak ağırlık, bulanıklık, nitrojen ve karbonhidrat parametreleriyle ölçtükleri plak miktarında en az üç hafta süre için azalma bulmuşlardır. Ayrıca, gram negatif sayısında herhangi bir değişiklik olmazken, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sangius* sayılarında azalma olduğunu bulmuşlardır (195).

Mills ve ark. da, spiramisinin periodontolojideki terapötik etkinliğini araştırmak için; her biri çift kör, spiramisinin, eritromisin ve plasebo ile karşılaştırıldığı iki ayrı çalışma rapor etmişlerdir. İlkinde, çeşitli derecelerde periodontal hastalığı olan 48 birey rastgele test ve kontrol gruplarına ayrılmış; Gİ, Pİ, CD, DOS hacmi ve ıslak plak ağırlığı ölçümleri yapılmıştır. Dört haftalık klinik çalışma süresi boyunca hastalardan rutin oral bakımlarına devam etmeleri istenmiştir. Çalışma sonucunda, spiramisin kaydedilen beş parametre skorunda da anlamlı derecede azalma sağlamıştır.

Karşılaştırmalar yapıldığında, spiramisin tedavisinin en büyük etkiyi şiddetli periodontal hastalığı olan bireylerde sağladığı görülmüştür. İkinci çalışmada aynı parametreler ölçülmüş ve yine skorlardaki en büyük azalmayı spiramisin sağlamıştır. Cep derinliklerindeki azalma yaklaşık %30 iken, eritromisin %15 civarında bir azalma sağlayabilmiştir. Bundan dolayı spiramisin periodontal hastalıkların tedavisinde, özellikle de ileri vakalarda yararlı bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (6).

Harvey ve ark. ise, spiramisin mekanik tedavi ile birlikte kullanıldığında yararlı olduğunu, ve AP'deki spiroketlerin varlığında tedavi olmaksızın spiramisinle iyileşme sağlanabileceğini, fakat, mekanik tedavi ile birlikte kullanımının daha iyi sonuçlar vereceğini belirtmişlerdir (191).

Laufer ve ark. yaptıkları çalışmada, 25 hastaya üç gün boyunca günde üç kez 500 mg spiramisin vermiş ve dördüncü günde başka bir 500 mg dozun ardından iki saat sonra örnek alıp incelediklerinde, spiramisin tükürükte yüksek oranda bulunduğunu görmüşlerdir. Ayrıca spiramisin konsantrasyonunun seruma göre; dişetinde 40, kemikte ise 160 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (198).

Bain ve ark., kronik periodontitisli 193 hastaya, diş taşı temizliği ve subgingival küretaj işlemleriyle kombine olarak 14 gün boyunca 2x1 500 000 IU spiramisin reçete etmişler ve mekanik tedaviye ek olarak kullanılan spiramisin, sadece diş taşı temizliği ve subgingival küretaj uygulanan kontrol grubuna göre, CD, Gİ, Kİ ve Pİ değerlerinde daha fazla azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir (5).

Sznajder ve ark., spiramisin subgingival mikroflora üzerindeki etkilerini değerlendirmek için KP'li on hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Çift körlü olarak yürütülen bu çalışmada, hastalara spiramisin ya da plaseboyu ilk gün 3 gr olmak üzere iki hafta boyunca günde 2 gr kullandırmışlardır. İki haftalık araştırma sonucunda, cep derinliğindeki azalmanın yanı sıra, hareketli çubuklarda ve spiroketlerde anlamlı derecede azalma olduğunu rapor etmişlerdir (196).

Al joburi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, şiddetli kronik periodontitisi olan hastalarda, mekanik tedaviye ek olarak spiramisin veya tetrasiklinin etkinliğini, plasebo kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çift körlü, paralel, randomize dizaynli bu çalışmada, hastalara iki hafta boyunca plasebo veya antibiyotik kullandırılmış; Pİ, Kİ, DOS, CD ve KAD değerleri başlangıçta, 2, 8, 12 ve 24. haftalarda ölçülmüştür. Çalışma sonucunda tüm gruplarda başlangıca göre klinik iyileşme gözlenirse de, ölçülen klinik

parametrelerde gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki ve sekizinci haftalarda hem spiramisin hem tetrasiklin grubunda plasebo grubuna kıyasla, spiroketlerin oranında anlamlı derecede azalma gözlenirken, 24. haftada sadece spiramisin grubunda spiroket oranında anlamlı miktarda azalma gözlenmiştir (199).

Lakhssassi ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, agresif periodontitisli hastalardaki 50 olası mikroorganizmaya karşı antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. AP tanısı konan 20 bireyden toplam 60 örnek alınarak, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* ve *P. micros* türleri izole edilmiştir. İzole edilen bu mikroorganizmaların penisilin G, ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulonat, tetrasiklin, doksisisiklin, siprofloksasin, eritromisin, spiramisin ve klindamisin antibiyotiklerine duyarlılıkları incelenmiş; penisilinlerin, siklonların (özellikle doksisisiklin) ve klindamisinin yüksek oranda etkili olduğunu, siprofloksasin ve eritromisinin en az etki gösteren antibiyotikler olduğunu ve spiramisinin ise *P. micros* dışındaki mikroorganizmalara karşı etkinliğinin çok yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (186).

Yapılan başka bir çalışmada, spiramisin uygulamasının *P. gingivalis* ve diğer periodontopatojenik bakteriler üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Klinik ölçümler, -15, 15, 30 ve 90. günlerde yapılmış, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans*'ın tespiti için -15., 30. ve 90. günlerde subgingival örnekler alınmıştır. 0. günde, 25 *P. gingivalis* pozitif denekten, yedi gün süreyle spiramisin ya da plasebo kullanmaları istenmiştir. Spiramisin uygulamasından sonra, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'nın test grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede baskılanmış olduğu, sadece *A. actinomycetemcomitans* miktarında grupların ikisinde de değişim olmadığı gözlenmiştir (200).

Yakın zamanda Ravishankar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da, %0.5'lik spiramisin solüsyonu kullanılmıştır. Kronik periodontitis tanısı konan 10 hastada, bölgeler gruplara ayrılmış ve salinle irrigasyon, %0.5'lik tetrasiklin HCL ile irrigasyon, %0.5'lik spiramisinle irrigasyon ve DYT+KYD işlemleri yapılmıştır. İrrigasyon işlemleri üç hafta boyunca haftada iki kez yapılmıştır. Hastaların Pİ, Gİ, Kİ ve CD parametreleri, irrigasyondan önce (0. gün), 7, 14, 21, 28, ve 35. günlerde ölçülmüştür. Sonuç olarak en iyi iyileşme DYT+KYD yapılan grupta gözlenirken, tetrasiklin ve spiramisin grubunda da klinik parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (201).

5.BİREYLER VE YÖNTEM

5.1.Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Klinik Çalışmalar

Çalışmaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal sorunları ya da kontrol nedeniyle başvuran 25 birey dahil edildi. Tüm bireylerden çalışmaya dahil edilmeden önce, hazırlanmış olan 'Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu'nu okumaları istendi ve sonrasında yazılı onayları elde edildi. Ayrıca çalışma için önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na, daha sonra Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuruldu ve 2013/114 nolu etik kurul onayı alındı.

5.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma grupları için hastalar seçilirken, önce bireylerin medikal ve dental anamnezleri alındı. Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin 1999 yılında kabul ettiği kriterlere göre, klinik ve radyolojik değerlendirme yapılarak, GAP olan hastalar belirlendi. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen bu bireyler 18-40 yaş arasında idi ve en az 20 tane kaydedilebilir dişi bulunmaktaydı (3. molarlar ve ortodontik apareyli, köprülül, kronlu dişler ya da implantlar hariç).

Generalize agresif periodontitis tanısı konulan bu hastalarda;

- ✓ Sistemik hastalık mevcudiyeti,
- ✓ Hamilelik ya da laktasyon,
- ✓ Son altı ay içinde sistemik antibiyotik alınması,
- ✓ Düzenli olarak anti-inflamatuvar ilaç kullanımı,
- ✓ Son altı ay içinde periodontal tedavi yapılmış olması,
- ✓ Kullanılacak antibiyotiğe karşı alerji,
- ✓ Sigara kullanımı,

durumlarından hiçbirisi bulunmamakta idi.

5.1.2.Çalışma Gruplarının Seçimi

Klinik ve radyografik inceleme sonucunda, 1999 yılında yapılmış sınıflamaya göre GAP tanısı konularak çalışmaya dahil edilen 25 hasta rastgele olarak aşağıdaki şekilde 2 gruba ayrıldı.

- I. Tüm ağız kök yüzeyi düzleştirmesi(TAKYD) uygulanan grup (Kontrol Grubu):
Yaş ortalaması 26.83±4 olan tamamı kadın 12 birey dahil edildi.

II. Tüm ağız kök yüzeyi düzleştirmesi(TAKYD) + Spiramisin verilen grup(SPI Grubu): Yaş ortalaması 26.08 ± 5.43 olan 12 kadın, 1 erkek, toplam 13 birey dahil edildi.

5.1.3.Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal CD, KAD, Gİ, Kİ ve Pİ ölçümleri kaydedildi. Tüm klinik parametreler, her iki grupta başlangıçta ve TAKYD işlemi sonrası 1. ve 3. ayda olmak üzere, her hasta için toplam 3 kez ölçüldü. Ölçümler tek bir kişi tarafından (Ş.Y.G.), Williams Periodontal Sondu (Hu-Fridey, Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

5.1.3.1.Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataçman Düzeyi Ölçümleri

Periodontal cep derinliği ve KAD ölçümleri tüm dişlerin distobukkal, bukkal, meziobukkal, distolingual/distopalatinal, lingual/palatinal ve meziolingual /meziopalatinal bölgelerinden olmak üzere toplam 6 noktadan yapıldı. Milimetre cinsinden kaydedilen değerlerin toplamı, ölçüm yapılan toplam bölge sayısına bölünerek her birey için ortalama CD ve ortalama KAD değerleri hesaplandı.

5.1.3.2.Gingival İndeks

Dişetin klinik durumunu belirlemek için, Loe ve Silness'in (202) gingival indeksi kullanıldı. Dişlerin mesial, distal, vestibül ve lingual/palatinal dişetleri değerlendirildi. Değerlendirme şu skorlara göre yapıldı:

0:Sağlıklı dişeti, inflamasyon yok

1:Dişetinde hafif inflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondlamada kanama yok.

2:Dişetinde orta derecede inflamasyon, kızarıklık ve ödem var, sondlamada kanama var.

3:Dişetinde ileri derecede inflamasyon, kızarıklık, ödem var, spontan kanamalar var.

Tüm dişlerin belirtilen kriterlere göre hesaplanan Gİ değerleri toplandı, ölçüm yapılan diş sayısına bölündü ve her birey için ortalama Gİ değeri hesaplandı.

5.1.3.3.Kanama İndeksi

Dişeti kanamasının belirlenmesi amacıyla Ainamo ve Bay'ın (203) kanama indeksi kullanıldı. Bu ölçümde cep içinde hafifçe dolaşarak sondlama işlemi yapıldı ve kanama değerlendirildi. Sondlama sonucunda dişetindeki kanamanın varlığına veya

yokluğuna bakılarak değerlendirme yapıldı. Tüm dişlerin mesial, distal, vestibül, lingual/palatinal dişeti bölgelerinde yapılan sondalama işleminden sonra 10-15 saniye içinde kanama olduğunda pozitif değer verildi. Kanama olan bölge sayısının, incelenen bölgeye oranı % olarak hesaplandı ve bireyin Kİ değeri belirlendi.

5.1.3.4.Plak İndeksi

Bakteri plağı miktarı Silness ve Loe'nin (202) Modifiye Plak İndeksi ile değerlendirildi. Dişlerin mesial, distal, vestibül ve lingual/palatinal diş yüzeyinde ve dişetiyle ilişkide olan dental plak miktarı değerlendirildi. Değerlendirme şu skorlara göre yapıldı:

0:Diş yüzeyinde bakteri plağı mevcut değil.

1:Diş yüzeyinde bakteri plağı gözle görülmemekte fakat, sondlama ile sondun ucunda bakteri plağı tespit edilmekte.

2:Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var.

3:Dişeti cebinde ve dişeti kenarında, dişin gingival üçlüsünü aşacak derecede yoğun plak var.

Her bir dişe ait Pİ değerleri toplamı mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ değeri belirlendi.

5.1.3.5.Radyografik Değerlendirmeler

Tüm bireylerden ortopantomograf ve periapikal radyograflar alındı.

5.1.4. Tedavi Planı

Hastaların periodontal tedavisine geçilmeden önce tüm hastalara; periodontitisle mikrobiyal dental plak arasındaki ilişki, yapılacak periodontal tedaviler, ölçülen klinik indekslerin amacı ve kullanılacak antibiyotik hakkında detaylı bilgi verildi. Ayrıca hastalardan sözlü ve yazılı onay alındı.

Başlangıç gününde tüm bireylerin klinik ölçümleri yapıldı. Klinik ölçümlerin ardından DYT işlemi yapıldı. Sonrasında polisaj lastiği ve temizleme patları ile polisaj işlemi uygulandı. Aynı seansın sonunda bireylere ağız bakımı ve oral hijyen uygulamaları ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Oral hijyen eğitiminde, diş fırçalama tekniği olarak Modifiye Bass tekniği anlatıldı. Arayüz bakımı için ise hastanın interproksimal bölge genişliğine uygun arayüz fırçası ve diş ipi kullanımı konusunda bilgi verildi. Bireyler bir hafta sonra kontrole çağrılarak oral hijyen kontrolü yapıldı. Hastalar oral hijyen konusunda motive olana kadar kontrol randevularıyla takip edildi.

Yeterli oral hijyeni sağlayabilen hastalarda TAKYD işlemine geçildi. Bu işlem sırasında ultrasonik cihazlar (EMS miniPiezon), Gracey küretleri (Hu-Friede) ve scaler (Hu-Friede) kullanıldı.

