



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA BAŞLANGIÇ
PERİODONTAL TEDAVİ İLE BİRLİKTE KOMBİNE ANTİBİYOTİK
KULLANIMININ DİYARE SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. Mine İdil BALTALI

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Cenk HAYTAÇ**

ADANA-2015
KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Dekanlığı

Periodontoloji anabilim dalı uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütölmüş olan **“Kronik periodontitis hastalarında başlangıç periodontal tedavi ile birlikte kombine antibiyotik kullanımının diyare sıklığı ve klinik parametreler üzerine etkisi”** adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr Mehmet Cenk Haytaç

Çukurova Üniversitesi

Başkan

Üye

Prof. Dr.Onur Uçak Özçelik

Çukurova Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Deniz Çetiner

Çukurova Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun 21.05.2015 tarih ve 0000 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezim ve tüm uzmanlık eğitimim süresince ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile kendime örnek edindiğim, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım sayın Prof. Dr. Cenk HAYTAÇ ve değerli hocam sayın Prof. Dr. Onur Özçelik başta olmak üzere,

Birlikte çalıştığım Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli asistan arkadaşlarım Eftal YILMAZ'a, Murat CÖMERT, Serpil ÇEKİN YÜCEL'e benim için bölüm arkadaşlığının çok ötesinde her daim yanımda olan Bahar ALKAYA'ya ve Seray KEÇELİ'ye,

Her zaman yanımda olan her konuda yardımını esirgemeyen arkadaşlarım değerli dostlarım Tuğba ÜNLÜ, Didem YAVUZ, Buket ERDEM, Özün KARAAHMETOĞLU, Alican GÜLAY ve Nurgül DEMİR'e

Değerli çalışma arkadaşlarım Sevil ESENKURT'a, Çiğdem Uçar YAVAŞ'a, Gül KURTAR ve Ebru YAVRI'ye,

En büyük manevi destekçim Metin Oltan UZUN'a

Mutluluğumda her zaman büyük rolleri bulunan bugünleri sağlayan, maddi ve manevi hiçbir şeyi esirgemeyen ablam Melis BALTALI OLÇUM, annem Tülin PORTAKAL ve babam Nazım BALTALI'ya

İyi günde kötü günde yanımda olan okuldaki bütün asistan arkadaşlarım ve hocalarıma,

Teşekkür Ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
KABUL VE ONAY FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER ve ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Plak Formasyonu	2
2.2. Kalkulus Formasyonu	3
2.3. Periodontal Mikroflora	3
2.4. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu (TAD), Tüm Ağız Kök Yüzey Düzleştirilmesi (TAKYD), Aralıklı Kök Yüzey Düzleştirilmesi (AKYD)	4
2.5. Antibiyotikler	5
2.5.1. Tetrasiklinler	7
2.5.1.1. Tetrasiklinler	8
2.5.1.2. Minosiklinler	9
2.5.1.3. Doksisiklin	9
2.6. Metronidazol	9
2.6.1. Penisilinler	10
2.6.1.1. Amoksisilin	11
2.6.1.2. Amoksisilin-Klavulanik Potasyum	11
2.7. Sefalosporin	11
2.8. Klindamisin	12
2.9. Siprofloksasin	12
2.10. Makrolidler	12
2.11. Kombine Antibiyotik Kullanımları	13
2.12. Antibiyotik Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler	14

2.13. Antibiyotik Kullanımına Bağlı Diyare Gelişimi	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hastalar	17
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	17
3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	17
3.2. Çalışma Protokolü	18
3.2.1. Cep Derinliği (CD)	18
3.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	18
3.2.3. Gingival Çekilme (GÇ)	18
3.1.5 Gingival İndeks (Gİ)	19
3.3. Çalışma Ürünlerinin İçeriği	20
3.4. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1. Demografik Bilgiler	22
4.2. Klinik Veriler	22
4.2.1. Diyare Sıklığı	22
4.2.2. Her İki Ülke Hastalarının Birarada Değerlendirilmesi	23
4.2.3. Her 2 Ülke Hastalarının Birlikte Değerlendirildiği 12. Hafta Cerrahi Tedavi İhtiyacı:	23
4.2.4. Ülkeler Arası Farklılıklar	24
4.2.5. Ülke Bazında Diyare Olan ve Olmayan Hastalarda Cep Derinliği	24
5. TARTIŞMA	26
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	54

ÇİZELGELER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Bristol diyare indeks formu	20
Çizelge 4.1. Hastaların demografik bilgileri	22
Çizelge 4.2. Hastaların diyare sıklığı	22
Çizelge 4.3. Her 2 ülke hastalarının birlikte değerlendirildiği klinik parametreler	23
Çizelge 4.4. Her 2 ülke hastalarının birlikte değerlendirildiği 12. Hafta cerrahi tedavi ihtiyacı	24
Çizelge 4.5. Ülkeler arası parametrelerdeki farklılıklar	24
Çizelge 4.6. Ülke bazında diyare olan ve olmayan hastalarda cep derinliği	25
Şekil 2.1. Antibiyotik kullanımına bağlı diyare gelişimi	16

KISALTMALAR DİZİNİ

KP	: Kronik Periodontitis
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
TAD	: Tüm Ağız Dezenfeksiyonu
TAKYD	: Tüm Ağız kök Yüzey Düzleştirilmesi
AKYD	: Aralıklı Kök Yüzey Düzleştirilmesi
SN	: Saniye
ML	: Mililitre
CD	: Cep Derinliği
GÇ	: Gingival Çekilme
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KAK	: Klinik Ataçman Kazancı
Kİ	: Kanama İndeksi
Gİ	: Gingival İndeks
Pİ	: Plak İndeksi
P. gingivalis	: Porphyromonas Gingivalis
P. intermedia	: Prevotella Intermedi
T. forsythia	: Tannerella forsythia
A. actinomycetemcomitans	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
S. mutans	: Streptococcus mutans
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum

ÖZET

Kronik Periodontitis Hastalarında Başlangıç Periodontal Tedavi İle Birlikte Kombine Antibiyotik Kullanımının Diyare Sıklığı ve Klinik Parametreler Üzerine Etkisi

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumu etkileyen patolojik olaylar olarak tanımlanabilir. Etiyolojisinde primer olarak bakteriyel dental plağın rol oynadığı, tedavi edilmediğinde destek dokuların ağrısız yıkımıyla sonuçlanan, diş kaybına neden olup hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, polimikrobiyal, multifaktöriyel, kronik enflamatuvar hastalıklardır.

Standart periodontal tedavi bakteri plağının mekanik olarak subgingival bölgeden uzaklaştırılmasına dayanır. Bu aşamada dişlerin üzerindeki ve etrafındaki ceplerden bakteri birikintileri uzaklaştırılır diş yüzey temizliği yapılır ve kök yüzeyleri düzleştirilir. Bu işlemlerle gingival inflamasyona neden olan diş ve yakın çevresi ile ilişkili etkenler uzaklaştırılır.

Periodontal hastalıklarda antibiyotik kullanılması düşüncesi bu hastalıkların enfeksiyöz karakterlerinden temel almaktadır. Periodontal tedavide antibiyotik kullanımının yararları periodontal literatürde ispatlanmıştır. Özellikle mikst enfeksiyonlarda birçok bakteri sorumlu olduğundan tek bir antibiyotiğin tüm patojenlere etkili olmadığı görülmektedir. Bu görüşten yola çıkarak kombine ilaç kullanımı gündeme gelmiştir.

Başlangıç periodontal tedavi ile birlikte kombine antibiyotik kullanımı ve klinik sonuçları ile diyare sıklığı bu hipotez etkisine dayanarak araştırılmaktadır.

Çalışmaya sistemik olarak sağlıklı 50 kronik periodontitis hastası dahil edildi. Aynı protokol Belçika KULeuvene Üniversitesinde’de uygulandı. Tüm hastaların başlangıç klinik ölçümlerinin (cep derinliği, ataçman kaybı, gingival çekilme, gingival indeks) alınmasından sonra hastaların periodontal tedavilerine başlandı. Başlangıç periodontal

tedavi. 2 gün içinde bitecek şekilde planlandı. Hastalara tedavinin başlanıldığı gün Largopen 1000 mg. tab. 2x1, Flagyl 500 mg. tab. 3x1, 7 gün süresince reçete edildi. Hastalara Bristol diyare indeks formu dağıtıldı ve 14. günde bu formlar geri alındı. Başlangıç ve 1. ay klinik parametreler tekrar alındı. Bir aylık çalışma periyodu sonunda hastaların periodontal sağlıklarını değerlendirmek amacıyla klinik parametreler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bu çalışmanın sonucunda, da hem diyare gözlenen hem diyare gözlenmeyen grupta periodontal sağlığın istatistiksel olarak anlamlı derecede geliştiği ve tedavi grupları arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak başlangıç ve 12.hafta verileri arasındaki farkı gösteren delta değerlerinde, diyare olmayan grupta; başlangıç parametrelerine göre cep derinliği ve kanama indeksinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; iki ülke arasındaki başlangıç klinik parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir ve bu farklılık cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival çekilmede ve kanama indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum Türkiye’ de çalışmaya dahil edilen hastaların daha ileri kronik periodontitis olduğunu göstermektedir. 12. hafta sonuçları analiz edildiğinde 12. haftada ise sadece klinik ataçman seviyesi ve gingival çekilme parametreleri arasında farklılıklar bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kronik periodontitis, periodontal terapi, enfeksiyöz hastalık, antibiyotik, diyare.

ABSTRACT

Initial Periodontal Treatment Combined With the Use of Antibiotics; in Chronic Periodontitis Patients, the Effects of Frequency of Diarrhea and Clinic Parametres

Periodontal diseases; Enflammatory and infectious diseases which are multifactorial, polymicrobiyal, poligenic, and resulting in destruction of tooth and implant supporting tissues, affected by various enviromental and local factors. The main factor of periodontal diseas is microbial dental plaque.

Standard periodontal therapy is focussed on eradication of micro-organisms by mechanical subgingival debridement. At this point the treatment of the disease based on mechanical removal of subgingival and supragingival biofilms from colonized teeth and root surfaces in order to arrest and control inflammatory processes. Since oral cavity has unique environment, periordontopathogens were found to colonize nearly all niches in the oral cavity. A translocation of these pathogens may occur rapidly and recently root planed deep pocket might be re colonized from the remaining untreated pockets or from other inraoral niches, before a less pathogen

The use of antibiotics in periodontal disease is based on the idea of the character of these infectious diseases.ic ecosystem can be established. The benefits of periodontal treatment on antibiotic use has been proven in periodontal literatüre. Especially in mixed infection of a single antibiotic that many bacteria responsible for all pathogens seems to be effective. Based on this view, the combined use of drugs has been raised.

Based on this hypothesis effect on the incidence of diarrhea in patients with periodontitis to the beginning of periodontal therapy combined with antibiotic use and clinical outcomes are being investigated.

50 systemically healthy patients with chronic periodontitis were included in the study. Initial periodontal therapy was planned to be finished in two days. All patients' treatment was started after recording initial clinical measurements (pocket depth, attachment loss, gingival recession, gingival index). The first day of the treatment Largopen 1000 mg tablets 2xq and Flagyl 500 mg tablets 3x1 were applied to the patients for 7 days. Bristol diarrhea index form also was given to all patients. The clinical measurements were recorded and were repeated at 4th. At the end of the 4 weeks, the clinical data were statistically analyzed.

The results of this study showed that treatment groups provided statistically significant improvement in periodontal health while there were no differences between groups. However, the delta value indicative of the difference between starting and week 12 data, no diarrhea in the group; in pocket depth and bleeding index according to the initial parameters it has been determined significantly greater reduction.

In our study; differences in baseline clinical parameters were detected between the two countries and these differences pocket depth, clinical attachment level, gingival recession, gingival bleeding index values between withdrawal and were statistically significant. This situation is due to more advanced chronic periodontitis patients participating in the study in Turkey. 12 weeks were just clinical attachment level and gingival differences between withdrawal parameters.

Key Words: Chronic periodontitis, periodontal therapy, infectious disease, antibiotics, diarrhea

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, çeşitli sistemik ve lokal faktörlerden etkilenen, diş ve implant çevre dokuların yıkımıyla sonuçlanan multifaktöriyel, polimikrobiyal, ve poligenik karakterli, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar olarak tanımlanabilir. Bazı periodontitis türleri kendiliğinden kısa zamanda konak tarafından engellenebilirken, bazı türleri uzun süre dokuları etkileyerek ileri kemik kaybına yol açabilecek doku yıkımına sebep olurlar¹. Kronik periodontitis (KP), yaygın görülen ve yavaş ilerleyen periodontal ligament ve alveolar kemiğin yıkımıyla karakterize, enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalıktır². KP gelişmesinde en önemli etken mikrobiyal dental plaktır (MDP). Bakteriyel plak yokluğunda, periodonsiyumu etkileyen sistemik hastalıklardan hiçbirinin periodontitisi başlatıcı etkisi yoktur.

KP tedavisi, hastanın ağız bakımı konusunda eğitilmesi ve mekanik periodontal tedaviyi kapsamaktadır. Mekanik tedavi, MDP ve MDP birikiminden oluşan diş taşlarının subgingival ve supragingival bölgelerden temizlenmesi ve etkilenen kök yüzeylerinin düzenlenmesini kapsar. Mekanik tedavi KP hastalarında altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, günümüzde periodontal hastalıklar ve spesifik patojenler hakkında bilgiler arttıkça mekanik tedaviyi destekleyici antimikrobiyal ve antiseptik ajanlar önem kazanmaya başlamıştır.

Mekanik tedavi sonrası derin ceplerde, tedavisi tamamlanmayan bölgelerde ya da diğer ağız içi bölgelerinde bulunan patojen bakterilerin tedavisi yapılan bölgelere göçü ve yeniden kolonizasyonu tartışılan bir konudur. Buna göre tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesinin 24 saat içerisinde ve iki seansta, beraberinde destekleyici olarak kombine antibiyotik kullanılarak daha iyi klinik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

Yapılan bu tez araştırmasında KP hastalarında; tüm ağız diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesiyle birlikte destekleyici olarak kombine antibiyotik kullanımının klinik parametreler ve diyare sıklığı üzerine etkisi araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar, çeşitli sistemik ve lokal faktörlerden etkilenen, diş ve implant çevre dokuların yıkımıyla sonuçlanan multifaktöriyel, polimikrobiyal, ve poligenik karakterli, enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklar olarak tanımlanabilir. Periodontal hastalıklarda ana etken diş yüzeyinde ya da diş etinin altında bulunan mikroorganizmalardan oluşan MDP' tır. MDP içinde bilinen yaklaşık 500 mikroorganizma tipinin kolonize olabilme özelliği vardır ve bir bireyde 150 tanesi ya da daha fazlası genellikle bulunabilmektedir³.

2.1. Plak Formasyonu

Ağız kavitesindeki sert ve yumuşak tüm yüzeyler pelikül adı verilen organik materyal ile kaplıdır. Diş yüzeyindeki pelikül tabakası, 180'den fazla peptidler, proteinler ve glikoproteinler (keratin, musin, prolinden zengin protein, fosfoprotein, histidinden zengin protein) gibi bakterilerin yapışma fonksiyonu gerçekleştirebileceği içeriğe sahiptir. Temizlenmiş mine yüzeyinde pelikül formasyonu 1 dakika içinde görülebilmektedir ve 2 saat içinde başlangıçtan farklı bir yapıya sahip olduğu bulunmuştur⁴.

Mikroorganizmalar diş yüzeyine direk olarak değil, pelikül formasyonu sayesinde tutunabilmektedir. Yüzeyin temizlenmesinden çok kısa bir zaman içinde pelikül formasyonu gerçekleşir ve bakteriler diş yüzeyine tutunmaya başladıkları görülür. Steril mine yüzeyinde bakteriler 3 dakika içinde gözlenebilmektedir. Bakteriler diş yüzeyine pelikül formasyonu sayesinde tutunduktan sonra bakteri yüzeylerinde ki adezyon molekülleri ve pelikül reseptörleriyle özel bağlar gelişerek bir kolonizasyon oluşur. Zayıf adezyon özelliği olan bu özel bağlarla tutunan bakteriler ilk kolonizasyonu oluşturduktan sonra, bu kolonizasyon başka bakterilerin bağlanmasını sağlayan yeni reseptörler oluştururlar ve bu olaya koadezyon denir⁴. Mikroorganizmalar arası koadezyon gelişimi mikrokoloniler ve hatta yerleşmiş biyofilm tabakasının oluşmasına olanak sağlar.

Biofilm tabakası bütün nemli yüzeylerde oluşan mikrobiyal bir yapıdır. Dental plak sürekli nemli ve sıvı bir ortam olan ağız ortamında oluşan biyofilm tabaksıdır. Dental plak kısmen sindirime uğramış gıda, tükürük, gingival oluk sıvısı ve bakteri ürünlerinden gelen organik ve inorganik materyallerden oluşmaktadır. Dental plağın mineralizasyonu sonucu dental kalkulus oluşmaktadır.

2.2. Kalkulus Formasyonu

Dental kalkulus mineralize yapısını çoğunlukla kalsiyum fosfat tuzlarından sağlayan, inorganik birleşenleri kemik, dentin ve sement dokusunayla benzerlik gösteren, yüzeyinde mineralize olmamış bakteri tabakası bulunan dental plaktır^{5,6}. Supragingival ve subgingival kalkulus olmak üzere ikiye gruba ayrılmaktadır. Supragingival kalkulusün temel mineralizasyon kaynağı tükürükken, subgingival kalkulusün kaynağı ise gingival oluk sıvısıdır. Dental plak tükürük ve gingival oluk sıvısından kalsiyum ve fosfat minerallerini abzorbe eder. Subgingival kalkulus mineralleri gingival oluk sıvısı haricinde kan ve plak ürünlerinden de kaynaklanır.⁷

2.3. Periodontal Mikroflora

Periodontal mikrofloranın iyi bilinmesi periodontal tedavinin başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Periodontal cep 500'den fazla bakteri çeşidi içermektedir³ ve bu bakteriler biofilm tabakasında organize olarak antimikrobiyal tedavilere, konak immun savunmasına ve fiziksel olarak uzaklaştırılmaya karşı korunurlar⁸.

Periodontal sağlıkta, hafif gingivitis vakalarında ve başarılı periodontal tedavilerden sonra Alfa-hemolitik streptokoklar ve aktinomices türleri gibi gram pozitif ve fakültatif anaerop bakteri türleri biofilm tabakasında çoğunluk olarak bulunurlar^{9,10,11}. Gram pozitif bakteriler düşük oranda periodontal patojenite özelliği bulundurlar, hatta daha patojenik türlerin kolonizasyonuna karşı koruma sağlarlar¹².

Periodontal yıkıma sebep olan bakteriler çoğunlukla gram negatif anaerobik bakteri grubuna aittir. Bununla birlikte gram pozitif bakteriler ve gram

negatif fakültatif rodlarda periodontal yıkıma sebep olabilirler. Periodontal yıkım miktarını periodontal bakteriler arası kommensal, antogonist ve kompleks simbiyotik ilişkiler etkilemektedir. Büyük periodontal patojenik türler gram negatif bakteriler (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Dialister invisus* / *pneumosintes*, *Prevotella intermedia*, *Treponemadenticola*, *Fusobacterium türleri*, *Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) ve moleküler tekniklerle bulunan fakat isimlendirilememiş diğer bakteri türleridir¹³.

2.4. Tüm Ağız Dezenfeksiyonu (TAD), Tüm Ağız Kök Yüzey Düzleştirilmesi (TAKYD), Aralıklı Kök Yüzey Düzleştirilmesi (AKYD)

Periodontal hastalıklar etiolojisinde ana etkenin mikrobiyal dental plağın olduğu ve konak immun cevabın da etkin olduğu periodontal dokuların enfeksiyonu ve enflamasyonu olarak tanımlanabilir¹⁴. Sadece mikrobiyal dental plakta var olan patojen mikroorganizmaların varlığı konakta periodontal hastalık başlatmak için yeterli değildir. Hastalık başlatmak için patojen mikroorganizmaların belirli bir sayıya ulaşabilmesi ve konak cevabına üstün gelmesi gerekmektedir^{15,16,17}. Periodontal hastalıkların patogeneğinde sistemik, çevresel, genetik gibi çeşitli faktörler de etkilidirler. Hatta periodontal olarak sağlıklı ya da tedavi edilmiş bir hastalarda da patojen mikroorganizmalar bulunabilirler. Bazı çalışmalarda, periodontal tedavi sonrası subgingival mikroflorada *P. gingivalis* ya da *A.actinomycetemcommitans* gibi patojen mikroorganizmalar bulunmuştur^{18,19,20}.

Diş yüzey temizliği (DYT) ve kök yüzey düzleştirilmesi (KYD), mekanik temizlik, periodontal hastalıkların tedavisinde kabul edilmiş bir yöntemdir²¹⁻²⁷. Standart mekanik temizlikle subgingival ve supragingival mikroflorada periodontal patojen oranları kolayca düşürebilmekte fakat bir zaman sonra yeniden çoğalmakta ve periodontal hastalık tekrardan gözlenebilmektedir. Subgingival mikrofloranın oluşmasında supragingival plağın etkisi dikkate alındığında tedavi sonrası supragingival plak kontrolü çok büyük önem taşımaktadır. Supragingival plak kontrolünün iyi yapılmadığı durumlarda patojen mikroorganizmalar yaklaşık 4-8 hafta içerisinde tedavi öncesi oranlarına ulaşabilmekte, plak kontrolünün iyi yapıldığı durumlarda 6 ay boyunca tedavi sonrası ulaşılan sağlıklı floranın

korunabildiği gözlenebilmektedir^{16,18,23,27,28}. Bu amaçla periodontal tedavisi yapılmış hastaların düzenli aralıklarla yapılan kontrollerinde patojen mikroorganizma oranları düşük tutmak amaçlanmaktadır. Aynı zamanda tedavi edilen bölgelerin, tedavi edilmeyen bölgelerden, periodontal ceplerden, mikroorganizmaların var olduğu diğer ağız içi bölgelerinden taşınan mikroorganizmalarla yeniden enfeksiyonu güncel olarak tartışılan ve araştırılan bir konudur^{29,30}.

Periodontal patojen mikroorganizmalar üzerinde yapılan çalışmalarda, çoğu periodontal patojen olan mikroorganizmaların ağız içerisinde birçok alanda kolonize olabildiği gösterilmiştir^{31,32,33}. *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* bakterilerinin neredeyse bütün ağız içerisindeki bölgelerde kolonize olabildiği gösterilmiştir^{34,35}. Ağız içerisinde mikroorganizma göçü az bir zaman içerisinde gerçekleşiyorsa tedavisi yapılan periodontal ceplerde ve bölgelerde sağlıklı bir mikroflora oluşmadan, enfekte bölgelerden ya da patojen mikroorganizmaları barındıran ağız içi başka bölgelerden gelen patojenlerin tekrar kolonizasyonu gerçekleşecektir. Bu hipotezin sonucunda periodontal tedavinin etkinliğini arttırmak için, tüm ağız kök yüzey düzleştirilmesi (24 saat içerisinde, 2 seans) kombine antimikrobiyal ajanların kullanılması ile standart aralıklı mekanik tedaviye (aralıklı kök yüzey düzleştirilmesi, bir yarım çene kök yüzey düzenlenmesinin haftalık aralıklarla yapılması) (AKYD) göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır (TAD, TAKYD).

2.5. Antibiyotikler

Periodontal hastalıklarda antibiyotik kullanılması düşüncesi bu hastalıkların enfeksiyöz karakterinden temel almaktadır³⁶.

1970'lerin sonu 1980'lerin başından itibaren bu görüşten hareketle periodontitis olgularında periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik kullanımı birçok çalışmada değerlendirilmiştir^{37,38}.

Çalışmalar mekanik tedavi ile birlikte toplam supragingival ve subgingival plak kütlelerinin azaltıldığı ortaya koymuştur. Fakat bazı patojenler doku içine invaze olabildiklerinden ve periodontal aletlerin derin ve kompleks ceplerde etkili olmaması sebebiyle kimi zaman mekanik tedavi yetersiz kalmaktadır³⁹.

Sonuçta yalnız mekanik tedavi ile birlikte *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsthia*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* gibi pek çok periodontopatojen tam olarak periodontal ortamdan uzaklaştırılamayabilir^{40,41,42}.

Özellikle inatçı ve tekrarlayan periodontitis, agresif periodontitis, akut periodontal durumlarda (nekrotizan ülseratif gingivitis ve periodontitis, periodontal abse) sistemik antibiyotik uygulamasının destekleyici bir etkinlik ortaya konduğu düşünülmektedir^{43,44}.

Anti- infektif tedavi periodontal terapinin temel yapı taşıdır. Periodontal tedavinin amacı; periodontal yıkımı yavaşlatarak ya da engelleyerek dentisyonun devamlılığını sağlamaktır⁴⁵.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte istenen başarı elde edilemezse, tedaviyi antibiyotik kullanımı ile desteklemek iyi bir alternatiftir. Sistemik antibiyotik kullanımı; immün sistemin patojen mikroorganizmaları baskılamasına yardımcı olmaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile birlikte ek olarak antibiyotik kullanımının klinik sonuçları olumlu yönde etkilediği literatürde gösterilmiştir⁴⁶.