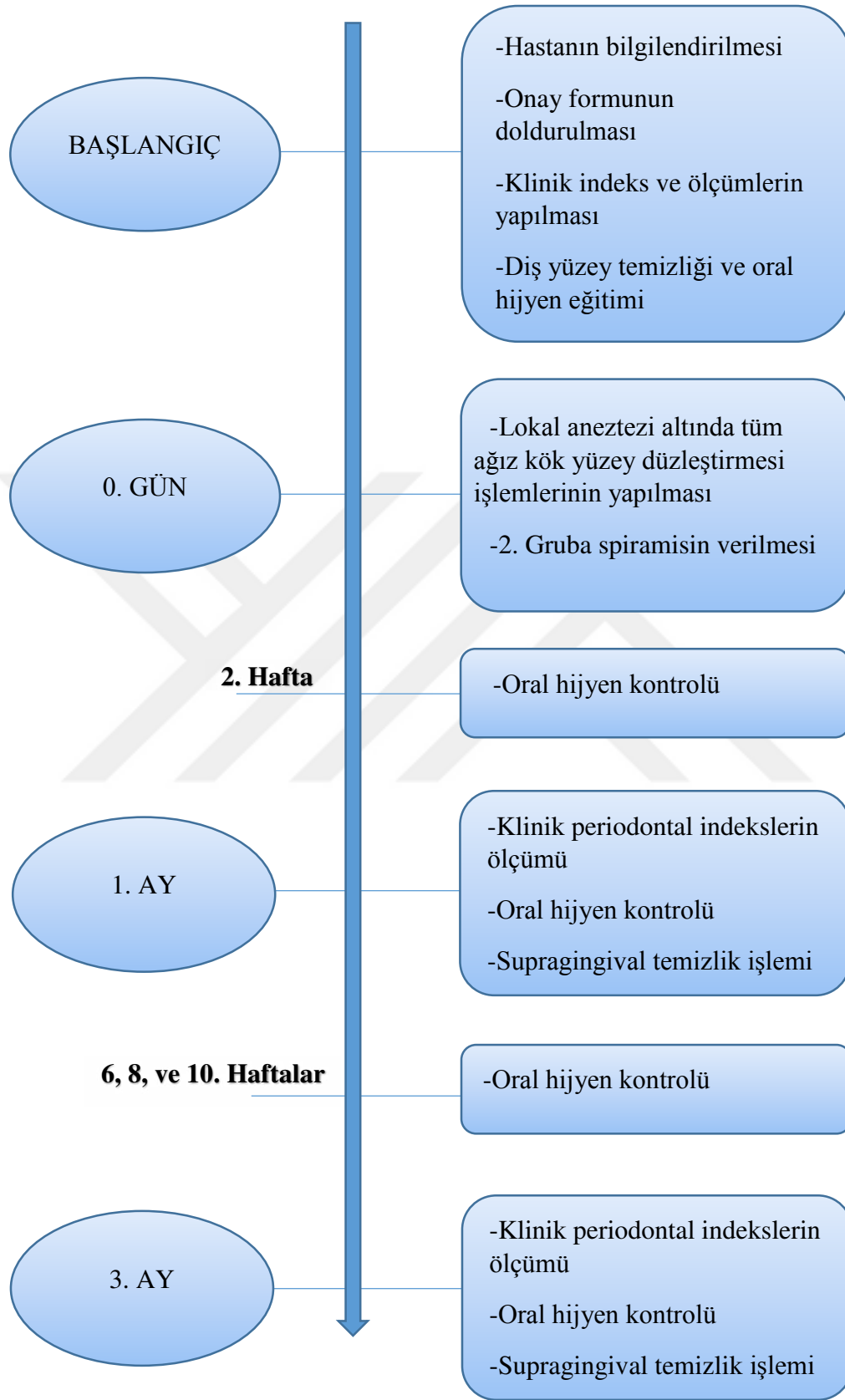
Tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri lokal anestezi altında, ortalama 60 dakika süren tek seansta tamamlandı ve bu işlemin akabinde hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba sadece TAKYD işlemi uygulanırken, ikinci gruba ise aynı işlemi takiben 10 gün boyunca günde 2 kere 3 000 000 IU spiramisin verildi.

Hastalar, TAKYD işlemi sonrası, 2 hafta aralıklarla oral hijyen kontrolü açısından tekrar görüldü. 1. ve 3. ay kontrollerinde klinik periodontal parametreler tekrar ölçüldü.

Çalışmanın ayrıntılı planı şekil 5.1.'de gösterilmiştir. Araştırma kapsamındaki tüm hastalar, 3 aylık takip süresinin ardından flap cerrahisi ve rejeneratif teknikler açısından değerlendirilmek üzere rutin hasta protokolüne dahil edildi.

5.2.İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 2013 paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan verilerin grup içi karşılaştırmaları için 'Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi' testi; gruplar arası karşılaştırma içinse, t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde grup içi farklara Friedman testi, gruplar arası farklara ise Mann-Whitney testi kullanılarak bakıldı. Demografik verilerde, yaş analizi için t testi, cinsiyet analizi için ise Ki-Kare testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 5.1: Çalışma Planı

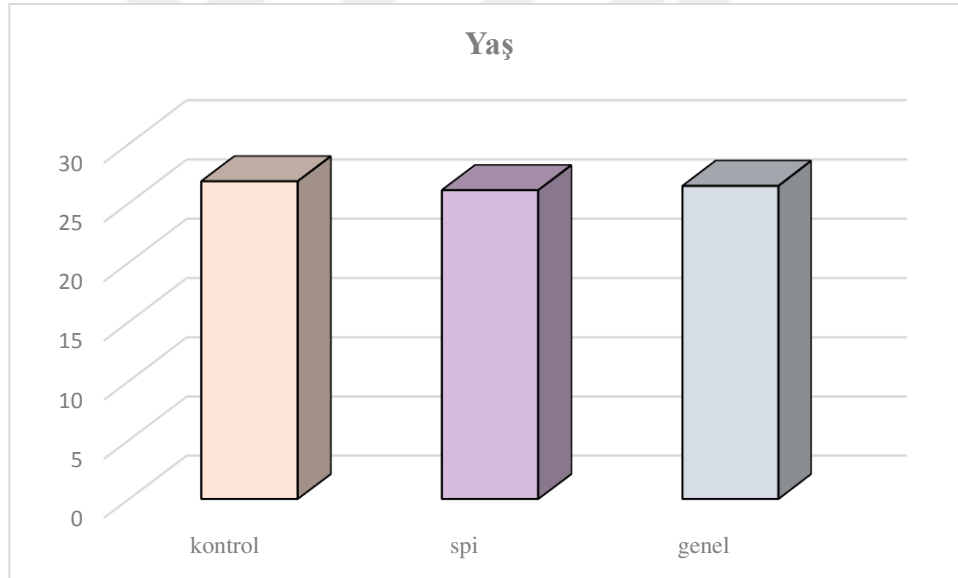
6.BULGULAR

6.1.Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 20 ile 37 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $26,44 \pm 4.74$ 'tür. Grupları incelediğimizde; kontrol grubundaki bireylerin yaşlarının 20 ile 33 arasında, SPİ grubundaki bireylerin 20 ile 37 yaş aralığına sahip olduğu görülmektedir. Bireylerin yaşlarının aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri tablo ve şekil 6.1'de verilmiştir. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 6.1: Gruplardaki yaş dağılımları

	Genel	Kontrol	SPİ
N	25	12	13
$\bar{X} \pm \text{Std. Spm.}$	$26,44 \pm 4.74$	$26,83 \pm 4,06$	$26,08 \pm 5,43$

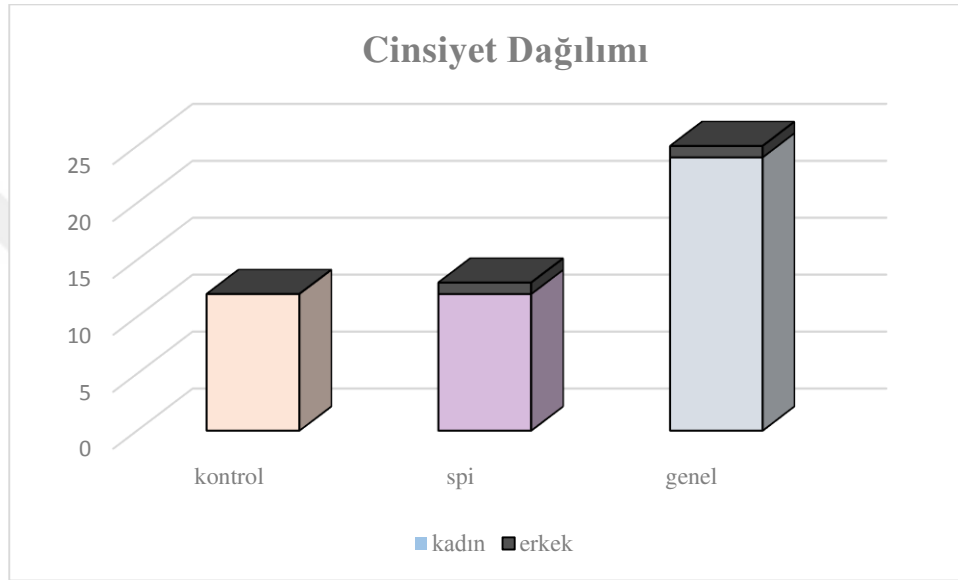


Şekil 6.1: Gruplardaki yaş dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin 24'ü kadın 1'i erkektir; kontrol grubunda 12 kadın, SPİ grubunda 12 kadın 1 erkek bulunmaktadır. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). (Tablo ve şekil 6.2.).

Tablo 6.2: Gruplardaki cinsiyet dağılımları

	Genel	Kontrol	SPİ
Kadın	24	12	12
%	% 96	% 100	% 92.3
Erkek	1	0	1
%	% 4	% 0	% 7.69



Şekil 6.2: Gruplardaki cinsiyet dağılımları

6.2.Klinik Bulgular

Klinik Periodontal parametreler

Klinik parametrelerin aritmetik ortalama değerleri tablo 6.3'te verilmiş ve parametrelerdeki değişimler şekil 6.3-6.7'de gösterilmiştir. Gruplardaki tüm klinik parametreler, başlangıç, 1 ve 3. ay zaman dilimlerinde gruplar arası ve grup içi değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda;

Kontrol ve SPİ grubunun başlangıç klinik periodontal parametre bulguları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlenmedi ($p>0.05$).

Her iki grup arasında 1. ay klinik parametre değerleri karşılaştırıldığında; Kİ ve Pİ değerleri SPİ grubunda daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ($p>0.05$). CD, KAD ve Gİ değerleri ise SPİ grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Her iki grup arasında 3. ay klinik parametre değerleri karşılaştırıldığında; Pİ dışındaki tüm parametreler, SPİ grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Pİ değeri ise kontrol grubunda daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda;

Kontrol ve SPİ gruplarındaki tüm klinik parametrelerin 1 ve 3. ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldı ($p<0.05$).

Kontrol grubunda 1. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında; 3. ay Pİ değerinin 1. aya göre azaldığı diğer parametrelerin ise arttığı gözlemdi, ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

SPİ grubunda 1. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında; 3. ay CD, KAD, Gİ ve Kİ değerlerinin 1. aya göre azaldığı, ancak aradaki farkın sadece Gİ ve Kİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemdi ($p<0.05$). 3. ay Pİ değeri ise 1. aya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi ($p<0.05$).

Tablo 6.3: Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

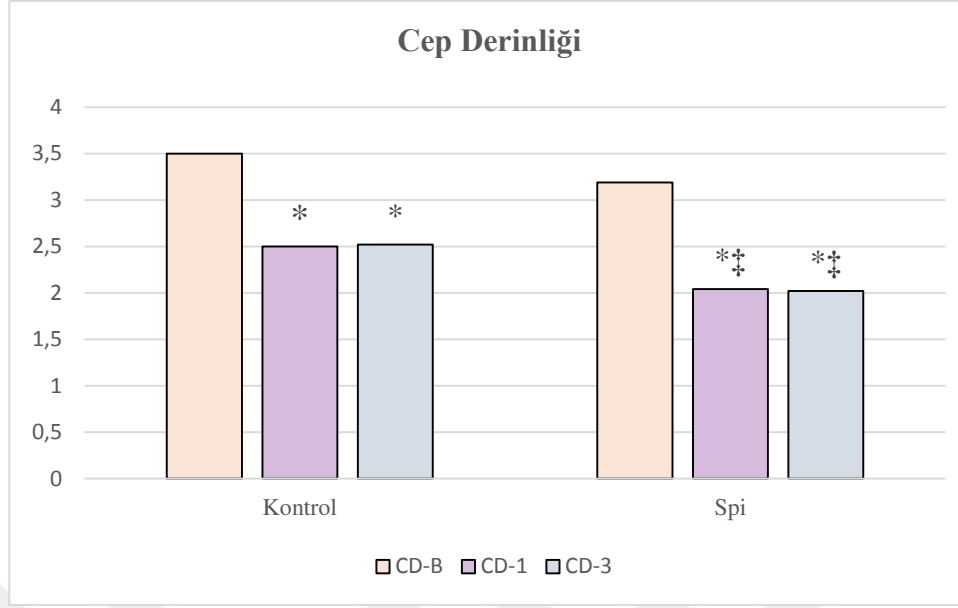
Klinik Parametreler	Gruplar	X ± Standart Sapma			P
CD		Başlangıç	1. Ay	3.Ay	
	Kontrol Grubu	3,50± 0,39	2,50±0,51*	2,52±0,51*	<0,001
	Spiramisin Grubu	3,19±0,37	2,04±0,32*‡	2,02±0,26*‡	<0,001
		p=0,05	p=0,01	p=0,009	
KAD		Başlangıç	1.Ay	3.Ay	
	Kontrol Grubu	3,49±0,55	2,72±0,64*	2,77±0,60*	<0,001
	Spiramisin Grubu	3,30±0,40	2,26±0,41*‡	2,23±0,42*‡	<0,001
		p=0,34	p=0,04	p=0,01	
Gİ		Başlangıç	1.Ay	3.Ay	
	Kontrol Grubu	1,98±0,42	1,42±0,20*	1,47±0,25*	<0,001
	Spiramisin Grubu	1,91±0,20	1,27±0,13*‡	1,18±0,13*‡†	<0,001
		p=0,64	p=0,04	p=0,003	
Kİ		Başlangıç	1.Ay	3.Ay	
	Kontrol Grubu	79,34±22,40	42,72±20,12*	46,22±26,64*	<0,001
	Spiramisin Grubu	87,10±15,55	28,46±14,18*	18,59±12,86*‡†	<0,001
		p=0,32	p=0,05	p=0,005	
Pİ		Başlangıç	1.Ay	3.Ay	
	Kontrol Grubu	0,72±0,32	0,47±0,21*	0,43±0,29*	<0,001
	Spiramisin Grubu	0,93±0,35	0,38±0,18*	0,61±0,26*†	<0,001
		p=0,14	p=0,27	p=0,12	

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır (p<0.05).

†Grup içinde 1. Aya göre anlamlı fark vardır (p<0.05).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır (p<0.05).

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, Gingival indeks; Kİ, kanama indeksi; Pİ, plak indeksi

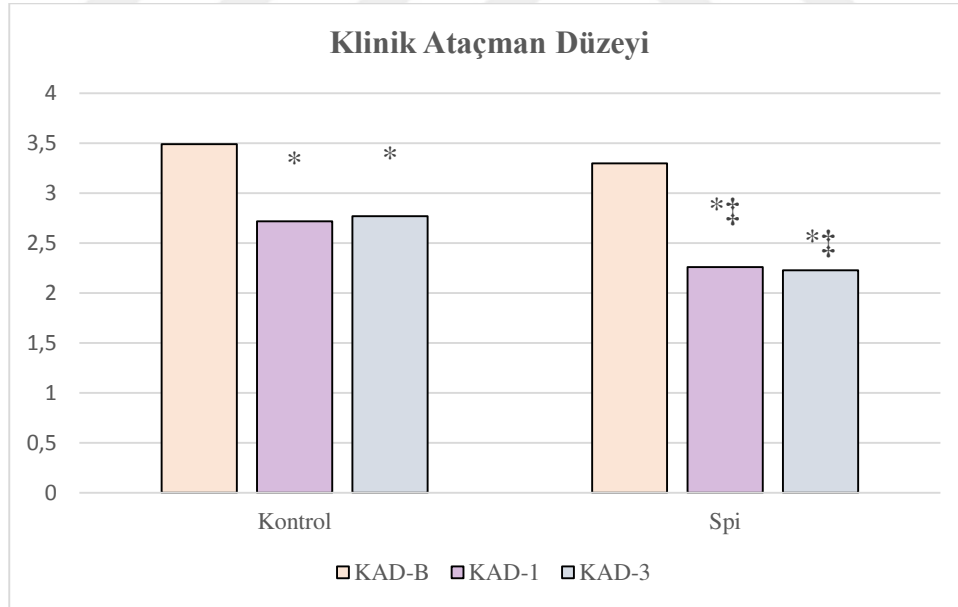


Şekil 6.3: Spiramisin ve kontrol gruplarında cep derinliği değerleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

‡Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Spi; Spiramisin, CD; Cep Derinliği

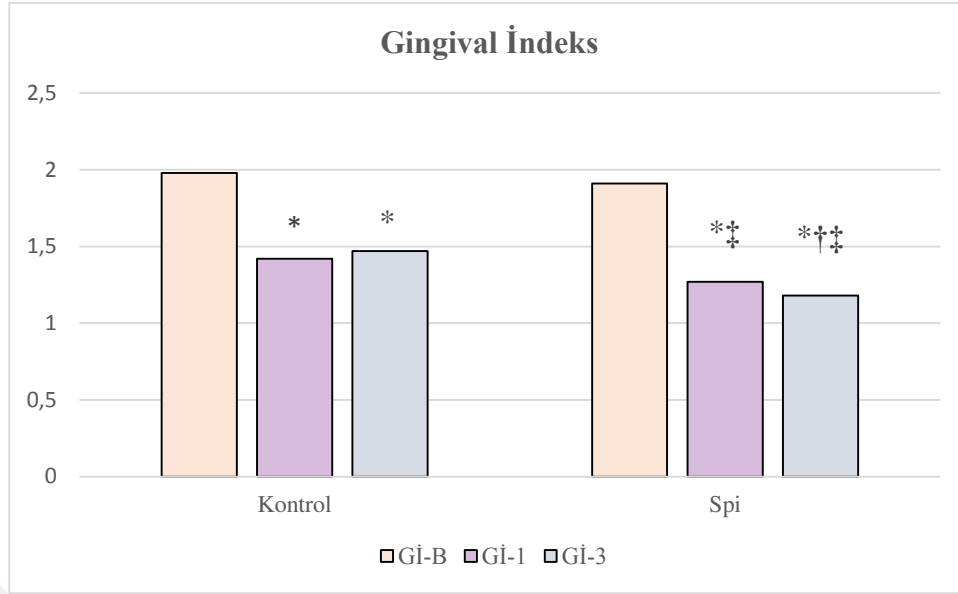


Şekil 6.4: Spiramisin ve kontrol gruplarında klinik ataşman düzeyi değerleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Spi; Spiramisin, KAD; Klinik Ataşman Düzeyi



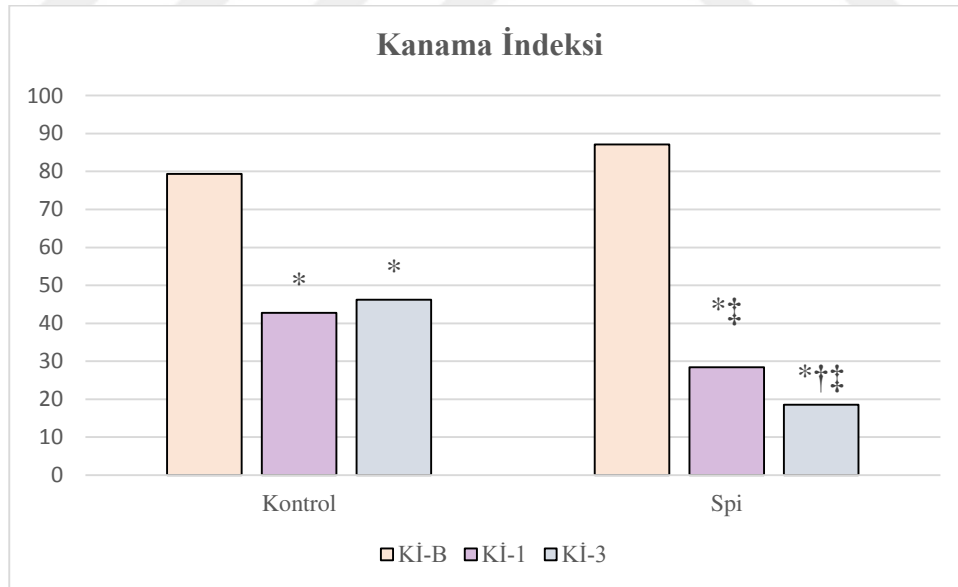
Şekil 6.5: Spiramisin ve kontrol gruplarında gingival indeks değerleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

†Grup içinde 1. aya göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Spi; Spiramisin, Gİ; Gingival İndeks



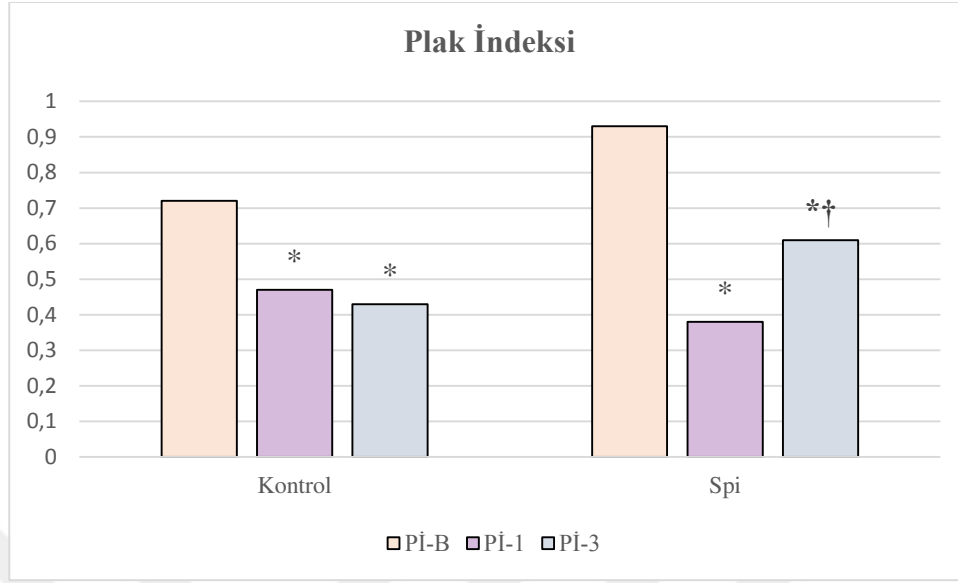
Şekil 6.6: Spiramisin ve kontrol gruplarında kanama indeksi değerleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

†Grup içinde 1. aya göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Spi; Spiramisin, Kİ; Kanama İndeksi



Şekil 6.7: Spiramisin ve kontrol gruplarında plak indeksi değerleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

†Grup içinde 1. aya göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Spi; Spiramisin Pİ; Plak indeksi

Cep derinliği değerleri, yukarıdaki şekilde toplu olarak değerlendirildikten sonra; tablo 6.4'te ve şekil 6.8-6.10'da görüldüğü gibi sıg ($CD \leq 3$ mm), orta ($CD 4-6$ mm) ve derin ($CD \geq 7$ mm) CD yüzdesi olarak başlangıç, 1 ve 3. ay zaman dilimlerinde gruplar arası ve grup içi değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda;

Başlangıçta, SPI grubundaki sıg ve orta CD yüzdeslerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu ($p<0.05$); derin CD yüzdesleri arasında ise her iki grupta istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

1 ve 3. ayda ise, SPI grubundaki sıg CD yüzdesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$), orta CD yüzdesinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülürken ($p<0.05$); derin CD yüzdesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda;

Kontrol ve SPI gruplarının ikisinde de; 1. ve 3. ay sığ CD yüzdeleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede artarken ($p<0.05$); orta ve derin CD yüzdelерinin ise başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

1. ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında; iki grupta da, 3. ay sığ cep yüzdelерinin 1. aya göre arttığı, orta ve derin ceplerin ise azaldığı gözlemlendi ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

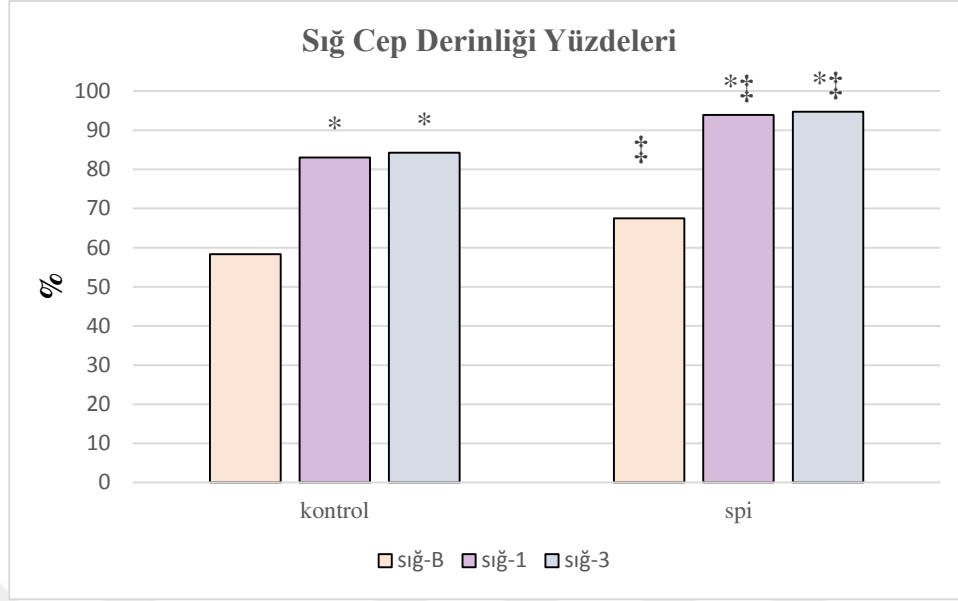
Tablo 6.4: Sığ, orta ve derin cep yüzdelерinin gruplararası ve grup içi karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar				p
		Başlangıç	1. Ay	3.Ay	
Sığ (CD $\leq$ 3 mm) %	Kontrol	58,34 $\pm$ 9,10	83,05 $\pm$ 13,15*	84,27 $\pm$ 12,29*	<0,001
	Spiramisin	67,47 $\pm$ 8,66‡	93,94 $\pm$ 6,91*‡	94,75 $\pm$ 6,40*‡	<0,001
		p=0,01	p=0,02	p=0,01	
Orta (CD 4-6 mm) %	Kontrol	34,04 $\pm$ 8,97	14,85 $\pm$ 11,77*	13,20 $\pm$ 10,86*	0,001
	Spiramisin	27,01 $\pm$ 7,00‡	4,96 $\pm$ 5,19*‡	4,43 $\pm$ 5,15*‡	<0,001
		p=0,03	p=0,01	p=0,02	
Derin (CD $\geq$ 7 mm)	Kontrol	7,29 $\pm$ 7,07	0,63 (0-12) *	0,61(0-13) *	<0,001
	Spiramisin	5,49 $\pm$ 5,83	0,00(0-8) *	0,00(0-4) *	<0,001
		p=0,49	p=0,28	p=0,10	

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

‡ TAKYD grubuna göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

CD, cep derinliği; TAKYD, tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi

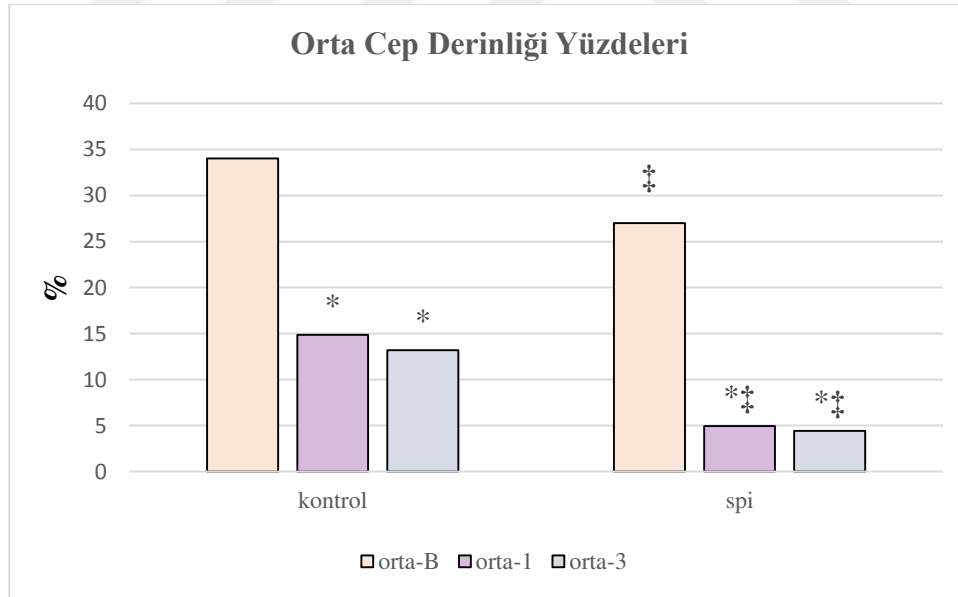


Şekil 6.8: Spiramisin ve kontrol gruplarında sığ cep derinliği yüzdeleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Spi; Spiramisin

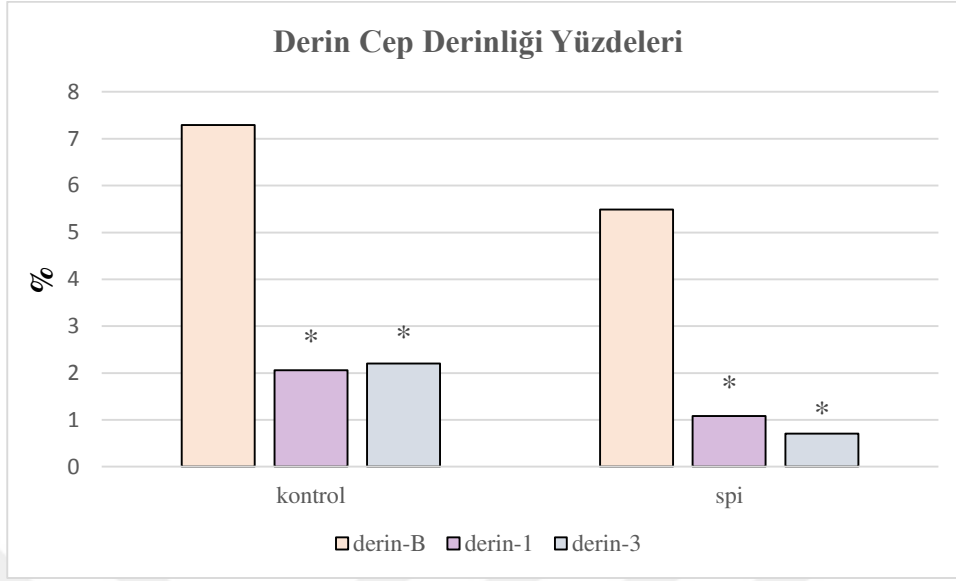


Şekil 6.9: Spiramisin ve kontrol gruplarında orta cep derinliği yüzdeleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

‡ Kontrol grubuna göre anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Spi; Spiramisin

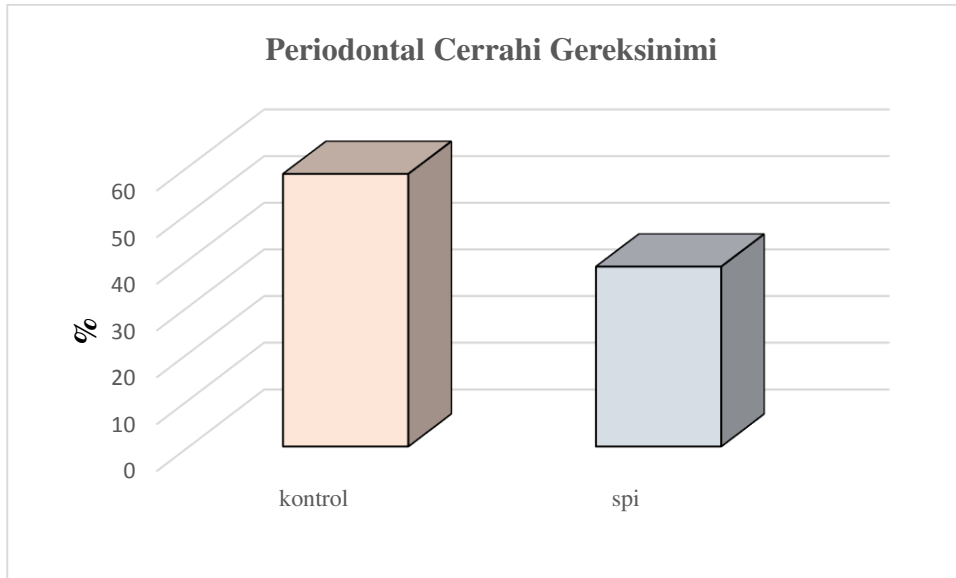


Şekil 6.10: Spiramisin ve kontrol gruplarında derin cep derinliği yüzdeleri

*Grup içinde başlangıca göre anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Spi; Spiramisin

Hastalar tedavi sonrası 3. ayda periodontal cerrahi gereksinimi açısından değerlendirildiğinde; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Grupların periodontal cerrahi gereksinimleri şekil 6.9’da gösterilmektedir.