Periodontal tedavide mekanik tedaviye ek olarak sistemik antibiyotik kullanılması periodontal ataçman kazancı sağlamaktadır. Periodontitis tedavisinde antibiyotiklerin akılcı kullanımı periodontal mikrobiota hakkında bilgi gerektirir. Periodontal cep 500' den fazla bakteri türü için barınak görevi görür.

Çoğu oral bakteri birçok antibiyotiğe duyarlı olsa da tüm periodontal patojenleri inhibe eden tek bir antibiyotik yoktur. Periodontal cep içerisindeki patojenlerin birden fazla antibiyotiğe duyarlı oluşu, her patojenin herhangi bir antibiyotiğe aynı oranda duyarlı olmayışı ve farklı hastaların farklı periodontopatojen türlerine sahip oluşları periodontal tedavide uygun antibiyotiğin seçiminde göz önünde bulundurulması gereken durumlardır³⁹.

Ayrıca son 15-20 yılda bilinçsiz antibiyotik kullanımına hastalarda ilaca karşı bağlı duyarlılık ve rezistans çok ciddi problemlerdir⁴⁷.

Uygun antibiyotiğin ve dozunun seçiminde, ilgili ajanın farmakolojik karakteristiği ön plana çıkmaktadır. Antibiyotik tedavisinin etkinliği, ilacın antibiyotik spektrumu, farmakokinetik karakteristiği, ilacın antimikrobiyal spektrumu ve farmakokinetik karakteristiği ile lokal çevresel faktörler

azaltılabilmektedir⁴⁸.

Bu faktörler:

- 1) İlacın dokulara bağlanması
- 2) İlacın hedef olmayan mikroorganizmalar tarafından tutulması, degrades edilmesi ve tüketilmesi sonucu patojenlerin korunması
- 3) Subgingival plak biyofilm yapısı sayesinde patojenlerin korunması
- 4) Konak savunmasının etkinliği
- 5) Periodontal dokularda, kök yüzeyinde ve ağız içinde diğer bölgelerde bulunan tedaviden etkilenmeyen patojenlerin varlığıdır.

Sistemik kombine antibiyotik kullanımıyla birlikte cerrahi olmayan periodontal tedavinin birlikte uygulanması; patojen mikroorganizmaları baskılamak ve sağlıklı biofilm tabakası elde etmek içindir.

Cep derinliği artmış, progresif ve aktif yıkımın olduğu spesifik mikrobiyal profili olan hastalar gibi özel klinik durumun gözlemlendiği hastalarda diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesiyle birlikte antibiyotik kullanımının kombine edilmesi klinik başarıyı olumlu etkilediği 2002 yılında Herrera ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir⁴⁹.

Faz 1 tedaviye destekliyi olarak antibiyotik kullanımında pek çok farklı antibiyotik grupları kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olanları; penisilinler (amoxicilin, cefuroximaxetil), tetrasiklinler (doxycycline, minocycline, tetracycline), makrolidler (azithromycin, flurithromycin, spiramycin, clindamycin), kinolon (moxifloxacin, ciprofloxacin), nitroimidazol (metronidazole, ornidazole)

Amoxicilin genellikle metronidazole ile birlikte combine olarak kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında da; kombine antibiyotik kullanımının (amoxicillin + metronidazole) klinik parametrelere etkisi araştırılmaktadır⁵⁰.

2.5.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler periodontal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Doğal olarak bazı streptomyces türleri tarafından veya

semisentetik olarak üretilen bir antibiyotik grubudur. Tetrasiklinler hem Gram (+) hem Gram (-) mikroorganizmalara etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir⁴⁷.

Tetrasiklinler periodontal cep sıvısında, serum nazaran 2-10 kat daha fazla düzeye ulaşmaktadır^{51,52}.

Ayrıca yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; GCF konsantrasyonlu tetrasiklinler (2-4 mg/ml) periodontal patojenlere daha etkilidir⁴⁷.

Tetrasiklinler agresif, refraktori, rekürent periodontitis tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak önerilmektedir^{53,54}.

Günümüzde tetrasiklinlerinin periodontal tedavide yaygın olarak kullanılmasında agresif periodontitisle ilişkili olan bakterilerin özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ı inhibe etmesi neden olmaktadır^{55,56}.

Ayrıca; lokalize agresif periodontitis olgularında alveolar kemik ve klinik ataçman kazancı sağladığı gösterilmiştir^{57,58,59}.

Periodontal hastalıkta öne çıkan kollajen yıkımının tetrasiklinlerin kollejanazı inhibe etmesiyle durdurulabileceği ileri sürülmüştür. Böylece tetrasiklinlerin kemik kaybını inhibe etmelerinin yanı sıra kemik rejenerasyonuna da yardım edebilecekleri belirtilmiştir^{60,61,62}.

Yapılan uzun dönem çalışmalarda; düşük doz tetrasiklin kullanımının (250mg/gün 2-7 gün) sondlamada kanamayı engellediği ancak derin ceplerin persiste kaldığı gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımı bırakıldığı zaman, flora bu bölgelerde karakteristik olup; Gr (-) rod'ların (*Fusobacterium nucleatum*) hakim olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden tetrasiklinlerin uzun dönem kullanımı rezistans gelişimi nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenle agresif periodontitis tedavisinde, tetrasiklinlere rezistans gelişmesi dolayısıyla yalnızca metronidazol ya da amoksisilin ile kombine metronidazol kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁷.

2.5.1.1. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler HCL 250 mg günde 4 kere kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında; gastrointestinal ağrı, fotosensivite hipersensivite, BUN değerlerinin artması ve baş ağrısı bunların dışında 12 yaşından küçük çocuklarda

kullanıldığında dişlerde renklenme gözlenmektedir⁴⁷.

2.5.1.2. Minosiklinler

Minosiklinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli hastalarda spiroketleri ve motil rodleri süprese ederek tedavide kök yüzey düzleştirmesi ve diş yüzey temizliği kadar etkili olduğu kullanımından sonra 3 ay süresince spiroketleri ve rodleri baskıladığı gözlenmiştir. Tedaviye ek olarak günde 200 mg/gün 1 hafta süresine verilmesini takiben tüm klinik parametreleri geliştirdiği, total bakteri miktarını azalttığı gösterilmiştir. Yan etkileri tetrasiklinle benzer olup; vertigo gelişimi tetrasiklinlerden daha fazladır⁴⁷.

2.5.1.3. Doksisiklin

Doksisiklin, minosiklinle eşit etkide ve aktivitededir. Doksisiklin günde 1 kez kullanılmaktadır bu da hastaların ilaç kullanım kooperasyonunu arttırmaktadır. Kullanımı günde 100 mg/gün olarak önerilmektedir, GIS'e zarar vermemek için günde 2 kez 50mg/gün önerilmektedir. Yan etkileri tetrasikline benzer olmasına rağmen tetrasiklin kategorizisinde fotosensitif etkisi en fazla olan gruptur⁴⁷.

2.6. Metronidazol

Metronidazoller nitroimidazol grubu antibiyotiklerdir. Anaerobik mikroorganizmalara bakterisidal etki gösterirler⁶².

Metronidazol, bakterilerin deoksiribonükleik asitine (DNA) zarar vererek etki ederler⁴⁷.

Metronidazol *A.actinomycetemcomitans* enfeksiyonlarında tercih edilen antibiyotik değildir. Ancak metronidazol diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanıldığında; *A.actinomycetemcomitans*'a karşı etkilidir. Metronidazol anaerob bakterilere etkili güçlü bir antibiyotik olduğundan; *P.intermedia* ve *P.gingivalis* gibi Gram (-) anaerobik rodler ve spiroketlere etkilidir.

Metronidazol özellikle NUG (nekrotizan ülseratif gingivitis) tedavisinde ilk seçenektir. NUG tedavisinde 5-7 gün, günde 2 kez 500 mg/gün 48-72 saat içinde enfeksiyon bulgularını, ortamdaki spiroketlere ve fusabakterilere etkili olduğu için ortadan kaldırdığı bildirilmiştir^{63,64,65}.

Metronidazol grubu antibiyotikler tedavide tek kullanılabilecekleri gibi kök yüzey düzeltilmesi ile ve cerrahi işlemle ya da diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilirler. Yapılan çalışmalarda periodontitis ve gingivitis tedavisinde metronidazolün etkinliği gösterilmiştir.

250 mg'lık tek doz metronidazol hem serum hem gingival oluk sıvısında yeterli miktara ulaşarak periodontal patojenlere etkinliği gösterilmiştir. Metronidazol sistemik olarak (750 ya da 1000 mg/gün) 2 hafta süresince uygulandığında anaerobik mikrofloranın gelişimini engelleyerek, periodontitisin klinik ve histopatolojik bulgularını olumlu etkilediği gösterilmiştir.

En sık kullanılan metronidazol rejimi, günde 3 kez 250 mg 7 gün boyunca uygulanmasıdır. Oral yoldan alındığında absorpsiyonu çok iyidir ve cep sıvısında yüksek konsantrasyonlara ulaşır^{66,67}.

Metronidazol detertraj ve kök yüzey düzeltmesine destek olarak kullanıldığında sadece mekanik temizliğe kıyasla cerrahi gereksinimi önemli derecede azaltmaktadır. Özellikle Gram (-) anaerobların neden olduğu derin ceplerde metronidazolün başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir^{68,69}.

Metronidazolün en temel yan etkileri arasında alkol ile etkileşmesi gelir. Alkol ile birlikte kullanıldığında hastalarda bulantı, kusma, kramp gibi semptomlara neden olur. Bu yüzden metronidazol terapisi verildiğinde alkol kullanımı tedavi süresince durdurulmalı ve tedavi bitimini takiben 1 hafta daha alkol alınmaması gerekir.

Metronidazol aynı zamanda warfarin metabolizmasını da inhibe eder. Antikoagülan tedavisi gören hastalardaki metronidazol protrombin zamanını arttırdığı için bu hastalarda metronidazol kullanımından kaçınılmalıdır.

Metronidazol lithium alan hastalarda önerilmemektedir. Lithium ile birlikte kullanıldığında ağızda metalik tat oluşmasına sebep olur, bu da hastanın tedaviye uyumunu etkiler.

2.6.1. Penisilinler

Penisilinler pek çok ciddi enfeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Penisilinler geniş spektrumlu bakteri duvarını inhibe ederek bakterisidal etki gösteren beta laktam grubu antibiyotiklerdir. Penisilinlerin en sık

gözlenen yan etkileri; hastaların %10'unda alerjik problemlere yol açma olasılığı ve bakteriyal rezistans gelişimidir⁴⁷.

2.6.1.1. Amoksisilin

Amoksisilin hem Gram(+) hem Gram(-) mikroorganizmalara etkili semisentetik penisilinlerdir. Ağız yoluyla alındığında emilimi iyidir. Akut enfeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Amoksisilin penisilinaz enzimine duyarlı olup, bakterilerce salınan beta laktamaz enzimi penisilin yapısını bozarak, penisilini etkisiz hale getirmektedir. Amoksisilinin bakteriler tarafından üretilen beta laktamaza duyarlı olması ve özellikle derin ceplerde *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forstys* gibi bakterilerin yaygın olarak beta laktamaz üretmeleri periodontal tedavide ek olarak amoksisilin kullanımını sınırlar⁷⁰.

2.6.1.2. Amoksisilin-Klavulanik Potasyum

Amoksisilinle birlikte klavulanik asit kombine edildiğinde beta laktamaz üreterek amoksisilini inhibe eden mikroorganizmalara etkilidir. Amoksisilinin klavulanik asit kombinasyonu (AUGMENTİN) lokalize agresif periodontitis ve refraktör periodontitis olguarında faydalı olduğu bildirilmiştir^{71,72}.

Bueno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir ki; Augmentinin diğer antibiyotiklere dirençli (tetrasiklinler, metronidazol, klindamisin) periodontal hastalık tedavisinde kemik kaybını durdurduğu gösterilmiştir.

2.7. Sefalosporin

Sefalosporinler penisilinler gibi bakterisid etki gösteren ve penisilinlerle benzer endikasyonlarda kullanılan antibiyotiklerdir. Dental enfeksiyonların tedavisinde genellikle tercih edilmezler. Yan etkileri arasında penisiline alerjisi olan hastalarda çapraz olarak sefalosporinlere de alerji gelişebilmektedir. En sık gözlenen yan etkiler; döküntü, ürtiker, ateş ve GIS rahatsızlığıdır⁴⁷.