Şekil 6.11: Grupların 3. ay sonunda periodontal cerrahi gereksinimleri

Spi; Spiramisin



Şekil 6.12: Spiramisin grubundaki bir hastanın a) başlangıç, b) 1. ay ağız içi fotoğrafları

7.TARTIŞMA VE SONUÇ

Generalize agresif periodontitis, periodontal dokuların hızlı ve belirgin yıkımıyla karakterize olan ve erken yaşta diş kaybıyla sonuçlanabilen periodontal hastalığın komplike bir formudur (16). GAP, sınırlı sayıda periodontitisli bireyi etkilemesine karşın, yaygın ve yıkıcı klinik tablosu ve erken yaşta dişsizliğe sebep olabilmesi nedeniyle, periodontal hastalıklar arasında çok önemli bir yere sahiptir.

Diğer periodontal hastalık türlerine göre nadir görülen bir hastalık olduğu için, periodontitisin bu formunun tedavisi ile ilgili hastalığın kronik formuna göre daha az çalışma yapılmıştır. GAP'ın tedavisindeki ilk basamak diğer periodontal hastalıklarda olduğu gibi, patojenik mikrofloranın eliminasyonunu ya da azaltılmasını amaçlayan sebebe yönelik tedavi/faz 1 periodontal tedavidir (113). Başlangıç periodontal tedavi ya da tedavinin etiotropik fazı olarak da bilinen faz 1 periodontal tedavi, diş taşlarının temizlenmesi, uyumsuz restorasyonların değiştirilmesi, okluzal travma ve çürüklerin tedavisi, hastalıklı kök yüzeylerinin mekanik olarak temizlenmesi ve beraberinde lokal ya da sistemik antimikrobiyal ajanların uygulanmasını kapsamaktadır. Amaç inflamasyonun ortadan kalkması ve biyolojik olarak kabul edilebilir bir yüzey oluşturarak periodontal dokularda ataçman kazancı elde edilmesidir (85). Birçok çalışmada, etkili faz 1 periodontal tedavi prosedürleriyle, periodontal hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme sağlanabileceği gösterilmiştir (96, 204-207).

Özellikle, GAP'ın patojenik mekanizmasında önemli rol oynayan virülans özelliği yüksek mikroorganizmaların eliminasyonunda, faz 1 periodontal tedavi kapsamında cerrahi olmayan tedavi ile kombine uygulanan antibiyotiklerin, başarılı tedavi sonuçları son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119-121, 123, 208). Bununla birlikte; bu hastalığın multifaktöriyel yapısı ve zamanla antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi gibi nedenlerle, günümüzde GAP'ın tedavisinde farklı antibiyotik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır (3, 4, 209) . Bu çalışmada GAP'lı bireylerde faz 1 periodontal tedavi tek başına ya da periodontoloji literatüründe güncel bir antibiyotik olarak kabul edilen spiramisin ile kombine olarak uygulanmıştır. Bizim bulgularımıza göre, bu çalışma spiramisinin GAP'ın tedavisindeki klinik etkinliğini araştıran ilk çalışmadır.

Faz 1 periodontal tedavi kapsamında uygulanan TAKYD, GAP'lı bireylerde tek başına ya da antibiyotik ile kombine uygulandığında başarılı klinik sonuçlar elde

edilmiştir. Literatürde TAKYD'nin CD üzerindeki etkisini inceleyen sayısız çalışma bulunmaktadır. Xajigeorgiou ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, GAP'lı hastaları 4 gruba ayırmış, birinci gruba TAKYD ile birlikte metronidazol+amoksisilin kombinasyonu, ikinci gruba TAKYD ile birlikte doksisisiklin, üçüncü gruba TAKYD ile birlikte metronidazol vermişler, dördüncü gruba ise yalnızca TAKYD uygulamışlardır. Başlangıçta, TAKYD'den 6 hafta sonra ve 6. ayda klinik periodontal parametreleri değerlendirdiklerinde, TAKYD grubunda CD değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını ve bu azalmanın 6. ayda da korunduğunu belirtmişlerdir (208). Bu çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak biz de çalışmamızın kontrol grubunda yani yalnızca TAKYD uygulanan grupta, hem 1. ay hem de 3. ay CD değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu; 3. aydaki CD değerlerinin 1. aya göre hafif derecede yükseldiğini fakat aradaki farkın istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığını gözlemledik. Bulgularımız mekanik tedavinin etkili olduğunu ve 3. ay sonunda periodontal cepteki azalmanın stabil kaldığını ve rekürrens olmadığını göstermektedir.

Mekanik tedavinin klinik etkinliği incelenirken KAD önemli bir parametre olarak düşünülmekte ve KAD değerlerinin periodontal hastalık aktivitesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (210). Guerrero ve ark., sistemik olarak sağlıklı 41 GAP hastasını TAKYD işlemi uyguladıktan sonra iki gruba ayırdıklarında, birinci gruba plasebo, ikinci gruba ise 7 gün boyunca günde üç kez 500 mg amoksisilin ve 500 mg metronidazol vermişlerdir. Başlangıç, 2 ve 6. aylarda klinik periodontal parametreleri değerlendirdiklerinde TAKYD grubundaki 2. ve 6. ay KAD değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (113). GAP hastalarında yapılan benzer çalışmaların (114, 208, 211) TAKYD grubundaki KAD değeri bulgularıyla uyumlu olarak, çalışmamızın kontrol grubunda hem 1. ay hem de 3. ay KAD değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu; 3. aydaki KAD değerlerinin 1. aya göre hafif düzeyde yükseldiğini fakat aradaki farkın istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığını gözlemledik. Bulgularımız CD bulgularına benzer şekilde, mekanik tedavinin KAD üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu ve periodontal hastalığın stabil dönemde olduğunu göstermektedir.

Gingival indeksler, dişetinin sağlığı hakkında fikir vermektedir ve bu indekslerin birçok çeşidi bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda farklı gingival indeksler

kullanılmış olsa da, sonuç olarak faz 1 periodontal tedavi dişetinin klinik durumunu iyileştirmektedir (114, 211). Biz de bu bulgularla uyumlu olarak, yaptığımız çalışmanın TAKYD grubundaki Gİ değerlerinin 1 ve 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını, 3. ay Gİ değerlerinin 1. aya göre hafif düzeyde arttığını, ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli derecede olmadığını gözlemledik.

Kanama indeksi periodontal hastalığın aktivitesinin tayininde önemli bir parametredir. Dişeti kanamalarının azalması ya da tamamen yok olması periodontal hastalığın tedavisinde olumlu bir sonuç olarak kabul edilmekte ve hastalığın inaktif fazda olduğu öngörülmektedir (85). Literatürde sadece mekanik tedavi uygulanan gruplarda da Kİ'nin istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Smith ve ark. 2002 yılında yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 46 kronik periodontitis hastasını iki gruba ayırmışlar, bir gruba TAKYD ile birlikte 3 gün boyunca günde bir kez 500 mg azitromisin verirken, diğer gruba TAKYD'ye ilave olarak plasebo vermişlerdir. Bu hastaların, 0, 1, 2, 6, 10 ve 22. haftalarda klinik periodontal parametrelerini ölçerek periodontal durumlarını değerlendirmişlerdir. TAKYD uygulanan kontrol grubunda tedavi sonrası Kİ değerlerini, başlangıç değerleri ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (212). Literatürdeki birçok çalışmanın (114, 208, 211) bulgularıyla uyumlu olarak, çalışmamızın kontrol grubunda 1. ay ve 3. ay Kİ değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu; 3. aydaki Kİ değerlerinin 1. aya göre hafif düzeyde yükseldiğini fakat aradaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını gözlemledik.

Mikrobiyal dental plak, dişleri ve ağız içerisindeki ortodontik ve protetik apareyleri kaplayan, organik filmlere sıkıca yapışık halde bulunan yumuşak eklentiler olarak tanımlanır. Yapısında çok sayıda ve farklı türde mikroorganizma saptanmıştır. Bu mikroorganizma türleri, plağın fizyolojik gelişimiyle beraber gram-pozitiften gram-negatifte doğru bir geçiş gösterir. Plak kontrolü, başarılı bir periodontal tedavinin en temel bileşenidir (210). Plak kontrolünü objektif bir temele dayandırmak için, plağın kalınlığını, diş yüzeyinde kapladığı alanı, plak boyayıcı ajanları kullanan pek çok indeks geliştirilmiştir. Plak kontrolü periodontal tedavinin temel anahtarı olduğundan, Pİ değerlerinin azalması, diğer klinik periodontal parametreleri ve dolayısıyla tedavinin prognozunu olumlu olarak etkilemektedir.

Bakteri plağının yapısında bulunan periodontopatojenler ve konak hücreleri arasındaki etkileşim sonrası meydana gelen periodontal yıkımın derecesini konak duyarlılığı belirler. Özellikle GAP gibi konak duyarlılığının yüksek olduğu periodontal hastalıklarda, Pİ eliminasyonu son derece önemlidir. GAP hastalarında ağız hijyeni motivasyonu sağlanmadan periodontal tedavideki başarıdan söz etmek mümkün değildir (18, 23). Heller ve ark. 2011 yılında yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 31 GAP'lı hastaya TAKYD işlemi uygulamış, test grubuna 10 gün boyunca 500 mg amoksisilin+250 mg metronidazol, kontrol grubuna ise plasebo vermişlerdir. Her hastadan başlangıç, 3 ve 6. ayda subgingival plak örneği alınarak, klinik periodontal parametreleri değerlendirmişlerdir. Çalışmada, kontrol grubundaki Pİ değerlerinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir (213). Bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda, plak eliminasyonu sağlandığında, diğer klinik periodontal parametrelerin de olumlu yönde değiştiği görülmüştür. Yapılan benzer çalışmaların (114, 211) bulgularıyla uyumlu olarak, biz de çalışmamızın kontrol grubundaki 1 ve 3. ay Pİ değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını, 3. ay değerlerinin ise 1. aya göre bir miktar daha azalma gösterdiğini fakat bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını gözlemledik. Çalışmamızın sonuçları ve diğer çalışmaların sonuçları, plak indeksi eliminasyonu ya da Pİ değerlerindeki azalmanın diğer parametrelere olumlu şekilde yansıdığını ve klinik iyileşmede Pİ'nin önemli rol oynadığını göstermektedir.

Tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzeyi düzleştirme işlemleri ile etkili bir plak kontrolü GAP hastalarında klinik periodontal parametrelerde bir miktar iyileşme sağlasa da; bazı hastalarda tüm bu tedavilere rağmen, bakteriyel rekontaminasyondan dolayı periodontal ataçman kaybı devam edebilmektedir (214). Pek çok çalışmada, tedavi edilmemiş ceplerden ya da dil dorsumu, mukoza, tükürük ve tonsiller gibi ağız içi bakteriyel rezervuar olan bölgelerden bakteriyel geçiş olabileceği belirtilmektedir (214, 215). Bu nedenlerden ötürü yalnızca geleneksel mekanik tedavi ve oral hijyen kontrolü ile GAP'ın tam olarak kontrol altına alınamayacağı düşünülmektedir (216). AP tedavisi ile ilgili net bir protokol bulunmaması ve konak mekanizmasının bu hastalıkta önemli rol oynaması nedeniyle, hastalığın tedavisi klinisyenler için hala sorun oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, GAP'ın tedavisi ile ilgili yapılan birçok çalışmada, mekanik tedavi ile birlikte antibiyotik kullanımının ilave yararlar sağladığı

ve periodontitisin bu formunun tedavisinde antibiyotik kullanımının gerekliliği üzerinde durulmuştur (217-220).

Generalize agresif periodontitisin tedavisinde amoksisilin-klavulonat kombinasyonu, klindamisin, siprofloksasin, metronidazol, tetrasiklin, metronidazol-amoksisilin kombinasyonu, metronidazol-siprofloksasin kombinasyonu, azitromisin gibi pek çok antimikrobiyal ajan kullanılmaktadır (85). Ancak zamanla kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi nedeniyle, dönem dönem farklı antibiyotikler gündeme gelmektedir. Spiramisin de GAP tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyal ajanlardan biridir. Spiramisin, endodontik enfeksiyonlar, perikoronitis ve periodontal hastalıklar gibi odontojenik enfeksiyonların tedavisinde son 30 yıldır yaygın biçimde kullanılan ve klinik etkinliği kanıtlanmış etkin bir antibiyotiktir. Özellikle periodontal hastalıkların tedavisinde spiramisinin tek başına ya da metronidazol ile kombinasyonunun mekanik tedavinin başarısını arttırdığı ve periodontal sağlığın geri kazandırılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (221).

Literatürde spiramisinin periodontal hastalıkların tedavisinde mekanik tedaviye ve diğer antibiyotiklere göre klinik etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Erken dönemde, Mills ve ark. 1979 yılında, iki çalışma rapor etmişlerdir. Her biri çift kör olan ve spiramisinin, eritromisin ve plaseboyla karşılaştırıldığı bu çalışmalarda; kronik periodontitisin kontrolünde terapötik ajan olarak spiramisinin etkinliğini incelemeyi amaçlamışlardır. İlk çalışmada; çeşitli derecelerde kronik periodontitise sahip 48 yetişkini, herhangi bir mekanik tedavi uygulamadan randomize olarak 3 tedavi grubundan birine dahil etmiş, başlangıçta ve 4. haftada klinik periodontal parametreleri değerlendirmişlerdir. Spiramisin tüm klinik periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme sağlamıştır. Karşılaştırmalar yapıldığında spiramisinin en fazla etkiyi şiddetli kronik periodontitisi olan bireylerde gösterdiği gözlemlenmiştir. Yaptıkları ikinci çalışmada da aynı işlemleri 54 hasta üzerinde gerçekleştirirken, mekanik tedavi uygulanmadan antibiyotik verilen bu iki çalışmada klinik sonuçlarda anlamlı derecede iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, spiramisinin periodontal hastalıkların tedavisinde -özellikle de ileri vakalarda- kullanımının, ilave yararlar sağlayacağı rapor edilmiştir (6).

Chiappe ve ark. yaptıkları randomize plasebo kontrollü çalışmada, spiramisin uygulamasının *P. gingivalis* ve diğer periodontopatojenik bakteriler ve klinik

parametreler üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Sigara kullanmayan, tedavi edilmemiş şiddetli kronik periodontitisi olan ve en az 3 bölgede 7 mm'den büyük 10 mm'den küçük cepleri bulunan 32 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans*'ın tespiti için -15., 30. ve 90. günlerde subgingival örnekler alarak, 0. günde, 25 *P. gingivalis* pozitif deneğe, yedi gün süreyle spiramisin (başlangıçta iki sonraki günlerde 12 saatte bir tablet-3 000 000 IU) ya da plasebo vermiş ve klinik periodontal parametreleri -15, 15, 30 ve 90. günlerde ölçmüşlerdir. Spiramisin uygulamasından sonra, *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'nın test grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede baskılanmış olduğunu, sadece *A. actinomycetemcomitans* miktarında grupların ikisinde de değişim olmadığını rapor etmişlerdir. Test grubunda CD ve KAD değerlerinin 15, 30 ve 90. günlerde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını belirtmişlerdir (200). Bu çalışmanın bulgularıyla uyumlu olarak, biz de çalışmamızın SPI grubunda, 1. ve 3. ay CD ve KAD değerlerinde başlangıca göre, istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu, 3. ay CD ve KAD değerlerinde 1. aya göre bir miktar daha iyileşme olduğunu ancak bu iyileşmenin istatistiksel olarak önemli olmadığını gözlemledik.