2.8. Klindamisin

Klindamisinlerin anaerobik bakterilere etkili ve kemik dokuya yüksek afinitesi vardır. Klindamisin Gram (+) ve periodontal hastalıkla ilişkili Gram (-) 'lere etkili bakterisidal bir antibiyotiktir. Oral absorpsiyonu ve kemik dahil dokulara penetrasyonu yüksek konak immün sistemini stimüle edici etkiye sahiptir^{73,74}.

Klindamisin, tetrasiklinlere dirençli refraktör periodontitis olgularında başarılı bulunmuştur. Walker ve arkadaşları refraktör periodontitisin klindamisin ile olan tedavisinde 150 mg/gün 10 gün kullanımını önerilmiştir. Jongersen ve Slots ise 300 mg/gün 8 gün süresinde kullanımını önermektedir.

Klindamisin asit yapıda olduğu için antibiyotik kullanımına bağlı pseudomembranöz kolit oluşumundan sorumludur. Fakat; bu insidans sefotriksim ve ampicilin kullanımında daha yüksektir. Klindamisin dikkatli kullanılmalıdır, daha önceden kolit hikayesi olan hastalarda verilmemelidir. Kullanımı sırasında diyare yada kramp gelişen kolit olduğunu gösterebilir dolayısıyla klindamisin tedavisine son verilmelidir⁴⁷.

2.9. Siprofloksasin

Siprofloksasin kinolon türevi olan geniş spektrumlu ve bakterisidal antibiyotiklerdir. Gram (+) anaerobik ve fakültatif mikroorganizmalara etkilidir. Oral alınımından sonra cep sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunur⁷⁵.

En sık yan etkileri arasında mide bulantısı, baş ağrısı, ağızda metalik tat oluşumu ve karın ağrısı yer almaktadır. Kinolonlar, teofilin ve kafein metabolizmasını inhibe eder. Kinolonların aynı zamanda warfarin ve diğer koagülanların etkisini azalttığı gösterilmiştir⁴⁷.

2.10. Makrolidler

Makrolid grubu antibiyotikler; mikroorganizmaların 50S ribozomal subünitlerine bağlanarak bakterilerin protein sentezini inhibe ederler. Makrolidler, ilacın konsantrasyonuna ve mikroorganizmaya bağlı olarak bakterisidal veya bakteriostatik etki gösterebilir. Periodontal terapide kullanılan makrolidler; eritromisin, spiramisin ve azitromisindir.

Eritromisin; periodontal patojenlere karşı etkili değildir dolayısıyla periodontal tedaviye ek olarak önerilmez.

Spiramisin; gram pozitif mikroorganizmalara etkilidir ve tükürükte yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır. Kanada ve Avrupa'da periodontal tedaviye destekleyici olarak kullanılmaktadır fakat ABD'de önerilmemektedir. Spiramisin ataşman kazancında minimal etkilidir.

Azitromisin anaerob bakterilere ve gram negatif basillere etkilidir. 3 gün süre ile günde 500 mg oral olarak alındığında birçok dokuda yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Azitromisinin fibroblasta penetrasyonu ekstraselüler matrikse göre 100-200 kez daha fazladır. Azitromisinin periodontal tedavide destekleyici olarak kullanımını kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁴⁷.

2.11. Kombine Antibiyotik Kullanımları

Mikst enfeksiyonlarda pek çok bakteri sorumlu olduğu için tek bir antibiyotığın tüm patojenlere etkili olmadığı görülmektedir. Mekanik tedaviye ek olarak tek bir antibiyotikle yapılan monoterapi subgingival mikrobiyanın kompozisyonun değiştirebilmektedir fakat periodontal mikroorganizmalar elimine edilemez. Subgingival *A. Actinomycescomitans*'ı elimine edebilmek için metronidazol-amoksisilin kombinasyonu önerilmektedir. Bu görüşten yola çıkarak kombine antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir⁷⁶.

Kombine antibiyotik kullanımında ilaçların antagonistik ve sinerjistik etkilerine dikkat edilmelidir, ilaç seçimi buna göre yapılmalıdır. Kombine olarak metronidazol-amoksisilin kullanılabilir³.

Son yıllarda klinisyenler ve klinik araştırmalar arasında metronidazol-amoksisilin kombinasyonu en yaygın tedavi modelidir. Kombine antibiyotik *A. actinomycescomitans*'ın etken olduğu periodontitis tedavisinde mekanik tedaviye ek olarak kullanılan ilk seçenektir^{77,78,79,80,81,82}.

Kombine antibiyotik kullanımı sonucu en sık gözlenen yan etkiler arasında diyare, kusma, karın ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar gösterilmiştir⁴⁷.

2.12. Antibiyotik Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler

Antibiyotik kullanımına bağlı bakteriyel rezistans gelişimi, hastaların antibiyotik kullanımına bağlı tedaviye gösterilen uyum tüm antibiyotiklerin yan etkiler arasındadır^{83,84}.

Bunların dışında antibiyotik kullanımına bağlı gelişen en sık yan etkiler arasında antibiyotik kullanımına bağlı alerjik reaksiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve diyare gelişimi gözlemlenmiştir⁴⁷. Bu yan etkiler çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum, kişiler arasındaki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Antibiyotik kullanımı sonucu rezistans gelişimi tüm dünyada önemli bir medikal, ekonomik ve toplumsal sağlık problemidir. Ancak direnç gelişimi tüm dünyada eşit olarak dağılmamaktadır. Baquero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Akdeniz ülkelerinde, orta ve kuzey Avrupa ülkelerine göre daha fazla direnç gelişimi gösterilmiştir⁸⁵.

Winkehoff ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; İspanya ve Hollanda'da kronik periodontitis hastalarında yapılan çalışmada subgingival mikroflorada penisilin, amoksisilin, metronidazol, klindamisin ve tetrasiklinlere karşı direnç gelişiminin daha fazla olduğu gösterilmiştir⁸⁵.

2.13. Antibiyotik Kullanımına Bağlı Diyare Gelişimi

Antibiyotik ile ilişkili diyare, antibiyotik terapisinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Antibiyotik kullanan hastaların yaklaşık %5-%25' inde gözlenir^{86,87,88}.

Antibiyotik kullanımı normal intestinal floranın ekolojik dengesinin bozulması ile fermantasyon prosesinin değişmesi sonucu diyare gelişmektedir⁹⁰.

Antibiyotik kullanımının en önemli sonuçlarından biri vücudumuzda enerji kaynağı olarak kullanılan karbonhidratların sindirimini azaltmasıdır. Bunun sonucunda; anaerobik flora tarafından normal olarak üretilen laktik asit ve kısa zincir yağ asitleri (asetat, bütirat, propionat) artmaktadır^{87,88}. Bu artış; intestinal mukozanın fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Çoğu antibiyotik karbonhidrat mekanizmasını etkilemektedir. Karbonhidrat mekanizmasının azalması veya baskılanması kısa zincir yağ asitlerinin, su ve elektrolitlerin absorpsiyonun azalması sonucu osmotik diyare ile sonuçlanmaktadır.

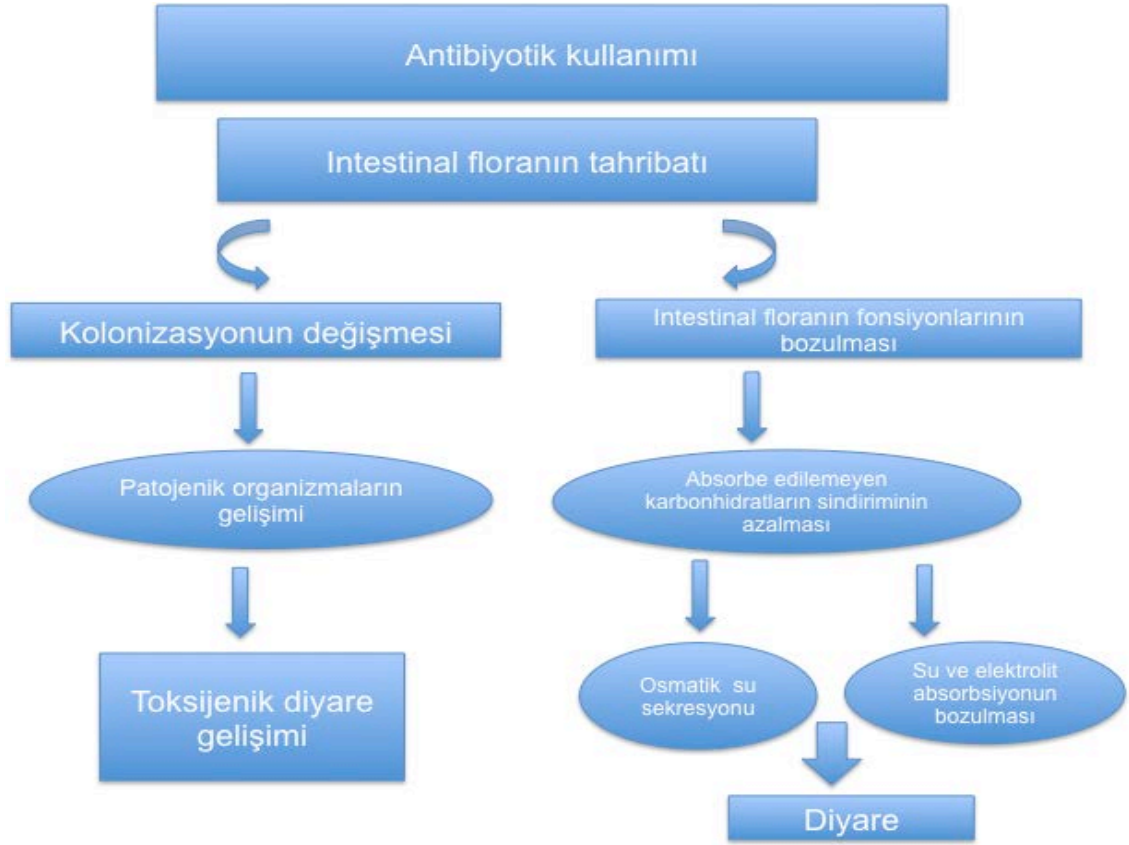
Antibiyotik kullanımına bağlı diyare gelişimi genellikle antibiyotik kullanımının erken döneminde gözlenmektedir (%62 vakada), daha az sıklıkla ise antibiyotik kullanımından 2-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır⁹¹.

Hemen hemen tüm antibiyotikler (vankomisin ve aminoglikozidlerin haricindeki) antibiyotik ile ilişkili diyare gelişiminden sorumludur. Özellikle normal bağırsak florasını oluşturan anaerobik mikroorganizmalar, intestinal bağırsak lümeninde yeterli konsantrasyona ulaşan antibiyotiklerce inhibe edince diyare gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Antibiyotik bağımlı diyare gelişimine en sık neden olan antibiyotikler; aminopenisilinler (ampisilin/amoksisilin), amoksisilin ile kombine klavulonik asit, sefalosporinler ve klindamisindir^{88,90,92}.

Antibiyotik ile ilişkili diyare gelişiminde 2 ana predispozan faktör öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki; seçilen antibiyotiğin cinsi, ikincisi ise hastaya bağlı faktörlerdir⁹¹.

İnsan intestinal florasında 10^{11} bakteri ve 400'den fazla farklı bakteri türü bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar intestinal mukoza ile birlikte stabil bir ekosistem oluşturmaktadır. Herhangi bir antibiyotik kullanımı intestinal floranın normal dengesini değiştirerek, *Clostridium difficile* gibi potansiyel patojenik mikroorganizmaların gelişimini arttırabilir. Antibiyotik ile ilişkili diyare gelişiminde intestinal floradaki yararlı mikroorganizmaların sayılarını arttırıp, patojen mikroorganizmaları azaltarak bu durumun gelişmesi önlenabilir. Yararlı mikroorganizmalar, probiyotik veya biyoteropatik ajan kullanımı ile arttırılmaktadır⁹¹.

Yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımı sonucu diyare gelişen hastalarda diyare gelişimi sonucunda antibiyotiğin etkinliğinden daha az biyoyararlanım gösterilmiştir⁹².



Şekil 2.1. Antibiyotik kullanımına bağlı diyare gelişimi

Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda; çalışmamızda kronik periodontitis hastalarında kök yüzey düzleştirilmesi ve diş yüzey temizliğiyle birlikte kombine antibiyotik kullanımında diyare sıklığının belirlenmesi ve diyare olan hastalardaki klinik bulguların diyare olmayanlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Yapılan çalışmamızda ilaç kullanımı olduğu için hem Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu hem de Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

3.1. Hastalar

Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine Eylül 2013 ve Eylül 2014 tarihleri arasında başvuran, 50 kronik periodontitis teşhisi konulan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, medikal ve dental durumları her birey için kayıt edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için gerekli Etik Kurul tarafından kabul edilmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alınmıştır. Aynı protokol ile Belçika KULeuvene Üniversitesi'nde aynı çalışma bu protokol dahilinde gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ✓ Sistemik Olarak Sağlıklı
- ✓ 18 yaşından büyük kadın veya erkek bireyler
- ✓ Kronik periodontitis teşhisi konmuş, her yarım çenede en az 5 dişi olmak üzere tüm ağızda 24 dişi ya da daha fazlası bulunan ve mevcut dişlerin en az %50'sinde en az 5 mm ataçman kaybı olan hastalar
- ✓ Çalışmanın bütün şartlarını okuyabilen, anlayan ve kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Sistemik hastalığı bulunan, diyabet, romatoid artrit, karaciğer ve böbrek sorunu olan, akciğer problemi olan, nörolojik hastalıkları olan, immun sistemi baskılanmış olan, kalp kapakçığı protezi bulunan, tükürük miktarını etkileyecek ilaç kullanan, periodontal dokuları etkileyen ilaç kullanan (fenitoin, siklosporin, nifedipin, kronik NSAİ kullanımı) hastalar

- ✓ Hamile ve emziren hastalar
- ✓ Alkol veya madde bağımlılığı olan hastalar
- ✓ Çok fazla diş çürüğü olan, dental protez kullanan ve ortodontik tedavi gören hastalar
- ✓ Çalışmadan 6 ay öncesine kadar antibiyotik kullanmış ya da dental işlemler öncesi antibiyotik kullanması gereken hastalar
- ✓ Akut oral lezyonu bulunan veya nekrotizan ülseratif gingivitis olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.
- ✓ Sigara kullanan hastalar
- ✓ Diş eksikliğini gidermek için uzun dental protez kullanan yada ortodontik tedavi gören hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastaların ilk seanslarında başlangıç klinik parametreleri, cep derinliği (CD), gingival çekilme (GÇ), klinik ataçman seviyesi (KAS), kanama indeksi (Kİ), her diş için 6 bölgeden kayıt edilmiştir.

Bütün parametreler North Carolina periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) kullanılarak ölçülmüştür.

Ölçülen klinik parametreler;

3.2.1. Cep Derinliği (CD)

Periodontal cep tabanı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafenin ölçüm değeridir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür.

3.2.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Mine-sement birleşimi ile cep tabanı arasındaki mesafedir. Her diş için 6 bölgeden ölçülmüştür.

3.2.3. Gingival Çekilme (GÇ)

Mine-sement birleşimi ile serbest diş eti kenarı arasında ki mesafe ölçümüdür.

3.1.5 Gingival İndeks (Gİ)

(L e ve Silness 1963) Di etlerinin enflamasyonunun şiddeti gösteren indekstir. 0-3 arası skorlarla değerlendirilmiştir.

-0: Sağlıklı gingiva

-1:Hafif enflamasyon ve  dem. Sondalamada kanama görülmez.

-2:Orta şiddette enflamasyon ve  dem. Sondalamada kanama görülür.

-3:şiddetli enflamasyon,  dem ve spontan kanama görülür.

Yazılı onamı alınan tüm bireylere (n:50), di  yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi d zle tirilmesi işlemleri birbirini takip eden 2 gün içerisinde kretuarlar (Aesculap), gracey küretler (Aesculap) ve ultrasonik kazıyıcılar (NSK Varios 750) kullanılarak yapılmıştır beraberinde metronidazol 500 mg tab (3x2) ve amoksisilin 1000 mg tab. (2x1) türevi antibiyotik 1 hafta süresince reçete edilmiştir. Hastaların 2 haftalık süre boyunca diyare sıklığını ve şiddetini ölçen anketi doldurmaları istenmiştir. Hastalar tedaviden sonraki baslangı ta ve 12. Haftada aynı parametrelerle değerlendirmelere tabi tutulmuşlardır. Veriler toplandıktan sonra antibiyotiğe ba lı diyare sıklığı ve 12. Haftanın sonundaki iyileşme oranı değerlendirilmiştir.

Tedavinin ilk gününde 1. ve 4. bölgenin, ikinci gününde ise 2. ve 3. bölgenin tedavisi yapılmıştır. Hastalara hijyen motivasyonu verilmiştir.

Tedavinin 1. Gününde 1. Ve 4. bölgelerin tedavisi ile birlikte Metronidazol 500 mg tab (3x2) (FLAGYL) ve Amoksisilin 1000 mg tab. (2x1) (LARGOPEN) türevi antibiyotik hastaya reçete edilmiştir ve hastaya diyare sıklığı ve şiddetini ölçümleyen anket verilmiştir ve hastanın 14 gün boyunca bu formu doldurması istenmiştir. Hastalar Bristol indeksine göre değerlendirilmiştir. Eğer hastalar günde 3 kereden fazla dışkılama yapmışsa, dışkı tipi tip 5 ise ve en az 2 gün devam etmi se antibiyotik ile ilişkili diyare teşhisi konulmuştur. Tedavinin 7. gününde hastaların kliniğe tekrar gelmesi istenmiş reçete edilen antibiyotikleri düzenli kullanıp kullanmadığı sorgulanmıştır, antibiyotiklerini düzenli kullanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tedavinin 14.gününde hastalar kliniğe tekrar çağırılmış ve diyare sıklığı ve şiddetini değerlendiren anket formu incelenmiştir.

Tedavinin 12. haftasında final kontrol randevusu hastalara verilmiştir. Bu randevularda her diş için 6 bölgeden, gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), cep derinliği (CD), gingival çekilme (GÇ), klinik ataçman seviyesi (KAS), kanama indeksi (Kİ) tekrardan ölçülmüştür.

3.3. Çalışma Ürünlerinin İçeriği

LARGOPEN BİD 1000 mg tab.; Her bir film tablet, 1000 mg amoksisilin trihidrat.

FLAGYL 500 mg tab.; Her bir film tablet 500 mg metronidazol ,boyar madde; Titanyum dioksit.

Çizelge 3.1. Bristol diyare indeks formu

Diyare Sıklığı ve Şiddeti Anket Formu

İsim, soyisim: Kilo: kg Yaş: Tarih:/...../.....

Teşhis: - Agresif / Kronik
- Localize / Generalize

Antibiyotik: ☐ Amoxiciline 500 mg + Metronidazole 500 mg, 7 gün, günde 3
☐ Azitromycine 500 mg, 3 gün, günde 1
☐ diğ er:

Hekim: Antibiyotik başlama tarihi:/...../.....

Patient identification sticker



Dişkinin tipi: En uygun olanı işaretleyiniz	GÜN 1/...../.....	GÜN 2/...../.....	GÜN 3/...../.....	GÜN 4/...../.....	GÜN 5/...../.....	GÜN 6/...../.....	GÜN 7/...../.....	GÜN 8/...../.....	GÜN 9/...../.....	GÜN 10/...../.....	GÜN 11/...../.....	GÜN 12/...../.....	GÜN 13/...../.....	GÜN 14/...../.....
Type 1  - ayrı ayrı katı tane şeklinde (fındığa - zor çıkışlı														
Type 2  - sosis şeklinde, yumuşak														
Type 3  - sosis şeklinde ancak üzerinde çatlaklar var														
Type 4  - sosis veya yılan şeklinde ancak çok yumuşak														
Type 5  - Yumuşak küçük keskin kenarlı parçacıklar														
Type 6  - çok yumuşak lapa şeklinde														
Type 7  - sulu, hiç katılık yok, tamamen sıvı														
Günlük dışkı sayısı: numara giriniz														
Son antibiyotik kullanma tarihi														

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değeriendirilmesinde IBM SPSS 19.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değeriendirmeler yapılırken verilerin normalliği kontrol edilmiş dağılıma göre uygun testler kullanılmıştır. Verilere dönüşüm uygulanması gereken durumlar olmuş ve logaritmik transformasyon yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda değişken değeriendirilirken bağımlılık göz önünde bulundurularak bağımlı ve bağımsız t-testi, Mann-whitney veya Wilcoxon sıra işaret testi kullanılmıştır. Verilerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı ölçütler kullanılmış bazı değişkenlerin frekans ve yüzdeleri belirtilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri Çizelge 4.1.'de gösterilmektedir. Gruplar arasında demografik farklılık görülmemiştir ve bütün hastalar çalışmayı tamamlamıştır.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik bilgileri

	Diyare yok	Diyare
Hasta sayısı	50	12
Erkek hastalar	28	8
Sigara	0	0
Yaş ortalama	50 +/-11	47+/-10

4.2. Klinik Veriler

4.2.1. Diyare Sıklığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların diyare sıklığı çizelge 4.2' de gösterilmektedir. Belçika'da çalışmaya dahil edilen hastaların n (10) %50'sinde antibiyotik ile ilişkili diyare gözlemlenirken; Türkiye'de dahil edilen 50 hastanın %8'inde diyare gözlemlenmiştir. Belçika'daki hastaların çoğunda antibiyotik kullanımına bağlı şiddetli diyare gelişmesi dolayısıyla Belçika'da hasta alımı durdurulmuştur.

Çizelge 4.2. Hastaların diyare sıklığı

		ÜLKE			
		BELÇİKA		TÜRKİYE	
		n	%	n	%
Diyare	Diyare yok	5	50,0	46	92,0
	Diyare	5	50,0	4	8,0

4.2.2. Her İki Ülke Hastalarının Birarada Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların klinik parametreleri çizelge 4.3'de gösterilmektedir. Tüm klinik parametrelerde hem diyare gözlenen grupta hem de gözlenmeyen grupta, başlangıç parametrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.0001$) iyileşme kaydedilmiştir ve iki grup arasında grup farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ancak başlangıç ve 12. hafta verileri arasındaki farkı gösteren delta değerlerinde, diyare olmayan grupta; başlangıç parametrelerine göre CD ve KI'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir.

Çizelge 4.3. Her 2 ülke hastalarının birlikte değerlendirildiği klinik parametreler

	DİYARE YOK					DİYARE					P
	Ort.	SD	Orta	Min.	Max.	Ort.	S D	Orta	Min	Max	
CD0	4,3	1,1	4,4	2,1	6,7	4,0	,7	4,1	3,1	5,1	0,396
CD12	2,9	,7	3,0	1,7	4,4	3,0	,6	3,1	1,8	3,9	0,796
CD_delta	1,3	,7	1,1	,2	2,9	1,0	,6	,9	,3	2,1	0,046*
KAS0	5,5	1,5	5,3	3,0	9,0	4,5	,9	4,3	3,2	5,9	0,061
KAS12	4,3	1,2	4,2	2,3	8,6	3,7	,7	3,7	2,8	4,7	0,144
KAS_delta	1,2	,6	1,1	,0	2,6	,9	,5	,7	,2	1,8	0,118
GR0	1,2	1,0	,9	,0	4,9	,5	,5	,5	,1	1,4	0,061
GR12	1,4	1,0	1,1	,0	5,1	,7	,5	,7	,1	1,6	0,069
GR_delta	-,1	,3	-,1	-,8	1,4	-,2	,2	-,2	-,5	,0	0,796
GI0	,9	,2	1,0	,2	1,0	,8	,2	,9	,5	1,0	0,084
GI12	,2	,1	,2	,0	,6	,2	,1	,3	,2	,3	0,320
KI_delta	,7	,2	,7	,1	1,0	,6	,2	,6	,3	,7	0,011*

4.2.3. Her 2 Ülke Hastalarının Birlikte Değerlendirildiği 12. Hafta Cerrahi Tedavi İhtiyacı:

5mm'den derin cepler cerrahi gerektiren bölgeler olarak değerlendirildiğinde 12. Hafta sonunda diyare olan hastaların %92'sinde 3'ten fazla bölgeye cerrahi periodontal tedavi gerekirken, diyare olmayanlarda bu oran %60 olarak bulunmuştur. Bu durum antibiyotik kullanımı ile birlikte diyare gelişmesi sonucu antibiyotiğin biyoyararlanımında azalma olmasından kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4.4. Her 2 ülke hastalarının birlikte değerlendirildiği 12. Hafta cerrahi tedavi ihtiyacı

	12. Hafta Cerrahi Tedavi İhtiyacı	
	Diyare yok	Diyare var
0	5 (10%)	0 (0%)
1-2 bölge	15 (30%)	1 (8%)
≥ 3 bölge	30 (60%)	11 (92%)

4.2.4. Ülkeler Arası Farklılıklar

Çalışmamızda; iki ülke arasındaki başlangıç klinik parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir ve bu farklılık cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival çekilmede ve sondlamada kanama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,042$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) Bu durum Türkiye’de çalışmaya dahil edilen hastaların daha ileri kronik periodontitis olduğunu göstermektedir. 12 hafta sonuçları analiz edildiğinde ise sadece klinik ataçman seviyesi ve gingival çekilme parametreleri arasında farklılıklar bulunmuştur ($p=0,000$, $p=0,000$)