MMP-8 ve MMP-9 gibi bazı biyolojik medyatörlerin periodontal hastalıktaki rolü üzerine çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. MMP-2 ise son zamanlarda periodontal hastalığın ilerleyişinin önlenmesinde bir tedavi hedefi olarak öne çıkmaktadır. Bataiosu ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarında metronidazol ile amoksisilin ya da spiramisin kombinasyonlarının, MMP-2/TIMP-2 dengesine etkisini araştırmışlardır. Hastaları 3 gruba ayırmışlar, ilk grup olan kontrol grubuna yalnızca TAKYD, ikincisine TAKYD'ye ilave olarak 7 gün boyunca amoksisilin (3×500 mg/gün)+metronidazol (3×250 mg/gün), üçüncüsüne ise TAKYD ile birlikte 7 gün boyunca spiramisin (3×500 mg/gün)+metronidazol (3×250 mg/gün) vermişlerdir. Başlangıçta, tüm hastaları klinik ve radyografik olarak değerlendirerek, Gİ değerlerini ölçmüşlerdir. Antimikrobiyal tedavi almayan kronik periodontitis hastalarından aldıkları histolojik örneklerde, epitelde ve lamina propriadaki makrofajlar ve fibroblastlarda MMP-2'nin yaygın pozitif reaksiyon gösterdiğini; antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen hastalarda, MMP-2'nin pozitif reaksiyonunun derin epitelyal tabakalarda ve bağ dokusunun bir kaç hücresinde sınırlı kaldığını gözlemlemişlerdir. TIMP-2'nin immünohistokimyasal reaksiyonlarını incelediklerinde, tedavi edilmemiş KP

hastalarında epitelyal keratinositlerde sınırlı kaldığını, antimikrobiyal tedavi alan gruplarda ise bazal ve spinoz tabaka keratinositlerinde ve gevşek bağ dokusunda TIMP-2 pozitif reaksiyonu olduğunu belirtmişlerdir. Klinik indekslerin de immünohistokimyasal bulgularla uyumlu olduğunu, tedavi sonrası Gİ değerlerinin her iki antibiyotik grubunda da başlangıca göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak her iki antibiyotik kombinasyonunun, inflamasyonu azaltma ve MMP-2 aktivitesini inhibe etme yeteneklerinin benzer olduğunu rapor etmişlerdir (222). Biz de bu çalışmanın ve literatürdeki benzer çalışmaların (114) bulgularıyla uyumlu olarak, çalışmamızın SPI grubunda, 1. ve 3. ay Gİ değerlerinde başlangıca göre, aynı zamanda 3. ay Gİ değerlerinde de 1. aya göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu gözlemledik.

Ravishankar ve ark. yaptıkları bir çalışmada, %0.5'lik spiramisin solüsyonu ile irrigasyon yapılmasının etkinliğini araştırmışlardır. Kronik periodontitis tanısı konan 10 hastada, bölgeleri gruplara ayırmış ve 1. bölgeye salinle irrigasyon, 2. bölgeye %0.5'lik tetrasiklin HCL ile irrigasyon, 3. bölgeye %0.5'lik spiramisinle irrigasyon ve 4. bölgeye TAKYD işlemleri yapmışlardır. Irrigasyon işlemlerini üç hafta boyunca haftada iki kez uygulamışlardır. Hastalarda Pİ, Gİ, Kİ ve CD parametrelerini, irrigasyondan önce (0. gün), 7, 14, 21, 28, ve 35. günlerde ölçmüşlerdir. TAKYD grubunda 21. günde Kİ değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalırken, diğer gruplardaki 21. gün Kİ değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlemlenmemişlerdir (201). Spiramisinin irrigasyon solüsyonu olarak kullanıldığı bu çalışmanın aksine, spiramisini sistemik olarak uyguladığımız bu çalışmamızda, SPI grubunda, 1. ve 3. ay Kİ değerlerinin başlangıca göre, aynı zamanda 3. ay Kİ değerlerinin 1. aya göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemledik.

Quee ve ark. yaptıkları çift kör, randomize, paralel dizaynli çalışmada, şiddetli kronik periodontitis tedavisinde spiramisin+metronidazol kombinasyonu ve plasebonun etkilerini araştırmışlardır. İki gruba da TAKYD uygulamışlar, ardından bir gruba 2 hafta boyunca spiramisin+metronidazol, diğer gruba ise plasebo vermişlerdir. Cep derinliği en az 7 mm olan iki bölgeyi çalışmaya dahil ettiklerinde; başlangıç, 14. gün, 1 ve 6. aylarda Pİ, Gİ, CD ve KAD değerlerini ölçmüş, ayrıca dirençli bakterileri gözlemlenmişlerdir. Araştırmacılar, 6. ayda test grubundaki Pİ değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir (223). Biz

çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak SPI grubunun 1. ve 3. ay Pİ değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu; aynı zamanda bu bulguların aksine; 3. ay Pİ değerlerinin, başlangıca göre azalmış olmalarına rağmen, 1. aya göre istatistiksel olarak önemli derecede artmış olduğunu gözlemledik. Bulgularımız, spiramisin plak düzeylerindeki artışa rağmen, diğer klinik parametrelerde iyileşmede etkili olabildiğini göstermektedir. Özellikle CD, KAD, Gİ ve Kİ'de plak düzeyinden bağımsız olarak gözlenen klinik iyileşme, GAP'ta daha derin gingival bölgelere invaze olan mikroorganizmalarda spiramisinin etkili olduğunu ve bu durumun klinik parametrelere yansıdığını göstermektedir. Ayrıca bulgularımız, Chiappe ve ark.'ın spiramisinin *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'yı baskıladığını gösteren sonuçları destekler niteliktedir. Üstelik, konak ve mikroorganizma arasındaki etkileşim değerlendirildiğinde spiramisinin MMP-2 aktivitesini inhibe etme yeteneğinin, bizim çalışmamızdaki klinik parametrelerdeki iyileşme gözönüne alınarak GAP'ta da etkili olduğu ileri sürülebilir.

Bu çalışmada aynı zamanda mekanik tedavinin ve mekanik tedavi ile kombine uygulanan spiramisin tedavisinin sıg, orta ve derin ceplerdeki etkisi, uygulanan tedavi seçeneklerine göre cerrahi tedaviye gereksinimin belirlenmesi ve spiramisinin farklı cep derinliklerindeki etkisinin gözlenmesi amacıyla incelenmiştir. Literatürde mekanik tedavinin tek başına ya da antimikrobiyal tedavi ile kombinasyonunu inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve genel amaç periodontal cerrahiye gereksinim, faz 1 periodontal tedavi ve idame tedavinin cerrahiye göre üstünlüğü yada cerrahi tedavinin gereksiniminin anlaşılmasıdır (88, 224, 225). Lindhe ve ark., başlangıçta 3 mm'den derin olan ceplerin, cerrahi olmayan tedaviye, cerrahi tedavi gibi iyi cevap verdiğini belirtmişlerdir (88). Listgarten ve ark., yaptıkları çalışmada 5 mm'den derin cepleri, mekanik tedavi ve plak kontrolü ile tedavi etmiş ve benzer sonuçlar rapor etmişlerdir (224). Pihlstrom ve ark., orta şiddetli ve şiddetli periodontitislerde, başlangıç tedavisinden altı buçuk yıl sonra, cep derinliğindeki azalma ve ataçman kazancı açısından, cerrahi olmayan tedavinin cerrahi tedavi kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (225).

Yek ve ark., 2010 yılında yaptıkları çalışmada, GAP'lı hastaları iki gruba ayırarak bir gruba yalnızca TAKYD uygularken, diğer gruba TAKYD ile birlikte metronidazol+amoksisilin kombinasyonu uygulamışlardır. Başlangıç, 3 ve 6. ayda

klirik periodontal parametreleri değerlendirmişlerdir. Mekanik tedavinin cep derinliklerine etkisini değerlendirirken; cep derinliklerini sığ (≤ 3 mm), orta (4-6 mm arası) ve derin (≥ 7 mm) olarak sınıflandırmışlardır. Başlangıç, 3 ve 6. aylarda yaptıkları değerlendirmelerde, mekanik tedavinin sığ CD yüzdelerini hem 3. ay hem de 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını gözlemlemişlerdir (211). Biz de çalışmamızda, her iki tedavinin de cep derinlikleri üzerine etkisini daha iyi gözlemleyebilmek için aynı sınıflandırmayı kullandık. Çalışmamızın kontrol grubunda, sığ CD yüzdelerinin 1. ve 3. aylarda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede arttığını gözlemledik.

Emingil ve ark. 2012 yılında yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel dizaynli çalışmada, 32 GAP hastasına mekanik tedavi uygulayarak, test grubuna 3 gün boyunca günde 1 kez 500 mg azitromisin, kontrol grubuna plasebo vermişlerdir. Klinik periodontal parametreleri başlangıçta, 1, 3 ve 6. aylarda değerlendirmişlerdir. Mekanik tedavinin klinik periodontal parametrelere olan etkisini incelediklerinde, TAKYD işlemleri ile birlikte orta CD değerlerinde 1, 3, ve 6. aylarda yaptıkları ölçümlerde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (226). Bu çalışmanın ve literatürdeki diğer çalışmaların (113, 211) bulgularıyla uyumlu olarak biz çalışmamızın kontrol grubunda, 1 ve 3. aylarda yaptığımız ölçümlerde orta CD yüzdelerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemledik.

Guerrero ve ark., GAP hastalarında mekanik tedavi ile birlikte plasebo verdikleri çalışmalarında, 2 ve 6. aylarda derin CD değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemlemişlerdir. Yapılan bu ve benzer dizaynli çalışmaların (114, 211, 226) bulgularıyla uyumlu olarak, biz de çalışmamızın kontrol grubunda, 1 ve 3. aylarda yaptığımız ölçümlerde derin CD yüzdelerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu gözlemledik.

Mekanik tedavi ile CD değerlerinde azalma sağlansa da; yapılan çalışmalarda ilave antimikrobiyal ajan kullanımının, orta ve derin CD yüzdelerinde daha fazla azalma sağladığı ve sığ CD yüzdelerini artırdığı rapor edilmiştir. Orta ve derin CD değerlerindeki bu azalma mikrobiyal yükün azalması ile ilişkilendirilmiştir (114, 227).

Literatürde spiramisin GAP'ta sığ, orta ve derin ceplerdeki etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, GAP'ta diğer

antimikrobiyallerin mekanik tedavi ile kombinasyonunun ya da kronik periodontitiste spiramisin mekanik tedavi ile kombinasyonunun sıg, orta ve derin ceplerdeki etkisini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır.

Baltacıoğlu ve ark., yaptıkları çalışmada, GAP'lı hastaları üç gruba ayırmışlar; birinci gruba yalnızca TAKYD, ikinci gruba TAKYD ile birlikte metronidazol+amoksisilin, üçüncü gruba ise TAKYD ile birlikte doksisisiklin uygulayarak başlangıç ve 2. ay klinik periodontal parametreleri ve test edilen antibiyotiklerin sıg, orta ve derin cep yüzdelerine etkisini ayrı ayrı değerlendirmişlerdir. İkinci ayda yaptıkları ölçümlerde, hem amoksisilin+metronidazol, hem de doksisisiklin verilen gruplarda, sıg CD yüzdelerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir (114). Biz de bu ve benzer çalışmaların (199, 211) bulgularıyla uyumlu olarak çalışmamızın SPI grubunda, 1 ve 3. aylarda yaptığımız ölçümlerde sıg CD yüzdelerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede arttığını gözlemledik.

Al-Joburi ve ark. 1989 yılında yaptıkları çift kör, paralel dizaynlı, randomize çalışmada, şiddetli kronik periodontitis tedavisinde TAKYD ile birlikte antibiyotik kullanımının etkinliğini araştırmışlardır. Hastalara mekanik tedavi uyguladıktan sonra, rastgele olarak spiramisin, tetrasiklin ya da plasebo gruplarından birine dahil etmişlerdir. Klinik periodontal parametreleri başlangıçta, 2, 8, 12 ve 24. haftalarda ölçmüşlerdir. Kullanılan antibiyotiklerin ikisinin de 24. ayda orta CD değerlerini başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını gözlemlemişlerdir (199). Biz de bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, çalışmamızın SPI grubunda, 1 ve 3. aylarda yaptığımız ölçümlerde orta CD değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını gözlemledik.

Varela ve ark. 2011 yılında yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, GAP hastalarına mekanik tedavi ile birlikte TAD uygulamışlar, ardından hastaları iki gruba ayırarak, birincisine plasebo, ikincisine 10 gün boyunca günde 3 kez 500 mg amoksisilin+250 mg metronidazol vermişlerdir. Klinik periodontal parametreleri başlangıçta, 3 ve 6. aylarda ölçmüşlerdir. CD yüzdelerini sınıflandırarak değerlendirdiklerinde; test grubunda 3 ve 6. aylardaki derin CD yüzdelerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemlemişlerdir (228). Biz de bu ve literatürdeki benzer çalışmaların (114, 211) bulgularıyla uyumlu olarak,

çalışmamızın SPI grubunda, 1 ve 3. aylardaki derin CD yüzdelерinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını gözlemledik.

Spiramisin tedavisinin mekanik tedaviye göre klinik veya mikrobiyal üstünlüğünün araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. İpek ve ark. 2008 yılında, kronik periodontitisli hastalarda, mekanik tedaviye ilave olarak spiramisin verilmesinin klinik ve mikrobiyolojik etkilerini inceleyen bir araştırma yapmışlardır. 42 KP hastasını mekanik tedavi sonrasında kontrol ya da spiramisin gruplarından birine dahil etmişler, başlangıçta, 2, 4 ve 12. haftalarda klinik periodontal parametreleri ölçmüşlerdir. Spiramisin grubunda 2. ve 4. aylarda CD değerlerindeki iyileşmenin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, 12. ay CD değerleri için iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığını gözlemlemişlerdir (5). Biz çalışmamızda, başlangıçta iki grup arasında önemli fark saptamazken, 1 ve 3. aylardaki CD değerlerini incelediğimizde, SPI grubu CD değerlerinin her iki ayda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu gözlemledik.

Quee ve ark. daha önce bahsettiğimiz, şiddetli kronik periodontitis tedavisinde, iki gruba da TAKYD uygulayarak spiramisin+metronidazol ya da plasebo vererek, karşılaştırma yaptıkları çalışmalarında, mekanik tedaviye ilave olarak spiramisin+metronidazol kullanımının kontrol grubuna göre, 2. aydan itibaren KAD değerlerini ve spiroket miktarlarını anlamlı derecede düşürdüğünü ve bu değişimlerin çalışma sonuna kadar stabil kaldığını rapor etmişlerdir (223). Biz çalışmamızda başlangıçta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, SPI grubundaki 1. ve 3. ay KAD değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik. Her ne kadar çalışmamızda spiramisin tek başına kullanıldıysa da, kronik periodontitisteki kombine etkinliğinde olduğu gibi GAP'ta da KAD değerlerinde azalmaya yol açtığı gözlenmiştir.

Sznajder ve ark. 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada; kronik periodontitisli hastalarda, spiramisinin subgingival mikroflorada ve periodontal dokulardaki etkilerini araştırmışlardır. Hastalara herhangi bir mekanik tedavi uygulamaksızın, test grubuna 14 gün boyunca spiramisin (ilk gün günde 3 kez sonraki günler günde 2 kez 1 gr), kontrol grubuna plasebo vermişlerdir. Klinik periodontal parametreleri başlangıçta ve spiramisin ya da plasebo alımını takiben 2 ve 4. haftalarda ölçmüşlerdir. İkinci haftada Gİ değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını, 4.

haftada Gİ değerlerinin spiramisin verilen grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir (196). Biz çalışmamızda, başlangıçta iki grup arasındaki Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına karşın; 1 ve 3. aylardaki klinik parametreleri incelediğimizde, SPI grubundaki Gİ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik.