Çizelge 4.5. Ülkeler arası parametrelerdeki farklılıklar

	ÜLKE										p
	Belçika					Türkiye					
	Ort.	SD	Orta	Min.	Max.	Ort.	SD	Orta	Min.	Max.	
CD0	3,8	,8	3,5	2,9	5,1	4,3	1,0	4,5	2,1	6,7	0,042*
CD12	2,8	,3	2,8	2,2	3,2	3,0	,7	3,1	1,7	4,4	0,190
CD_delta	1,0	,7	,9	,2	2,1	1,4	,7	1,2	,4	2,9	0,159
KAS0	3,9	,9	3,5	3,0	5,9	5,6	1,3	5,5	3,1	9,0	0,000*
KAS12	3,1	,5	2,9	2,3	4,0	4,4	1,1	4,2	2,3	8,6	0,000*
KAS_delta	,8	,5	,8	,0	1,8	1,2	,6	1,1	,3	2,6	0,071
GR0	,1	,2	,1	,0	,7	1,3	1,0	1,0	,0	4,9	0,000*
GR12	,3	,3	,2	,0	1,0	1,4	1,0	1,2	,1	5,1	0,000*
GR_delta	-,2	,2	-,1	-,6	,0	-,1	,3	-,1	-,8	1,4	0,388
KI0	,6	,3	,6	,2	1,0	1,0	,1	1,0	,8	1,0	0,000*
KI12	,2	,1	,2	,1	,3	,2	,1	,2	,0	,6	0,377
KI_delta	,4	,3	,3	,1	,8	,7	,1	,7	,4	1,0	0,000

4.2.5. Ülke Bazında Diyare Olan ve Olmayan Hastalarda Cep Derinliği

Ülkelerin kendi içlerinde diyare olan ve olmayan hastalar birbirleriyle karşılaştırıldığında, cep derinliklerindeki azalmada istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Çizelge 4.6. Ülke bazında diyare olan ve olmayan hastalarda cep derinliği

Ülke	CD0	CD12	CD-delta
Belçika D (-)	3,57	2,58	0,99
Türkiye D (-)	4,37	2,98	1,39
Belçika D (+)	3,99	2,97	1,02
Türkiye (+)	4,10	3,05	1,05

5. TARTIŞMA

Yapılan tez çalışması klinik parametrelerin ve hastaların antibiyotik kullanımı sonucu diyare sıklığını inceleyen anketin değerlendirmelerinin yapıldığı, tedavi sonrası 3 aylık süreci kapsayan bir çalışmadır. Amacı; KP tedavisinde, Faz 1 tedavi ile birlikte kombine antibiyotik kullanımının klinik parametrelere etkisini incelemek ve antibiyotik kullanımının hastalar üzerinde diyare oluşumu üzerine etkisini araştırmaktır.

Periodontal hastalıkların kontrolü ve tedavisi subgingival ve supragingival MDP' in uzaklaştırılmasıyla sağlanır. KP' in tedavisinde, hastanın ağız bakımı konusunda eğitilmesi ve mekanik periodontal tedavi ile, hastaya özgü olarak planlanan randevu sistemi dahilinde, MDP ve MDP birikiminden oluşan diş taşlarının el aletleri ve ultrasonik aletler yardımıyla, subgingival ve supragingival bölgelerden temizlenmesi ve etkilenen kök yüzeylerinin düzenlenmesini kapsar. Mekanik periodontal tedavi genellikle periodontal hastalıkların tedavisinin ilk basamağıdır ve 1960, 1970'lerde yapılan çalışmalar mekanik tedavinin periodontal hastalık tedavisi üzerine etkinliğini ortaya koymuştur⁹³⁻⁹⁷. Mekanik tedavi ile ilgili sonraki yıllarda daha kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar artık periodontal hastalıkların tedavisi ile ilgili geleneksel çalışmalar olarak kabul edilmiş ve mekanik tedavi altın standart olarak literatüre geçmiştir⁹⁸⁻¹⁰⁶. Mekanik tedaviyle ilgili yapılan çalışmalarda klinik veriler olarak genellikle CD, KAS, Gİ, Pİ skorları değerlendirilmiştir.

Mekanik tedavi sonrası MDP içinde bulunan total mikrobiyal sayı, tedavi öncesinin %0.1'ine kadar azalabilmektedir^{107,108}. Ancak mekanik tedavi sonrası azaltılan MDP belli bir süre sonra tekrar oluşmakta ve eski yapısına tekrar kavuşmaktadır. Sadece 1 hafta sonra periodontal ceplerdeki total mikrobiyal sayı eski haline dönebilmektedir fakat patojenitesi daha az bir flora oluşmaktadır^{109,110}. Oluşan bu florada ki bakterilerin kaynağı hala bir tartışma konusudur. Periodontal ceplerde, cep epitelinde, bağlantı epitelinde ya da dentin kanallarında geriye kalan bakterilerin çoğalması düşünülen ana etkindir¹¹¹. Düşünülen bir başka etken de tedavi edilmiş bölgelere, tedavisi tam yapılamamış bölgelerden ya da

ağzın diğer bölgelerinden göç eden bakterilerin gelip çoğalmasındır. Bazı araştırmacılar implantlarla yapılan araştırmalarda implant yapımından sonra, çok kısa bir süre içerisinde periodontal patojenleri implant çevresinde oluşan florada gözlemlemişlerdir^{112,113}.

Bu tez çalışmada da antibiyotik kullanımı ile birlikte faz 1 tedavinin klinik parametrelere ve diyare sıklığına etkisi araştırılmaktadır. Antibiyotik kullanımı sonucu gözlenen en sık yan etkilerden biri diyare ve rezistans gelişimidir^{47,85}.

Goossens ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gelişimi bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Antibiyotiklere direnç gelişimi ve yaygın kullanımı kuzey Avrupa'da azken, bu oran orta ve güney Avrupa'da artmaktadır. 32 ülkenin dahil edildiği çalışmada; 15 Avrupa ülkesi, Türkiye, Romanya, Bulgaristan, Hırvatistan, İzlanda, Norveç, Rusya ve İsviçre bulunmaktadır. 1997-2002 yılları arasında ayaktan tedavi gören hastalarda; penisilin kullanımının en çok olduğu ülke Fransa iken en az Hollanda olarak bulunmuştur. Sefalosporin kullanımı en çok Yunanistan'da iken en az Danimarka'dadır. Gene Fransa ve İtalya'da 3. Kuşak sefalosporin kullanımı çok yaygındır. Linkozamid, makrolid ve streptomisin tüketimi en çok Yunanistan'dadır. Yapılan bu çalışmada; Avrupa'da ayaktan tedavi gören hastalarda antibiyotik kullanım sıklığı ve rezistans gelişiminde belirgin bir farklılık gösterilmiştir. Mevsimsel dalgalanmalar; güney Avrupa ülkelerinde daha fazlayken kuzey Avrupa ülkelerinde mevsimsel olarak antibiyotik kullanımındaki değişkenlik %25'i geçmemektedir¹¹⁴.

Feres ve arkadaşlarını yaptığı sistematik derlemede antibiyotik kullanılacak hastalarda esas dikkate alınması gereken soruları belirlemiş ve çalışmaları bu soruları açıklayarak sınıflandırmışlardır;

- i. Hangi ilaç kullanılmalıdır?
- ii. Hangi hastalarda kullanılmalıdır?
- iii. Hangi protokol en iyisidir? (doz ve süre)
- iv. Mekanik tedavi ile birlikte mi yoksa sonrasında mı kullanılmalıdır?¹¹⁵

i) Hangi ilaç kullanılmalıdır?

Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotik seçimi periodontal enfeksiyondaki bakterilerin etiyolojisine dayanır^{116,117,118,119,120,121}

Metronidazol, tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin), penisilin (amoksisilin), azitromisin, klindamisin, klaritromisin, fluorokinolon (siprofloksazin, ofloksazin) gibi antibiyotiklerin periodontal hastalıkların tedavisindeki etkinliği klinik ve mikrobiyolojik olarak test edilmiştir¹²²⁻¹²⁷.

Bu antibiyotiklerden biri olan dar spektrumlu metronidazol, anaerobik bakteriyal enfeksiyonlarda 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.¹²⁸ Periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılan antibiyotikler arasında en çok araştırılan gruplardan biridir ve periodontopatojen olarak kabul edilen anaerob bakteriler ve protozoalar üzerinde seçici etkisinden dolayı tercih edilmektedir. Özellikle KP tedavisinde mekanik temizliğe yardımcı olarak kullanılması ile tedaviyi pozitif yönde etkilediği belirtilmiştir^{129,130,131}. Tek başına kullanılabildiği gibi diğer antibiyotiklerle kombine olarak da periodontopatojenler üzerinde kullanılabilir¹³¹. Bu nedenle birçok çalışmada kısa dönemde sistemik metronidazol kullanımı ve anaerob bakteriler üzerindeki etkisi incelenmiştir¹³²⁻¹⁴¹.

Matarazzo ve arkadaşlarının, yaş ortalaması 41±7.1 olan 143 kronik periodontitisli hasta üzerinde yaptıkları 3 aylık takibi olan çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmıştır. 1.grupta placebo + diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesi, 2.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesiyle birlikte günde 3 kez 400 mg metronidazol 14 gün boyunca, 3. grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile birlikte günde 3 kez 400 mg metronidazol ve 500 mg amoksisilin 14 gün boyunca verilmiştir. Hastalar antibiyotik kullanmaya diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine başlanılan ilk seans sonunda başlamışlardır. Metronidazol ve amoksisilin kullanılan hastalarda; ortalama cep derinliğinde azalma (1.0 mm) ve klinik ataçman kazancı (0.9 mm) iken yalnızca metronidazol kullanılan hastalarda ortalama cep derinliğinde azalma (0.8 mm) ve klinik ataçman kazancı (0.6 mm), kontrol grubundaysa; ortalama cep derinliğinde azalma (0.6 mm) ve klinik ataçman kazancı 0.5 mm'dir¹⁴².

Ribeiro ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir randomize çalışmada ise 30-66 yaşları arasındaki 25 kronik periodontitisli hasta üzerinde yaptıkları 6 aylık

takibi olan çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmıştır 1.grupta placebo+ diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesi, 2.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey ile birlikte günde 3 kez 250 mg metronidazol ve 375 mg amoksisilin 14 gün boyunca verilmiştir. Hastalar antibiyotik kullanmaya diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine başlanılan ilk seans sonunda başlamışlardır. Başlangıç sondlama derinliği > 7mm olan bölgelerde 2 grup arasında sondlama derinliğinde birbirine göre fark bulunamamıştır. (metronidazol + amoksisilin ,3.9±0.9 mm;kontrol grubu 3.4±0.7 mm) fakat yapılan çalışmada 6 ay sonunda >2mm'den fazla klinik ataçman kazancının ortama yüzdesi test grubunda ,kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir¹⁴³. (metronidazol + amoksisilin %58.0,kontrol grubu %43.5)

Silva ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada yaş ortalaması 45.5±9 .6 olan 51 kronik periodontitisli hasta üzerinde yaptıkları 3 aylık takibi olan çalışmada,hastalar 3 gruba ayrılmıştır 1.grupta placebo+ diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesi, 2.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesi ile birlikte günde 3 kez 400 mg metronidazol 14 gün boyunca , 3.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey ile birlikte günde 3 kez 400 mg metronidazol ve 500 mg amoksisilin 14 gün boyunca verilmiştir. Hastalar antibiyotik kullanmaya diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine başlanılan ilk seans sonunda başlamışlardır. 3. ay sonunda; sondlamada cep derinliğinde 2 test grubunda da anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. (metronidazol+amoksisilin, 3.6±0.6 mm, metronidazol 3.3±1.1 mm, kontrol grubu 2.1±1.1mm) gene 3. ayın sonunda sondlama derinliği 7>'den fazla olan bölgelerdeki metronidazol + amoksisilin kullanan hastalardaki klinik ataçman kazancı; 3.0±0.7 mm,metronidazol kullanan hastalardaki K.A.K 2.1±1.0 mm, kontrol grubundaki K.A.K 2.1±1.3 mm'dir. Metronidazol + amoksisilin (ortalama =5.3) kullanan hastalarda tedavi sonrasında 3. Ay kontrollerinde >5 mm'den fazla sondlamada derinliği olan bölgeler kontrol grubuna (ortalama=13.3) göre daha azdır¹⁴⁴.