İpek ve ark. 2008 yılında, kronik periodontitisli hastalarda, mekanik tedaviye ilave olarak spiramisin verilmesinin klinik ve mikrobiyolojik etkilerini inceleyen çalışmalarında; Kİ değerlerinin 2, 4 ve 12. haftalarda gösterdiği azalmanın, spiramisin verilen grupta, yalnızca mekanik tedavi uygulanan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (5). Bu bulguların aksine yapılan bazı çalışmalarda, antimikrobiyal ajan uygulanan gruplardaki Kİ değişimi ile kontrol gruplarındaki değişimlerin benzer olduğu rapor edilmiştir (208, 213). Bizim çalışmamızda, başlangıç ve 1. ayda her iki grubun Kİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 3. ayda SPI grubundaki Kİ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu gözlemledik. Bulgularımız GAP'ta Kİ değerlerinde KP'ye göre daha belirgin iyileşmeye neden olduğunu göstermektedir.

Mills ve ark., kronik periodontitisli hastalarda spiramisinin klinik etkinliğini mekanik tedavi olmaksızın, eritromisin ve plasebo ile karşılaştırdıkları daha önce bahsettiğimiz iki çalışmanın ilkinde, spiramisin grubunda Pİ değerlerindeki azalmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu, eritromisin grubundaki değişimlerin ise diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini gözlemlemişlerdir. İkinci çalışmalarında ise; spiramisinin plak miktarını %50 oranında azaltırken, eritromisinin ancak %25'lik bir azalma sağlayabildiğini rapor etmişlerdir (6). Biz çalışmamızda bu bulguların aksine, ölçüm yapılan tüm zamanlarda iki grup arasında Pİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını gözlemledik.

Mestnik ve ark. 2010 yılında yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışmada, 30 GAP hastasını mekanik tedavi uyguladıktan sonra iki gruba ayırmış, test grubuna metronidazol ve amoksisilin, kontrol grubuna ise plasebo vermişlerdir. Başlangıçta ve 3. ayda klinik ve mikrobiyolojik parametreleri

değerlendirmişlerdir. Başlangıç ve 3. ay arasında CD değerlerindeki değişim açısından iki grubu karşılaştırdıklarında; 3. ay sonunda, antibiyotik verilen grupta, plasebo verilen gruba göre, sığ ceplerdeki iyileşmenin, istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (227). Biz de çalışmamızda, ölçüm yaptığımız tüm zamanlarda, SPI grubundaki sığ CD yüzdelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik.

Al-Joburi ve ark. şiddetli kronik periodontitis tedavisinde mekanik tedavi ile birlikte antibiyotik kullanımının etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, klinik periodontal parametreleri ölçtükleri tüm zamanlarda; tetrasiklin, spiramisin ve plasebo grupları arasında orta CD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (199). Biz çalışmamızda bu bulguların aksine, ölçüm yaptığımız tüm zamanlarda orta CD yüzdelerinin SPI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik.

Renvert ve ark., tedavi sonrasında derin CD varlığının hastalığın ilerleyişiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (229). Ek olarak Matuliene ve ark., sekizden çok bölgede 5 mm ve üzeri CD bulunmasının, ataçman ve diş kaybı açısından risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (230). Bundan dolayı, $CD \geq 5$ mm olan bölgeler, periodontal cerrahi gereksiniminin bir ölçütü sayılabilir (227). Bizim çalışmamızda periodontal cerrahi gereksinimi SPI grubunda %38.46, kontrol grubunda %58.33 idi. Bununla birlikte, iki grupta da tedavi sonrasında 3. ayda 7 mm'den derin cep bulunmamaktaydı.

Rams ve ark 2011'de ABD'de yaptıkları bir çalışmada, olası periodontal patojenlere karşı; spiramisin, amoksisilin ve metronidazolün terapötik konsantrasyonlarına in vitro direnç oluşumunu incelemişlerdir. Tedavi edilmemiş şiddetli kronik periodontitisi olan 37 hastadan anaerobik kültür almışlar ve olası periodontal patojenleri izole etmişlerdir. Bireylerin % 48.7'si spiramisine, % 62.2'si amoksisiline ve %27'si metronidazole karşı in-vitro direnç göstermişlerdir. Spiramisine direnç gösteren türlerin *F. nucleatum* (organizma bulunan bireylerin % 44.4'ünde), *P.intermedia* (%11.1), *Parvimonas micra* (%10.8), *Streptococcus constellatus* (%10), *Streptococcus intermedius* (%10), *P. gingivalis* (%6.7) ve *T. forsythia* (%15.8) olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak ABD'de şiddetli periodontitisi olan bireylerin yaklaşık yarısında spiramisine karşı in-vitro direnç olduğunu, spiramisin ile birlikte metronidazol kullanımının, *A. actinomycetemcomitans*'ın etken olmadığı

periodontitis vakalarında amoksisilin/metronidazol kullanımına benzer bir etki gösterdiğini, amoksisilin ya da beta-laktam alerjisi olan bireylerde yararlı olabileceğini rapor etmişlerdir (231).

Chan ve ark. yaptıkları çalışmada, 400 mikroorganizmanın spiramisine duyarlılığını, kronik periodontitisli hastalardan subgingival plak örneği alarak test etmişlerdir. *A. actinomycetemcomitans* ve birçok *Lactobasil* türü bu antibiyotiğe dirençli iken, karyojenik *Streptococcus mutans* ve kronik periodontitisten sorumlu pek çok türün (*B. gingivalis*, *B. intermedius* ve *T. denticola*) ise duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Dirençli olan bu patojenler, test edilen tüm bakterilerin %11'ini oluşturmaktadır (182). Bu araştırma spiramisinin periodontal patojenlere karşı etkili olabileceğini göstermektedir.

Quee ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada, Rodogyl (metronidazol ve spiramisin içeren tablet), metronidazol-spiramisin karışımı, spiramisin, metronidazol ve tetrasiklinin olası periodontal patojenlere karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Rodogyl'in *Peptostreptococcus sp.* hariç, *Bakteriodes* ve anaerobik spiroketler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm türlere karşı aktif olduğunu gözlemlemişlerdir. Spiramisinin metronidazol varlığında *Actinomyces* türlerine karşı aktivite gösterebildiğini rapor etmişlerdir (175).

Keyes ve ark. yaptıkları bir çalışmada, albino hamsterlarda *A. viscosus* kaynaklı deneysel periodontitis oluşturarak, diyet ve spiramisinin etkisini incelemişlerdir. İlk gruba yüksek sukroz içerikli diyet, ikinci gruba yüksek sukroz içerikli diyet ve spiramisin, üçüncü gruba kepekli laboratuvar yemi ve dördüncü gruba kepekli laboratuvar yemi ile spiramisin vermişlerdir. Birinci grupta karbonhidrat diyetinin, yaygın plak tutulumu, şiddetli periodontitis, dişeti çekilmeleri, molar bölgede alveolar kemik kaybı ve kök çürükleri oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Spiramisin alan grupların ikisinde de, plak tutulumu, gingival doku bozuklukları ve kemik rezorpsiyonlarının oluşmadığını ve bu iki grup arasında klinik farklılıklar oluşmadığını belirtmişlerdir. Spiramisin almayıp, kepekli laboratuvar yemi ile beslenen üçüncü grupta ise hafif derecede plak tutulumu olmakla birlikte, gingival doku bozuklukları ve alveolar kemik rezorpsiyonu açısından spiramisin alan gruplara benzer bir klinik tablo olduğunu gözlemişlerdir (232).

Madinier ve ark. *A. actinomycetemcomitans* suşlarının 11 antibiyotiğe karşı direnç oluşumunu incelemişler; amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu,

pristinamisin ya da siprofloksasine karşı direnç oluşumu gözlenmezken, penisilin G'ye karşı suşların % 40'ının hafif dirençli olduğunu, eritromisine % 4, spiramisine % 90, klaritromisine %18, tetrasikline % 4, metronidazole %72, ve ornidazole %12 oranında direnç oluştuğunu rapor etmişlerdir (185). Bulgularımızın kısa dönem sonuçları olması nedeniyle, GAP'ta spiramisine karşı direnç oluşup oluşmadığını gözlemlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın bulgularını literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarını göz önüne alarak, toplu olarak değerlendirdiğimizde, spiramisinin mekanik tedavi ile kombinasyonunun umut verici cerrahi olmayan bir periodontal tedavi yaklaşımı olduğu görülmektedir. Spiramisin, sadece mekanik tedaviye göre tüm klinik parametrelerde klinik üstünlük gösterdiği gibi aynı zamanda, sığ, orta ve derin ceplerde de belirgin bir düzelme sağlanmıştır. GAP; hızlı ilerleyerek erken yaşta diş ve destek periodontal dokuların kaybı ile sonuçlanan önemli bir periodontal hastalıktır. Yüksek konak duyarlılığı nedeniyle, tedavide cerrahi olmayan yaklaşımlar ve idame fazında hastalığın takip edilmesi cerrahi tedaviye göre daha yararlı olabilmektedir. Antimikrobiyallere karşı zaman içerisinde direnç gelişmesi nedeniyle, farklı antimikrobiyallerin kullanılması tedavi sürecindeki başarıda etkili olacaktır. Bu nedenle, spiramisin tedavisi GAP'te uygulanan antimikrobiyal tedavi protokolleri içerisinde güncel bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, GAP'ta spiramisin tedavisinin daha uzun dönem klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik sonuçlarının incelendiği ve diğer antimikrobiyaller ile karşılaştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8.KAYNAKLAR

1. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2003;14(6):430-49.
2. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. Periodontology 2000. 2007;43:133-59.
3. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. Journal of clinical periodontology. 2008;35(8):696-704.
4. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Gomes Lira EA, et al. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. Journal of clinical periodontology. 2011;38(9):838-46.
5. İpek F, Gül K. Kronik Periodontitisin Klasik Mekanik Tedavisine Ek Olarak Sistemik Spiramisin Uygulanımının Klinik Ve Mikrobiyolojik Etkilerinin İncelenmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35(1).
6. Mills W, Thompson G, Beagrie G. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. Journal of clinical periodontology. 1979;6(5):308-16.
7. Quee TC. Curriculum changes based on changing disease patterns (reactor paper). J Can Dent Assoc. 1987;53(5):385-6.
8. Bartold PM, Narayanan AS. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. Periodontology 2000. 2006;40(1):29-49.
9. Flemmig TF. Periodontitis. Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology. 1999;4(1):32-8.
10. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1976;34(3):235-49.
11. Armitage GC. Periodontal diseases: diagnosis. Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology. 1996;1(1):37-215.
12. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. Journal of the International Academy of Periodontology. 2005;7(1):3-7.
13. Waldrop TC, Anderson DC, Hallmon WW, Schmalstieg FC, Jacobs RL. Periodontal manifestations of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics. J Periodontol. 1987;58(6):400-16.
14. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, et al. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. Periodontology 2000. 1997;14:79-111.
15. Nishihara T, Koseki T. Microbial etiology of periodontitis. Periodontology 2000. 2004;36:14-26.
16. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology. 1999;4(1):1-6.
17. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, et al. Consensus report: aggressive periodontitis. Annals of periodontology. 1999(4):53-.
18. Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology. 1999;4(1):39-53.
19. Meng H, Ren X, Tian Y, Feng X, Xu L, Zhang L, et al. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. Periodontology 2000. 2011;56(1):87-101.

20. Ryder MI. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontology* 2000. 2010;53:124-37.
21. Ishikawa I. Host responses in periodontal diseases: a preview. *Periodontology* 2000. 2007;43(1):9-13.
22. Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000. 2010;53(1):70-88.
23. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*: Elsevier health sciences; 2012. 171-3 p.
24. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. *JOURNAL-CANADIAN DENTAL ASSOCIATION*. 2000;66(11):594-9.
25. Benjamin SD, Baer PN. Familial patterns of advanced alveolar bone loss in adolescence (periodontosis). *Periodontics*. 1967;5(2):82-8.
26. Fretwell LD, Leinbach TE, Wiley DO. Juvenile periodontitis: report of cases. *The Journal of the American Dental Association*. 1982;105(6):1022-5.
27. Melnick M, Shields ED, Bixler D. Periodontosis: a phenotypic and genetic analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1976;42(1):32-41.
28. Page RC, Vandesteen GE, Ebersole JL, Williams BL, Dixon IL, Altman LC. Clinical and laboratory studies of a family with a high prevalence of juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1985;56(10):602-10.
29. Spektor MD, Vandesteen GE, Page RC. Clinical studies of one family manifesting rapidly progressive, juvenile and prepubertal periodontitis. *J Periodontol*. 1985;56(2):93-101.
30. Vandesteen G, Williams B, Ebersole J, Altman L, Page R. Clinical, Microbiological and Immunological Studies of a Family With a High Prevalence of Early-Onset Periodontitis*. *Journal of periodontology*. 1984;55(3):159-69.
31. Fourel J. Periodontosis: a periodontal syndrome. *J Periodontol*. 1972;43(4):240-55.
32. Jorgenson RJ, Levin LS, Hutcherson ST, Salinas CF. Periodontosis in sibs. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1975;39(3):396-402.
33. Saxby M. Sex ratio in juvenile periodontitis: the value of epidemiological studies. *Community dental health*. 1984;1(1):29.
34. Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, et al. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol*. 1983;54(4):197-209.
35. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000. 1997;14(1):216-48.
36. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2010;53(1):55-69.
37. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *Journal of bacteriology*. 2001;183(12):3770-83.
38. Socransky SS, Haffajee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* periodontal infections. *Periodontology* 2000. 1999;20:341-62.
39. Slots J, Ting M. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontology* 2000. 1999;20:82-121.
40. Nonnenmacher C, Dalpke A, Mutters R, Heeg K. Quantitative detection of periodontopathogens by real-time PCR. *Journal of microbiological methods*. 2004;59(1):117-25.

41. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontology* 2000. 2013;61(1):16-53.
42. Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, Normark S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nature immunology*. 2002;3(11):1033-40.
43. Marsh PD, Percival RS. The oral microflora--friend or foe? Can we decide? *International dental journal*. 2006;56(4 Suppl 1):233-9.
44. Schenkein H. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999;70(4):457-70.
45. Brill N. Influence of capillary permeability on flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta odontologica Scandinavica*. 1959;17(1):23-33.
46. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology* 2000. 1997;13:91-120.
47. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Current issues in molecular biology*. 2005;7(2):119-33.
48. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology* 2000. 1999;20(1):168-238.
49. Socransky S, Haffajee A. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. *Journal of periodontal research*. 1991;26(3):195-212.
50. Hamada S, Fujiwara T, Morishima S, Takahashi I, Nakagawa I, Kimura S, et al. Molecular and immunological characterization of the fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and immunology*. 1994;38(12):921-30.
51. Slots J, Genco R. Microbial pathogenicity black-pigmented *Bacteroides* species, *Capnocytophaga* species, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. *Journal of Dental Research*. 1984;63(3):412-21.
52. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. *Porphyromonas gingivalis* invasion of gingival epithelial cells. *Infection and immunity*. 1995;63(10):3878-85.
53. Zambon J, DeLuca C, Slots J, Genco R. Studies of leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* using the promyelocytic HL-60 cell line. *Infection and immunity*. 1983;40(1):205-12.
54. Sunqvist G, Johansson E. Bactericidal effect of pooled human serum on *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides asaccharolyticus* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *European Journal of Oral Sciences*. 1982;90(1):29-36.
55. Kiley P, Holt S. Characterization of the lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 and N27. *Infection and immunity*. 1980;30(3):862-73.
56. Slots J, Gibbons RJ. Attachment of *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus* to oral surfaces and its possible role in colonization of the mouth and of periodontal pockets. *Infection and immunity*. 1978;19(1):254-64.
57. Yamamoto T, Tasaki K, Sugawara Y, Tonosaki A. Fine structure of the octopus retina. *The Journal of cell biology*. 1965;25(2):345-59.
58. Sundqvist G, Bloom GD, Enberg K, Johansson E. Phagocytosis of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis* in vitro by human neutrophils. *Journal of periodontal research*. 1982;17(2):113-21.
59. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones-Ilundain C, Campo-Trapero J. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2009;14(12):e680-5.
60. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000. 1997;14:9-11.

61. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1996;1(1):821-78.
62. Taubman MA, Kawai T, Han X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(5):367-9.
63. Caton J, Ryan ME. Clinical studies on the management of periodontal diseases utilizing subantimicrobial dose doxycycline (SDD). *Pharmacological research*. 2011;63(2):114-20.
64. Williams RC. Periodontal disease. *The New England journal of medicine*. 1990;322(6):373-82.
65. Greenstein G, Lamster I. Changing periodontal paradigms: therapeutic implications. *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. 2000;20(4):336-57.
66. Pussinen PJ, Paju S, Mantyla P, Sorsa T. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(22):2402-12.
67. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000*. 2004;35:53-74.
68. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1098:230-51.
69. Hayashi J, Masaka T, Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. *Infection and immunity*. 1999;67(1):417-20.
70. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*. 2003;31:135-66.
71. Haffajee AD, Socransky SS, Taubman MA, Sioson J, Smith DJ. Patterns of antibody response in subjects with periodontitis. *Oral microbiology and immunology*. 1995;10(3):129-37.
72. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997;14:33-53.
73. Eick S, Pfister W, Sigusch B, Straube E. Phagocytosis of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes is depressed in progressive periodontitis. *Infection*. 2000;28(5):301-4.
74. Kinane DF, Attstrom R, European Workshop in Periodontology group B. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32 Suppl 6:130-1.
75. Kinane DF, Lappin DF. Immune processes in periodontal disease: a review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2002;7(1):62-71.
76. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental clinics of North America*. 2005;49(3):491-516, v.
77. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2004;35:21-41.
78. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) -17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(5):396-403.
79. Greenstein G, Caton J. Periodontal disease activity: a critical assessment. *J Periodontol*. 1990;61(9):543-52.
80. Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK. Periodontal disease progression. *J Periodontol*. 2000;71(10):1583-90.
81. Gilthorpe MS, Zamzuri AT, Griffiths GS, Maddick IH, Eaton KA, Johnson NW. Unification of the "burst" and "linear" theories of periodontal disease progression: a multilevel manifestation of the same phenomenon. *J Dent Res*. 2003;82(3):200-5.

82. Ralls SA, Cohen ME. Problems in identifying "bursts" of periodontal attachment loss. *J Periodontol.* 1986;57(12):746-52.
83. Soder PO, Frithiof L, Wikner S, Wouters F, Engstrom PE, Rubin B, et al. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. *J Periodontol.* 1990;61(5):281-8.
84. Tanner AC, Goodson JM. Sampling of microorganisms associated with periodontal disease. *Oral microbiology and immunology.* 1986;1(1):15-22.
85. Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology: Elsevier health sciences; 2012. 385 p.
86. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology.* 1996;1(1):443-90.
87. Dereka XE, Markopoulou CE, Fanourakis G, Tseleni-Balafouta S, Vrotsos IA. RANKL and OPG mRNA level after non-surgical periodontal treatment. *Inflammation.* 2010;33(3):200-6.
88. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology.* 1984;11(7):448-58.
89. Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eysen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res.* 1995;74(8):1459-67.
90. Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Impact of antiseptics on one-stage, full-mouth disinfection. *Journal of clinical periodontology.* 2006;33(1):49-52.
91. Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing. *Journal of clinical periodontology.* 2004;31(3):152-9.
92. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, et al. Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *Journal of clinical periodontology.* 2005;32(7):734-43.
93. Wennstrom JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology.* 2005;32(8):851-9.
94. Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, et al. The role of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *Journal of clinical periodontology.* 2000;27(8):578-89.
95. Torfason T, Kiger R, Selvig KA, Egelberg J. Clinical improvement of gingival conditions following ultrasonic versus hand instrumentation of periodontal pockets. *Journal of clinical periodontology.* 1979;6(3):165-76.
96. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology.* 1981;8(1):57-72.
97. Slots J, Mashimo P, Levine MJ, Genco RJ. Periodontal therapy in humans. I. Microbiological and clinical effects of a single course of periodontal scaling and root planing, and of adjunctive tetracycline therapy. *J Periodontol.* 1979;50(10):495-509.
98. Hakkarainen K, Asikainen S, Ainamo J. A 7-month study of sulcular fluid flow in the assessment of healing after debridement of deep pockets. *J Periodontol.* 1986;57(1):14-9.
99. van Winkelhoff AJ, van Steenberghe TJ, de Graaff J. The role of black-pigmented *Bacteroides* in human oral infections. *Journal of clinical periodontology.* 1988;15(3):145-55.
100. Renvert S, Wikstrom M, Dahlen G, Slots J, Egelberg J. On the inability of root debridement and periodontal surgery to eliminate *Actinobacillus actinomycetemcomitans* from periodontal pockets. *Journal of clinical periodontology.* 1990;17(6):351-5.

101. Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ, et al. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol*. 1995;66(8):700-7.
102. Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue Localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Human Periodontitis* I. Light, Immunofluorescence and Electron Microscopic Studies. *Journal of periodontology*. 1987;58(8):529-39.
103. Saglie R, Newman M, Carranza Jr F, Pattison G. Bacterial Invasion of Gingiva in Advanced Periodontitis in Humans*. *Journal of periodontology*. 1982;53(4):217-22.
104. Adriaens PA, Edwards CA, De Boever JA, Loesche WJ. Ultrastructural Observations on Bacterial Invasion in Cementum and Radicular Dentin of Periodontally Diseased Human Teeth*. *Journal of Periodontology*. 1988;59(8):493-503.
105. Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD. Scaling and root planing efficacy in multirooted teeth. *Journal of periodontology*. 1989;60(7):402-9.
106. Rateitschak-Plüss EM, Schwarz JP, Guggenheim R, Duggelin M, Rateitschak KH. Non-surgical periodontal treatment: where are the limits? *Journal of clinical periodontology*. 1992;19(4):240-4.
107. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, Van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(6):499-507.
108. Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky S, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(3):241-9.
109. Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent R, Socransky S. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(5):324-34.
110. Haffajee A, Cugini M, Dibart S, Smith C, Kent R, Socransky S. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(10):767-76.
111. Darby IB, Mooney J, Kinane DF. Changes in subgingival microflora and humoral immune response following periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(8):796-805.
112. Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of periodontology*. 1999;70(6):574-80.
113. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, et al. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32(10):1096-107.
114. Baltacıoğlu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P. Generalized Aggressive Periodontitis: A Pilot Study. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b97.
115. Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal medicine: Pmhp Bc Decker*; 2000.
116. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(11):804-7.
117. Dumitrescu AL. *Antibiotics and antiseptics in periodontal therapy*: Springer; 2011.
118. Newman MG, Winkelhoff A. *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice*. 2001.
119. Haffajee A, Dibart S, Kent R, Socransky S. Factors associated with different responses to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(8):628-36.

120. Palmer R, Matthews J, Wilson R. Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(3):158-63.
121. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. *Journal of periodontology*. 2004;75(11):1553-65.
122. Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S, Sälzer S, Ehmke B, Heinecke A, et al. Microbiological shifts in intra-and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(9):777-83.
123. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2003;8(1):115-81.
124. Pradeep A, Kathariya R. Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: A double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. *Archives of oral biology*. 2011;56(10):1112-9.
125. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontology 2000*. 1996;10:45-78.
126. Christersson LA, Wikesjö UM, Albin B, Zambon JJ, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. II. Correlation between immunofluorescence and culture techniques. *J Periodontol*. 1987;58(8):540-5.
127. Pertuiset JH, Saglie FR, Lofthus J, Rezende M, Sanz M. Recurrent periodontal disease and bacterial presence in the gingiva. *J Periodontol*. 1987;58(8):553-8.
128. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC, 3rd, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral microbiology and immunology*. 1989;4(1):1-5.
129. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontology 2000*. 1999;20:136-67.
130. Adriaens PA, De Boever JA, Loesche WJ. Bacterial invasion in root cementum and radicular dentin of periodontally diseased teeth in humans. A reservoir of periodontopathic bacteria. *J Periodontol*. 1988;59(4):222-30.
131. Giuliana G, Ammatuna P, Pizzo G, Capone F, D'Angelo M. Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: microbiological findings. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(7):478-85.
132. Naito Y, Gibbons RJ. Attachment of *Bacteroides gingivalis* to collagenous substrata. *J Dent Res*. 1988;67(8):1075-80.
133. Mombelli A, Schmid B, Rutar A, Lang NP. Persistence patterns of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* after mechanical therapy of periodontal disease. *J Periodontol*. 2000;71(1):14-21.
134. Serino G, Rosling B, Ramberg P, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J. The effect of systemic antibiotics in the treatment of patients with recurrent periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2001;28(5):411-8.
135. Müller HP, Zöller L, Eger T, Hoffmann S, Lobinsky D. Natural distribution of oral *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in young men with minimal periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 1996;31(6):373-80.
136. Horz H-P, Conrads G. Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis. Expert review of anti-infective therapy. 2007;5(4):703-15.
137. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology: Lange Medical Books/McGraw-Hill New York, NY, USA.; 2004.
138. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP. Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1999;26(4):261-3.

139. Yu L, Liu H, E L, Wu X, Wang D. Uptake of metronidazole by human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 2009;80(6):993-8.
140. Walker CB, Karpinia K, Baehni P. Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontology* 2000. 2004;36:146-65.
141. Muller HP, Holderrieth S, Burkhardt U, Hoffer U. In vitro antimicrobial susceptibility of oral strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to seven antibiotics. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29(8):736-42.
142. Soder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol.* 1999;70(7):761-71.
143. Carvalho LH, D'Avila GB, Leao A, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population. I. clinical results. *Journal of clinical periodontology.* 2004;31(12):1070-6.
144. Preus HR, Lassen J, Aass AM, Christersson LA. Prevention of transmission of resistant bacteria between periodontal sites during subgingival application of antibiotics. *Journal of clinical periodontology.* 1993;20(4):299-303.
145. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Advances in dental research.* 1998;12(2):12-26.
146. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al].* 1997;46(8):310-9.
147. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *Journal of clinical periodontology.* 1995;22(2):100-9.
148. Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA, Murphy JC, Socransky SS. Gingival crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981;19(5):867-71.
149. Greenwood D. *Antimicrobial drugs: chronicle of a twentieth century medical triumph:* Oxford University Press; 2008.
150. Lopez-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Current opinion in pharmacology.* 2008;8(3):286-91.
151. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacology & therapeutics.* 2008;117(3):393-405.
152. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70(9):960-6.
153. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Activities of telithromycin (HMR 3647, RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(11):2801-5.
154. Leblebicioğlu H UG, Ulusoy S. Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. 325-33 p.
155. Sumer M, Uçkan İS. Tek Doz Preoperatif Spiramisin Uygulamasından Sonra Serum ve Oral Dokulardaki (Alveolar kemik, diş eti, dental follikül) Antibiyotik Konsantrasyonları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2003;4(2).

156. Brisson-Noël A, Trieu-Cuot P, Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988;22(Supplement B):13-23.
157. Vazquez D. Binding to ribosomes and inhibitory effect on protein synthesis of the spiramycin antibiotics. *Life sciences*. 1967;6(8):845-53.
158. Özalp Dural EA. *Farmakoloji*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
159. Fernandez-Munoz R, Monro RE, Torres-Pinedo R, Vazquez D. Substrate- and antibiotic-binding sites at the peptidyl-transferase centre of *Escherichia coli* ribosomes. Studies on the chloramphenicol, lincomycin and erythromycin sites. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1971;23(1):185-93.
160. Celma ML, Monro RE, Vazquez D. Substrate and antibiotic binding sites at the peptidyl transferase centre of *E. coli* ribosomes. *FEBS letters*. 1970;6(3):273-7.
161. Teraoka H, Nierhaus KH. Proteins from *Escherichia coli* ribosomes involved in the binding of erythromycin. *Journal of molecular biology*. 1978;126(2):185-93.
162. Tejedor F, Ballesta JP. Components of the macrolide binding site on the ribosome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1985;16 Suppl A:53-62.
163. Cundliffe E. On the nature of antibiotic binding sites in ribosomes. *Biochimie*. 1987;69(8):863-9.
164. Lai CJ, Weisblum B. Altered methylation of ribosomal RNA in an erythromycin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):856-60.
165. Saito T, Hashimoto H, Mitsuhashi S. Drug resistance of staphylococci. Formation of erythromycin-ribosome complex. Decrease in the formation of erythromycin-ribosome complex in erythromycin resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Japanese journal of microbiology*. 1969;13(1):119-21.
166. Weisblum B, Siddhikol C, Lai CJ, Demohn V. Erythromycin-inducible resistance in *Staphylococcus aureus*: requirements for induction. *Journal of bacteriology*. 1971;106(3):835-47.
167. Sigmund CD, Ettayebi M, Morgan EA. Antibiotic resistance mutations in 16S and 23S ribosomal RNA genes of *Escherichia coli*. *Nucleic acids research*. 1984;12(11):4653-63.
168. Mao JC, Robishaw EE. Effects of macrolides on peptide-bond formation and translocation. *Biochemistry*. 1971;10(11):2054-61.
169. Monro RE, Vazquez D. Ribosome-catalysed peptidyl transfer: effects of some inhibitors of protein synthesis. *Journal of molecular biology*. 1967;28(1):161-5.
170. Monro RE, Marcker KA. Ribosome-catalysed reaction of puromycin with a formylmethionine-containing oligonucleotide. *Journal of molecular biology*. 1967;25(2):347-50.
171. Cerna J, Jonak J, Rychlik I. Effects of macrolide antibiotics on the ribosomal peptidyl transferase in cell-free systems derived from *Escherichia coli* B and erythromycin-resistant mutant of *Escherichia coli* B. *Biochimica et biophysica acta*. 1971;240(1):109-21.
172. Cundliffe E. Antibiotics and polyribosomes. II. Some effects of lincomycin, spiramycin, and streptogramin A in vivo. *Biochemistry*. 1969;8(5):2063-6.
173. Menninger JR, Otto DP. Erythromycin, carbomycin, and spiramycin inhibit protein synthesis by stimulating the dissociation of peptidyl-tRNA from ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;21(5):811-8.
174. Quee T. Spiramycin and the specific plaque hypothesis: a new concept in plaque control. *Journal (Canadian Dental Association)*. 1982;48(2):121-7.
175. Quee TC, Roussou T, Chan E. In vitro activity of rodogyl against putative periodontopathic bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1983;24(3):445-7.
176. Leung F, Gardner J, Paor W, Yankell S. Spiramycin excretion in animals: II. Repeated oral doses in rats. *Journal of dental research*. 1972;51(3):712-5.

177. Pellerat J, Maillard M. Etudes sur l'élimination salivaire de la spiramycine et de divers antibiotiques. *Acta Odontostomatol.* 1963;61:65-72.
178. Mashimo PA, Yamamoto Y, Slots J, Evans RT, Genco RJ. In vitro evaluation of antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Pharmacology and therapeutics in dentistry.* 1981;6(1-2):45-56.
179. Baker PJ, Slots J, Genco RJ, Evans RT. Minimal inhibitory concentrations of various antimicrobial agents for human oral anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;24(3):420-4.
180. Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria from the human oral cavity. *J Dent Res.* 1985;64(10):1233-44.
181. Mouton C, Dextraze L, Mayrand D. [Susceptibility of potential periodontopathic bacteria to metronidazole, spiramycin and their combination]. *Journal de biologie buccale.* 1984;12(1):17-26.
182. Chan EC, al-Joburi W, Cheng SL, Delorme F. In vitro susceptibilities of oral bacterial isolates to spiramycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(11):2016-8.
183. Williams JD, Maskell JP, Shain H, Chrysos G, Sefton AM, Fraser HY, et al. Comparative in-vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 1992;30(1):27-37.
184. Andres MT, Chung WO, Roberts MC, Fierro JF. Antimicrobial susceptibilities of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* spp. isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(11):3022-3.
185. Madinier IM, Fosse TB, Hitzig C, Charbit Y, Hannoun LR. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of *Actinobacillus actinomycescomitans*. *J Periodontol.* 1999;70(8):888-92.
186. Lakhssassi N, Elhajoui N, Lodter JP, Pineill JL, Sixou M. Antimicrobial susceptibility variation of 50 anaerobic periopathogens in aggressive periodontitis: an interindividual variability study. *Oral microbiology and immunology.* 2005;20(4):244-52.
187. Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2005;55(3):347-51.
188. Al-Haroni M, Skaug N. Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2007;59(6):1161-6.
189. Rodriguez-Nunez A, Cisneros-Cabello R, Velasco-Ortega E, Llamas-Carreras JM, Torres-Lagares D, Segura-Egea JJ. Antibiotic use by members of the Spanish Endodontic Society. *Journal of endodontics.* 2009;35(9):1198-203.
190. Sixou JL, Magaud C, Jolivet-Gougeon A, Cormier M, Bonnaure-Mallet M. Evaluation of the mandibular third molar pericoronitis flora and its susceptibility to different antibiotics prescribed in France. *Journal of clinical microbiology.* 2003;41(12):5794-7.
191. Bain CA, Beagrie GS, Bourgojn J, Delorme F, Holthuis A, Landry RG, et al. The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans. *J Can Dent Assoc.* 1994;60(3):209, 12-7.
192. Daligand P. Les paradentoses: résultats de 3 années de traitements par la spiramycine. *Rev Stomatol ChirMaxillofac.* 1958;59:784.
193. Moeschlin B, Schroeder A. Die Behandlung von parodontopathien mit them antibiotikum rovamycine. *Schweizer Monatssch Zahnheilkunde.* 1960;70:96.
194. Harvey R. Clinical impressions of a new antibiotic in periodontics: spiramycine. *J Can Dent Assoc.* 1961;27:576-85.

195. Rozanis J, Johnson RH, Haq MS, Schofield ID. Spiramycin as a selective dental plaque control agent. Laboratory data. *Journal of periodontal research*. 1979;14(1):55-64.
196. Sznajder N, Piovano S, Bernat MI, Flores L, Macchi R, Carraro JJ. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 1987;22(4):255-8.
197. Winer R, Cohen M, Chauncey H. Antibiotic therapy in periodontal disease. *Journal of oral therapeutics and pharmacology*. 1966;2(6):403-10.
198. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta odontologica Scandinavica*. 1963;21:533-51.
199. Al-Joburi W, Quee TC, Lautar C, Iugovaz I, Bourgouin J, Delorme F, et al. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. *J Periodontol*. 1989;60(10):533-9.
200. Chiappe V, Gomez M, Fernandez-Canigia L, Romanelli H. The effect of spiramycin on *Porphyromonas gingivalis* and other "classic" periopathogens. *Acta odontologica latinoamericana : AOL*. 2011;24(1):115-21.
201. Ravishankar PL, Venugopal K, Nadkerny P. Effect of Tetracycline Hydrochloride and Spiramycin Sub Gingival Irrigation with Pulsated Jet Irrigator in Chronic Periodontitis Patients: A Clinical Study. *Journal of international oral health : JIOH*. 2015;7(7):102-7.
202. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967;38(6):Suppl:610-6.
203. Ainamo J, Bay I. [Periodontal indexes for and in practice]. *Tandlaegebladet*. 1976;80(5):149-52.
204. Cercek JF, Kiger RD, Garrett S, Egelberg J. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1983;10(1):46-56.
205. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ, et al. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol*. 1981;52(11):655-62.
206. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, 3rd, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(5):434-41.
207. Özcan E, Saygun NI, Serdar MA, Bengi VU, Kantarcı A. Non-Surgical Periodontal Therapy Reduces Saliva Adipokines and Matrix Metalloproteinases Levels in Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2016(0):1-13.
208. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2006;33(4):254-64.
209. Han B, Emingil G, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis: clinical, microbiologic, and biochemical parameters. *J Periodontol*. 2012;83(12):1480-91.
210. Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology: elsevier health sciences; 2012. 746 p.
211. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A. Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(7):964-74.
212. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, Sefton A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *Journal of clinical periodontology*. 2002;29(1):54-61.
213. Heller D, Varela VM, Silva-Senem MX, Torres MC, Feres-Filho EJ, Colombo AP. Impact of systemic antimicrobials combined with anti-infective mechanical debridement on the microbiota of generalized aggressive periodontitis: a 6-month RCT. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(4):355-64.

214. Danser MM, Timmerman MF, van Winkelhoff AJ, van der Velden U. The effect of periodontal treatment on periodontal bacteria on the oral mucous membranes. *J Periodontol.* 1996;67(5):478-85.
215. Koshy G, Corbet EF, Ishikawa I. A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontology 2000.* 2004;36:166-78.
216. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(9):1241-5.
217. van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol.* 1992;63(1):52-7.
218. Greenstein G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993;64(1):1-15.
219. Goodson JM. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. *Periodontology 2000.* 1994;5:142-68.
220. Walker CB, Gordon JM, Magnusson I, Clark WB. A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *J Periodontol.* 1993;64(8 Suppl):772-81.
221. Baltacıoglu E. Spiramisin moleküler özellikleri ve klinik kullanım alanları. 2014;13-7.
222. Bataiosu M, Taisescu CI, Pisoschi CG, Pascu EI, Tuculina MJ, Daguci L, et al. Effects of therapy with two combinations of antibiotics on the imbalance of MMP-2/TIMP-2 in chronic periodontitis. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie.* 2015;56(1):77-83.
223. Quee TC, Chan EC, Clark C, Lautar-Lemay C, Bergeron MJ, Bourgouin J, et al. The role of adjunctive Rodogyl therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiologic study. *J Periodontol.* 1987;58(9):594-601.
224. Listgarten MA, Lindhe J, Hellden L. Effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal disease. Clinical, microbiological, and histological observations. *Journal of clinical periodontology.* 1978;5(4):246-71.
225. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 61/2 years. *Journal of clinical periodontology.* 1983;10(5):524-41.
226. Emingil G, Han B, Ozdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, et al. Effect of azithromycin, as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, on microbiological parameters and gingival crevicular fluid biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of periodontal research.* 2012;47(6):729-39.
227. 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. *Journal of clinical periodontology.* 2010;37(4):353-65.
228. Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MCM, Colombo APV, Feres-Filho EJ. Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of periodontology.* 2011;82(8):1121-30.
229. Renvert S, Persson GR. A systematic review on the use of residual probing depth, bleeding on probing and furcation status following initial periodontal therapy to predict further attachment and tooth loss. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29 Suppl 3:82-9; discussion 90-1.

230. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8):685-95.
231. Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. *Anaerobe*. 2011;17(4):201-5.
232. Keyes PH, Rams TE, Jordan HV. Influence of diet and spiramycin on -associated experimental periodontitis. *Newsletter*. 1992;2(1):5-11.





10. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Agresif periodontitis, erken yaşlarda görülen, dişlerin çevresindeki dokuların hızlı bir şekilde yıkımına ve sonuçta diş kayıplarına neden olabilen inflamatuvar bir dişeti hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi olarak bilinen mekanik tedavi esas olmakla birlikte, son yıllarda bazı antibiyotiklerin mekanik tedaviye yardımcı olarak başarılı sonuçlar verdiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Biz çalışmamızda yardımcı antibiyotik tedavisinin klinik sonuçlarını araştıracağız.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18-40 yaşları arasında bulunmak, sistemik bir hastalığa sahip olmamak, gebelik yada laktasyon (emzirme) dönemlerinde bulunmamak, son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş ve antibiyotik kullanmamış olmak, düzenli olarak antiinflamatuvar ilaç kullanmıyor olmak ve sigara kullanmamak gibi koşullar aranmaktadır. Ayrıca kullanılacak olan antibiyotiğe karşı alerjinizin bulunmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Diş taşı temizliğiniz yapılarak ağız hijyen eğitimi verildikten sonra, kontrol seansları ile takip edileceksiniz. Yeterli hijyen motivasyonunuz sağlandıktan sonra dişetleriniz uyuşturularak, daha derin periodontal dokuları kapsayan diş taşı temizlikleri ve kök yüzey düzleştirilmesi işlemleri uygulanacak ve yardımcı tedavi olarak rovamycine isimli antibiyotik verilecektir. Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerleri karşılaştırmak için başlangıçta ve tedaviden sonraki 1. ve 3. aylarda klinik ölçümler yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu ziyaret tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız. Çalışma ilacını size söylenen şekilde almanız çok önemlidir. Uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama ancak zorunlu

olarak ilaç almak durumunda kalındığında mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının önerilerine uyma, doktorunuza çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz sizin sorumluluklarınızdır (*örn., ilaç kutularını getirme, vb.*). Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30 ‘dur.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ortalama 4 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Periodontolojideki son gelişmeler, özellikle şiddetli periodontal yıkımın gözlemlendiği ve tedavisi oldukça zor ve zahmetli olan agresif periodontitiste, çeşitli tedavi yaklaşımlarının kombine kullanılmasının yararlı olabileceğini işaret etmektedir. Bu nedenle bu hastalık grubunda, faz-1 periodontal tedavi kapsamında uygulanan mekanik tedavi ve ilaveten rovamycine verilmesi alternatif ve başarılı bir tedavi seçeneği olabilir ve bu sayede hastalığın kontrol altına alınması sağlanabilir. Size uygulanan tedavi sonucunda herhangi bir klinik yarar sağlanmadığı takdirde, bu durum hakkında bilgilendirileceksiniz ve size uygun yeni bir tedavi protokolü oluşturulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada mekanik tedaviye ilave olarak rovamycine verilecektir. Rovamycine: düşük yan etki insidansı ile iyi tolere edilen bu ilaç/uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında çok sık görülmemekle birlikte karın ağrısı, bulantı, diyare gibi gastrointestinal ve cilt kızarıklığı, kaşıntı, döküntü gibi alerjik reaksiyonlar sayılabilir.

GEBELİK

Rovamycine’in fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDUĞU BİLİ NEN İ LAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Makrolidlerin, ergotamin ve dihidroergotamin gibi ergot türevleriyle birlikte kullanımında bazı iskemi durumları bildirilmiş olmasına rağmen rovamycine ile ilgili bu tip bir bildirim yoktur.

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI: 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve çocukların erişemeyeceği yerde saklanmalıdır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavinin gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Alternatif tedavi seçeneği olarak rovamycine kullanılmadan yalnızca mekanik tedavi uygulanabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05063365305 no.lu telefondan 24 saat Dt. Şule Yüksel GÜNSEREN'e başvurabilirsiniz.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

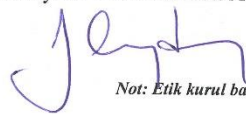
10.ETİK KURUL ONAYI

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Generalize Agresif Periodontitiste Cerrahi Olmayan Tedavi ile Birlikte Uygulanan Sistemik Rovamycine Tedavisinin Klinik Etkinliğinin İncelenmesi"
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2014/113

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI ve KOD NO.SU	KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 2011-KAEK-99			
	AÇIK ADRESİ:	KTÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı 61080 / Trabzon			
	TELEFON	0462 3775403			
	FAKS	0462 3252270			
	E-POSTA	serafettinyilmaz@meds.ktu.edu.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Esra BALTACIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD.			
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dt.Şüle Yüksel GÜNSEREN			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☒		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	X	04	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	X	04	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	X	04	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 02/03/2016			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☒			
	Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun önerileri doğrultusunda çalışma yeniden düzenlenmiş ve Azitro uygulanacak grubun ve sağlıklı gönüllü grubunun çalışmadan çıkarıldığı, 15'er kişilik Rovamycine ve kontrol gruplarıyla çalışmanın yapılması ve çalışma başlığının değiştirilmesi				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Faruk AYDIN
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Generalize Agresif Periodontitiste Cerrahi Olmayan Tedavi ile Birlikte Uygulanan Sistemik Rovamycine Tedavisinin Klinik Etkinliğinin İncelenmesi"						
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2014/113						
KARAR BİLGİLERİ		Karar No:5 Tarih: 22/02/2016 Prof.Dr.Esra BALTACIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan yukarıda bilgileri verilen daha önce onay almış olan başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuştur. (Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince kurumumuz kararının Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na iletilmesi gerekmektedir.)						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Faruk AYDIN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof.Dr.S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. BAHANUR ÇEKİÇ Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Evrim Ö. KARAGÜZEL Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr.Dilek MALKOÇ Üye:	Aile Hekimi	Sürmene Aile Sağlığı Merkezi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Faruk AYDIN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.



HİZMETE ÖZEL
T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66485423-000-34607
Konu : Klinik Araştırma [2015-AKD-5]

18.03.2016

Sayın Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
TRABZON

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 03.03.2016 tarihli ve 53380 sayılı yazınız.
b) Kurum evrak kayıt 10.03.2016 tarihli ve 61271 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Generalize agresif periodontitiste cerrahi olmayan tedavi ile birlikte uygulanan sistemik spiramisin tedavisinin klinik etkinliğinin incelenmesi
Koordinatör:	Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
Koordinatör Merkez:	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı TRABZON
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRak1Uak1UZmxXZW56

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Belgenin Aslı Elektronik İmzalıdır.

22.03.2016

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi,

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Versiyon No	Tarih
Araştırma Protokolü	4.0	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	4.0	
Olgu Rapor Formu	4.0	
Araştırma Bütçesi		02.03.2016 imza tarihli
Etik Kurul Kararı	5	22.02.2016

Yazımızın bir örneğinin koordinatöre, diğer merkezlere ve ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRak1Uak1UZmxXZW56

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

11.ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik No : 39617060282
Soyadı, Adı : GÜNSEREN Şule Yüksel
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 18.12.1989/Akçaabat
Medeni hali : Evli
Telefon :05063365305
E-posta : sule_yuksel_ayvaz@hotmail.com
Yazışma adresi : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD
Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun olduğu kurumun adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/ Y. Lisans	Atatürk Üni. Diş Hekimliği Fak.	2012
Lise	Beşikdüzü İMKB And. Öğr. Lisesi	2007

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Araş. Gör. Dt.	KTÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD	2013-Halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Periodontoloji

YAYINLAR/BİLDİRİLER

Günseren Ş. , Baltacioğlu E., Şüküroğlu E., "Generalize agresif periodontitiste sistemik antimikrobiyal yaklaşımların klinik etkinliğinin incelenmesi ", Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi, ANKARA, TÜRKİYE, - , ss.22

Baltacioğlu E., Korkmaz Y.T., Korkmaz F.M., Bağış N., Yuva P., Günseren Ş. , "A combined peri-implant plastic surgery approach for implants in the esthetic zone: A case series", Europerio 8, INGiltere, - , pp.393-

Baltacioğlu E., Korkmaz F.M., Günseren Ş. , Ömeroğlu G., "Estetik zondaki şiddetli periodontal yıkımın periodontal ve protetik rehabilitasyonu", Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi, ANKARA, TÜRKİYE, - , ss.21-