Feres ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada yaş ortalaması 44.8±8.4 olan 120 kronik periodontitisli hasta üzerinde yaptıkları 1 yıllık takibi olan çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılmıştır 1.grupta placebo + diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesi, 2.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey ile birlikte günde

3 kez 400 mg metronidazol 14 gün boyunca , 3.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey ile birlikte günde 3 kez 400 mg metronidazol ve 500 mg amoksisilin 14 gün boyunca verilmiştir. Hastalar antibiyotik kullanmaya diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine başlanılan ilk seans sonunda başlamışlardır. 1. yıl sonunda; sondlamada cep derinliğinde 2 test grubunda da anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. (metronidazol+amoksisilin, 4.1 ± 0.7 mm, metronidazol 3.9 ± 0.9 mm, kontrol grubu 3.1 ± 1.4 mm) Gene 1. yılın sonunda sondlama derinliği $7 >$ 'den fazla olan bölgelerdeki metronidazol+amoksisilin kullanan hastalardaki klinik ataçman kazancı; 3.4 ± 0.8 mm, metronidazol kullanan hastalardaki K.A.K 3.1 ± 1.1 mm, kontrol grubundaki K.A.K 2.6 ± 1.2 mm'dir. 1. yılın sonunda 2 test grubunda da ,kontrol grubuna göre sondlamada cep derinliği >5 mm olan bölgeler daha azdır¹⁴⁵. (metronidazol + amoksisilin, 4.7 6 bölge, metronidazol, 6.3 ± 3 bölge, kontrol grubu 16.115 ± 6 bölge)

Mombeli ve arkadaşlarının 25-65 yaşları arasındaki 16 kronik periodontitis hastası üzerinde yaptıkları 1 yıllık takibi olan çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmıştır 1. grupta placebo + diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzeltmesi ve emdogain uygulaması, 2.grupta diş yüzey temizliği ve kök yüzey, emdogain ile birlikte günde 3 kez 250 mg metronidazol ve 375 mg amoksisilin 7 gün boyunca kullanmışlardır. Hastalar antibiyotik kullanmaya diş yüzey temizliği ve kök yüzey düzleştirilmesine başlanılan ilk seans sonunda başlamışlardır. 1 yıl sonundaki takiplerde test grubunda (diş yüzey temizliği ve kök yüzey, Emdogain, metronidazol + amoksisilin) sondlamada cep derinliğinde azalma test grubuna göre daha fazladır. (test grubu; 3.04 ± 2.1 , kontrol grubu; 1.6 ± 1.4 mm) Klinik ataçman kazancı test grubunda; 2.3 ± 3.5 mm, kontrol grubunda 0.4 ± 3.8 mm olarak gösterilmiştir¹⁴⁶.

Çalışmamızda diyare olmayan hastalarda elde edilen cep derinliği azalması 1,3 mm ve klinik ataşman kazancı 1,2 mm kombine antibiyotik kullanımı ve faz 1 tedavinin birlikte yapıldığı diğer çalışmalarla uyumludur.

ii) Hangi hastalarda kullanılmalıdır?

Yapılan çalışmalarda yalnız mekanik tedavi ile birlikte *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsthia*, *F. nucleatum* , *P. intermedia* gibi

pek çok periodontopatojen tam olarak periodontal ortamdan uzaklaştırılamayacağı gösterilmiştir. Bu yüzden mekanik tedaviyle birlikte antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir^{147,148,149}.

Özellikle inatçı ve tekrarlayan periodontitis, agresif periodontitis, akut periodontal durumlarda (nekrotizan ülseratif gingivitis ve periodontitis, periodontal abse) sistemik antibiyotik uygulamasının destekleyici bir etkinlik ortaya konduğu düşünülmektedir.^{150,151}

Ancak bu tez çalışmasına özellikle Türk toplumunda çok sık gözlenen ve 35 yaşlarından sonra diş kaybına yol açtığı için kronik periodontitis hastaları dahil edilmiştir.

iii) Hangi protokol en iyisidir?(doz ve süre)

Periodontal hastalıklarda; antibiyotik kullanım dozu ve süresi kesin sınırlarla belirlenmemiştir¹⁵². Yapılan randomize klinik çalışmalar karşılaştırıldığında, çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden periodontal tedavide antibiyotik kullanımı için çok çeşitli protokoller ortaya çıkmaktadır.

Sistemik metronidazol ile yapılan çalışmalarda dozaj ve süre farklılıkları gözlenmiş, çeşitli doz ve uygulama zamanları birçok çalışmada kullanılmıştır. Metronidazolün çeşitli dozajlarda günde 3 kez uygulandığı protokoller literatürde gösterilmiştir. Bu uygulama süreleri 5-14 gün (3×250-3×200-2×500-3×400 mg/gün) arasında değişmektedir. Ancak 5 günlük kullanımın derin ceplerdeki hareketli mikroorganizma ve spiroket sayısındaki yeterli azalma sağlamadığı gösterilmiştir¹⁵³⁻¹⁶⁹. Yapılan çalışmalarda amosislin kullanımında da ayrılıklar olmasına rağmen genellikle günde 3 kez 500 mg kullanımı en yaygındır¹⁷⁰⁻¹⁸⁴. Yapılan çalışmalarda; antibiyotik protokolünde yüksek doz (400 mg), kısa süreli uygulama (7 gün) daha çok tavsiye edilmektedir, çünkü bu protokol hastanın tedaviye bağlı kalmasını arttırmakta ve bakteriyel rezistans gelişmesini engellemektedir. Antibiyotik protokol süresi arttıkça hastaların tedaviye devamlılığı azalmaktadır^{185,186}.

Bu çalışmada en sıklıkla kullanılan ve önerilen protokol olan kısa ve yüksek doz antibiyotik kullanımı uygulanmıştır. (metronidazol 500 mg 3x1,7

gün, amoksisilin 1000 mg 2x1, 7 gün) Bu sayede hastaların protokole olan uyumunu artırmak ve direnç gelişimini azaltmak hedeflenmiştir

iv) Mekanik tedavi ile birlikte mi yoksa sonrasında mı kullanılmalıdır?

Periodontal tedavide sistemik antibiyotik kullanımı ile ilgili ideal zamanlama konusunda 2 görüş mevcuttur. Antibiyotik; aktif tedavi esnasında mı kullanılmalı yoksa aktif tedavi bitimini takiben 3. veya 6. ayda mı kullanılmalıdır¹¹⁵?

Griffiths ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metronidazole ve amoksisilin kombinasyonu verilen hastalarda tedavi ile birlikte antibiyotik kullanımının yeniden değerlendirme aşamasında kullanımına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir¹⁸⁷. Bir diğer soru ise antibiyotik eğer tedavi esnasında kullanılacaksa tedavinin ilk seansında mı yoksa son seansında mı reçete edilmelidir?

Bu soruya direk cevap verebilecek randomize klinik çalışma bulunmamakla birlikte; 2 protokolün etkinliği de hipotez olarak teoride açıklanmaktadır.

Sistemik antibiyotiğin tedavi sonrasında alınmasındaki amaç; biyofilm tabakasının koruyucu etkisinin öncelikle mekanik debridman ile yok edilmesini takiben sonrasında ilacın enfeksiyon alanına ulaşması olarak açıklanmaktadır.

Antibiyotik tedavisinin SRP ile birlikte ilk seansta verilmesindeki amaç ise; antibiyotik kullanımı ile subgingival mikroflorada daha hızlı ve yok edici etki yaratmak dolayısıyla tedavi edilen sahalarda zararsız rekolonizasyonu sağlamaktır¹¹⁵.

Bu tez çalışmasında mekanik tedavinin 2 gün içerisinde bitirilmesine sadık kalınarak ve kombine antibiyotik kullanımı protokolü göz önünde bulundurularak, tedavide mekanik tedavi ile birlikte kombine antibiyotik kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan aktif ürün içeriği, metronidazol ve amoksisilinden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar hem Türkiye hem Belçika'da aynı şekilde aynı protokol dahilinde tedavi edilmiştir. Oluşturulan 2 grupta toplamda 1 aylık takipler sonucunda toplanan klinik veriler ve hem genel olarak hem de detaylı olarak incelenmiştir.

Yapılan bu tez çalışmasının sonuçları daha detaylı incelendiğinde parametrelerde bazı farklılıklara rastlanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların

diyare sıklığı çizelge 4.2' de gösterilmektedir. Belçika'da çalışmaya dahil edilen hastaların n (10) %50'sinde antibiyotik ile ilişkili diyare gözlemlenirken; Türkiye'de dahil edilen 50 hastanın %8'inde diyare gözlemlenmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen en sık yan etkiler arasında antibiyotik kullanımına bağlı alerjik reaksiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve diyare gelişimi gözlemlenmiştir⁴⁷. Bu yan etkiler çevresel faktörler, sosyo-ekonomik durum, kişiler arasındaki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Antibiyotik kullanımı sonucu rezistans gelişimi tüm dünyada önemli bir medikal, ekonomik ve toplumsal sağlık problemidir. Ancak direnç gelişimi tüm dünyada eşit olarak dağılmamaktadır. Baquero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Akdeniz ülkelerinde, orta ve kuzey Avrupa ülkelerine göre daha fazla direnç gelişimi gösterilmiştir⁸⁵

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların klinik parametreleri çizelge 4.3'de gösterilmektedir. Tüm klinik parametrelerde hem diyare gözlenen grupta hem de gözlenmeyen grupta, başlangıç parametrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.0001$) iyileşme kaydedilmiştir ve iki grup arasında grup farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ancak başlangıç ve 12.hafta verileri arasındaki farkı gösteren delta değerlerinde, diyare olmayan grupta; başlangıç parametrelerine göre PD ve KI'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir.

Bu durum herhangi bir antibiyotik kullanımı intestinal floranın normal dengesini değiştirerek, *Clostridium difficile* gibi potansiyel patojenik mikroorganizmaların gelişimini arttırabilmesi ile açıklanabilmektedir. Antibiyotik ile ilişkili diyare gelişiminde intestinal floradaki yararlı mikroorganizmaların sayılarını arttırıp, patojen mikroorganizmaları azaltarak bu durumun gelişmesi önlenabilir. Yararlı mikroorganizmalar, probiyotik veya biyoteropatik ajan kullanımı ile arttırılmaktadır⁹¹.

Yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımı sonucu diyare gelişen hastalarda diyare gelişimi sonucunda antibiyotiğin etkinliğinden daha az biyoyararlanım gösterilmiştir. Antibiyotikler büyük oranda gastrointestinal sistemden ve özellikle bağırsaklardan emilerek dolaşıma geçerler. Ancak diyare geliştiğinde bu emilim azalacak ve dolayısıyla dolaşıma geçen konsantrasyon düşecektir, biyoyararlanımın azalması sonucu istenilen dokulara dağılımı

azalacak ve bu da bizim tedavi edilmesi planlanan bölgedeki iyileşme olumsuz etkilenecektir.

İki ülke arasındaki farklara bakıldığında; çalışmamızda; iki ülke arasındaki başlangıç klinik parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir ve bu farklılık cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival çekilmede ve sondlamada kanama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,042$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) Bu durum Türkiye’de çalışmaya dahil edilen hastaların daha ileri kronik periodontitis olduğunu göstermektedir. 12 hafta sonuçları analiz edildiğinde 12. Haftada ise sadece klinik ataçman seviyesi ve gingival çekilme parametreleri arasında fark parametreleri arasında farklılıklar bulunmuştur. ($p=0,000$, $p=0,000$)

Tez çalışmasının sonuçlarından ortaya çıkan bir başka sonuç ise klinik olarak asıl parametremiz olan ortalama cep derinliğindeki azalma değerleri, başlangıç ve 12.hafta verileri arasındaki farkı gösteren delta değerlerinde, diyare olmayan grupta; başlangıç parametrelerine göre CD istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi diyare gözlenmeyen hasta grubunda biyoyararlanımın daha fazla olması olabilir. Aynı zamanda bu sonuç bu tez çalışmasında hastalara yapılan periodontal tedavinin dikkatli ve iyi yapıldığının kanıtıdır. Bu fazla kazanımın bir başka sebebi konvansiyonel sond kullanmamız olabilir. Her ne kadar araştırmacı kalibre edilmiş olsa da elektronik sond kullanımında belki bu farklılık daha belirginleşebilecektir.

Tüm periodontal hastalıkların tedavisinde ve idamesinde hastaya bağlı uyum önemlidir. Tedavi 2 gün içerisinde bitirilmesi sebebiyle hastalar kliniğe daha az gelmektedir. Her ne kadar bu durum hasta mutluluğu, hekimin zamanını daha verimli kullanması açısından ve ekonomik açıdan avantajlı olsa da, hastaların oral hijyen kontrol seansları ve oral hijyen için motive edilme şansları da aynı şekilde azalmaktadır. Çalışmaya dahil olan bireylere kullanmaları gereken antibiyotikler tedavinin başladığı seans hastaya reçete edilmiş ve dikkatlice anlatılmıştır. Fakat evde atibiyotikleri kullanıp kullanmadıkları, anlatılan şekilde kullanıp kullanmadıkları, doğru miktarda mı kullandıkları, yeterli süre mi kullandıkları ya da verilen ürünlerden farklı bir şey kullanıp kullanmadıklarının tam kontrolü imkansız bir durumdur. Genel verilerde bir farklılık olmamasının ya da daha detaylı incelendiğinde ufak farklılıklar oluşmasının bir başka sebebi evde hastaların

antibiyotik protokolünü doğru uygulayıp uygulamadığını kontrol etme zorluğu olabilir.

Çalışmanın başka bir kısıtlaması ise; Belçika’da diyare sıklığı fazla olması sebebiyle hasta alımının durdurulması ve 2 ülke arasındaki hasta sayısı farkın fazla olması sebebiyle klinik parametrelerin kıyaslanması kısıtlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Mekanik tedavi ile birlikte kombine antibiyotik kullanımı günümüzde periodontal hastalıkların önlenmesinde etkili bir rol oynamaktadır.

- Belçika'da çalışmaya dahil edilen hastaların n (10) %50'sinde antibiyotik ile ilişkili diyare gözlemlenirken; Türkiye'de dahil edilen 50 hastanın %8'inde diyare gözlemlenmiştir

- Tüm klinik parametrelerde hem diyare gözlenen grupta hem de gözlenmeyen grupta, başlangıç parametrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0.0001$) iyileşme kaydedilmiştir ve iki grup arasında grup farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

- Başlangıç ve 12.hafta verileri arasındaki farkı gösteren delta değerlerinde, diyare olmayan grupta; başlangıç parametrelerine göre PD ve KI'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla azalma tespit edilmiştir.

- Çalışmamızda; iki ülke arasındaki başlangıç klinik parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir ve bu farklılık cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, gingival çekilmede ve sondlamada kanama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,042$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$) Bu durum Türkiye'de çalışmaya dahil edilen hastaların daha ileri kronik periodontitis olduğunu göstermektedir.

- 12 hafta sonuçları analiz edildiğinde ise sadece klinik ataçman seviyesi ve gingival çekilme parametrelerinde 2 ülke arasında farklılıklar bulunmuştur. ($p=0,000$, $p=0,000$)

- 2 ülke arasındaki hasta sayısı arasındaki farklar çok fazla olduğu için çalışmamızda klinik parametrelerin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

- Diyare gelişen hastalarda gözlenen biyoyararlanımın azalması, istenen dokulara azalmasına sebep olduğu için istenen etki azalmaktadır

- Hastaların belirlenen protokolde antibiyotik kullanıp kullanmadığını tam olarak denetleyebilmek araştırmacı için çalışmayı zorlaştıran etkenlerdendir.

- Antibiyotik kullanımının uygun protokol dahilinde yapılmaması antibiyotiklere direnç gelişimine neden olabilmektedir.

- Çalışmamızın takip süresinin kısa olması sebebiyle ulaşılan klinik verilerin doğrulanması için daha fazla sayıda ve daha uzun takibi olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- Benzer çalışma protokolünün, antibiyotik kullanımının ve miktarının çeşitlilik gösterdiği farklı ülkelerde ve popülasyonlarda daha uzun süreli takip ve farklı antibiyotik tipleri ile tekrarlanması fayda vardır.

KAYNAKLAR

1. **Armitage GC, Cullinan MP, Seymour GJ.** Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontol 2000* **2010**: 53:7–11.
2. **Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF.** Principles of periodontology. *Periodontol 2000* **2013**: 61:16-53.
3. **Lindhe J.** *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Fifth Edition. **2006**.
4. **Newman T C.** *Caranza's Clinical Periodontology 11th Edition*. WB saunders Company, Sydney **2007**.
5. **Mandel ID.** *Dental calculus (calcified dental plaque)*. In: Genco RJ, Goldmann HM, Cohen DW editors. *Contemporary Periodontics*. St Louis, MO: CV Mosby Co, **1990**: 135–146.
6. **Roberts-Harry EA, Clerehugh V.** Subgingival calculus: where are we now? A comparative review, *J Dent* **2000**: 28: 93–102.
7. **Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J.** Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol 2000* **2011**: 55:167-88.
8. **Kuboniwa M, Lamont RJ.** Subgingival biofilm formation. *Periodontol 2000* **2010**: 52:38–52.
9. **Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS.** The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000* **2006**: 42:219–258
10. **Slots J.** Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol* **1979**: 6:351–382.
11. **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: 495–509.
12. **Krasse B, Fure S.** Root surface caries: a problem for periodontally compromised patients. *Periodontol 2000* **1994**: 4:139–147.
13. **Armitage GC.** Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* **2010**: 53:70–88.

14. **Socransky SS, Haffajee AD.** The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* **1992**; 63:322-31.
15. **Teughels W, Loozen G, Quirynen M.** Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota?. *J Clin Periodontol.* **2011**; 38: Suppl11:159-77.
16. **Greenstein G, Lamster I.** Bacterial transmission in periodontal diseases: a critical review. *J Periodontol.* **1997**; 68:421-31.
17. **Hernández M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, González FE, Vernal R, Sorsa T, Gamonal J.** Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *J Dent Res.* **2011**; 90:1164-70
18. **Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC, Genco CA.** Review: Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol.* **2010**; 25:305-16.
19. **Gibson FC , Genco CA.** Porphyromonas gingivalis mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs. *Curr Pharm Des.* **2007**;13:3665-75
20. **Petit MD, van Steenberghe TJ, Timmerman MF, de Graaff J, van der Velden U.** Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* **1994**; 21:76-85
21. **Lamont RJ, Yilmaz O.** In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontol 2000.* **2002**;30:61-9.
22. **Darby I.** Non-surgical management of periodontal disease. *Aust Dent J.* **2009** 54; Suppl 1:86-95
23. **Palmer RJ Jr.** Supragingival and subgingival plaque: paradigm of biofilms. *Compend Contin Educ Dent.* **2010**; 31:104-6
24. **Bollen CM¹, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M.** The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol.* **1998** Jan;25(1):56-66.
25. **Cugini MA¹, Haffajee AD, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS.** The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results, *J Clin Periodontol.* **2000** Jan;27(1):30-6.
26. **Socransky SS¹, Haffajee AD.** Effect of therapy on periodontal infections. *J Periodontol.* **1993** Aug;64(8 Suppl):754-9.

27. **Lovegrove JM.** Dental plaque revisited: bacteria associated with periodontal disease. *J N Z Soc Periodontol.* **2004**;(87):7-21.
28. **Nieminen A¹, Sirén E, Wolf J, Asikainen S.** Prognostic criteria for the efficiency of non-surgical periodontal therapy in advanced periodontitis. *J Clin Periodontol.* **1995** Feb;22(2):153-61.
29. **Loesche WJ, Svanberg ML, Pape HR.** Intraoral transmission of *Streptococcus mutans* by a dental explorer. *J Dent Res.* **1979** Aug;58(8):1765-70.
30. **Syed SA, Loesche WJ.** Survival of human dental plaque flora in various transport media. *Appl Microbiol.* **1972** Oct;24(4):638-44.
31. **Farman M¹, Joshi RI.** Full-mouth treatment versus quadrant root surface debridement in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review. *Br Dent J.* **2008** Nov 8;205(9):E18; discussion 496-7.
32. **Marsh PD¹, Bradshaw DJ.** Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol.* **1995** Sep;15(3):169-75.
33. **Johnson NW.** Hygiene and health: the value of antiplaque agents in promoting oral health. *Int Dent J.* **1993** Aug;43(4 Suppl 1):375-86.
34. **Papaioannou W¹, Bollen CM, Quirynen M.** One-stage full-mouth disinfection to overcome intra-oral transmission of periodontopathogens. *Anaerobe.* **1997** Apr- Jun; 3(2-3):163-8.
35. **Beikler T¹, Abdeen G, Schnitzer S, Sälzer S, Ehmke B, Heinecke A, Flemmig TF.** Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontoltherapy. *J Clin Periodontol.* **2004** Sep;31(9):777-83.
36. **Walker CB, Karpinia, Baehni P.** Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol 2000.* **2004**;36:146-165
37. **Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socronsky SS.** Tetracycline: levels of achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organism. Part II Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontal* **1981**; 52(10):613-6,
38. **Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA, Murphy JC, Socronsky SS.** Gingival Crevicular fluid levels of clindamycin compared with its minimal inhibitory concentrations for periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* **1981**;19(5):867-71
39. **Lo´pez NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD.** Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **2006**;33: 648–660

40. **Sato K, Yoneyama T, Okamoto H, Dahle'n G, Lindhe J.** The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* **1993**;20:359–365,
41. **Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS.** Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* **1997**; 24:767–776.
42. **Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B.** Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetem comitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol.* **2000**; 27:897–903
43. **Slots J, Rams TE J.** New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol.* **1991**; 18:411-20.
44. **Johnson BD, Engel D.** Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol.* **1986**; 57:141-150.
45. **Johnson BD, Engel D.** Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol.* **1986**; 57:141-150.
46. **Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W.** Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics;a systemic review and meta-analysis.*J Periodont Res* **2014**;10.1111/jre.12221
47. **Newman, M.** *Antiinfective therapy in Carranza's clinical periodontology* (11th ed.) St.Louis, MO: Saunders Elsevier **2012**
48. **Winkelhoff, AJV. Rams T. & Slots J.** *Periodontology 2000*, Val. 10, **1996**;45-78
49. **Slots J.** Systemic antibiotics in periodontitis. *J Periodontol.* **2004**;75:1553–1565.
50. **Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W.** Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis;a systemic review and meta-analysis. *J Periodont Res* **2014**
51. **Walker CB, Gordon JM, McQuilkin SJ, Niebloom TA, Socransky SS.** Tetracycline: levels of achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organism. Part II Susceptibilities of periodontal bacteria. *J Periodontol* **1981**;52(10):613-6.
52. **Gordon JM, Walker CB, Goodson JM, Socransky SS.** Sensitive assay for measuring tetracycline levels in gingival crevice fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* **1980**;17(2):193-8

53. **Rams TE, Keyes PH.** A rationale for the management of periodontal disease: effect of tetracycline on subgingival bacteria. *J Am Dent Assoc.***1983**;107(1):37-41
54. **McCulloch CA, Birek P, Overall C, Aitken S, Lee W, Kulkarni G.** Randomize controlled trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high-risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clinic Periodontol.***1990**;17(9):616-22
55. **Slots J, Rosling BG.** Supression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Periodontal.* **1983**; 10(5):465-86
56. **Walker CB, Pappas JD, Tyler KZ, Cohen S, Gordon JM.** Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria in vitro susceptibilities to eight antimicrobial agents. *J Periodontol* **1985**; 56(11Suppl):67-74.
57. **Slots J, Rosling BG.** Supression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J Periodontal.* **1983**;10(5):465-86
58. **Saxen L, Asikainen S, Kanervo A, Karl K, Jousimies - Somer H.** The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol.* **1990**; 35 Suppl:2275-2295
59. **Saxen L, Asikainen S, Kanervo A, Karl K, Jousimies-Somer H.** The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol.* **1990**; 35 Suppl:2275-2295.
60. **Golub LM, McNamara TF, Gomes B, Wolff M, Casino A, Kapoor A, Zambon J, Ciano S, Schneir M et al.** Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res.* **1984**;19(6):651-5
61. **Saxen L, Asikainen S, Kanervo A, Karl K, Jousimies-Somer H.** The long-term efficacy of systemic doxycycline medication in the treatment of localized juvenile periodontitis. *Arch Oral Biol.* **1990**; 35 Suppl:2275-2295
62. **Dural Özalp EA.** Farmokoloji Tıp Kitapevileri 2002
63. **Wade AB, Blake GC, Mirza KB.** Effectiveness of metronidazole in treating in the acute phase of ulcerative gingivitis. *Dent Rec.***1996**; 16(12):440-3
64. **Miglani DC, Subramanian S, Rajasekher A, Jayanthi S, Paramasivan CN.** Effect of metronidazole and spiramycin in cases of ANUG and mixed oral infections-a double blind clinical trial. *J Indian Dent Assoc.* **1975**; 47(9):359-68
65. **Carranza F A. Newman M.** *Clinical Periodontology* (11th Edition) Philadelphia WB Saunder Company, **2011**

66. **Walker CB, Karpinia K, Baehni P.** Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol* 2000. **2004**; 36:146-65.
67. **Poulet PP, Duffaut D, Lodter JD.** Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* **1992**; 26(4):261-3
68. **Söder B, Nediich U, Jin LJ.** Longitudinal effect of nonsurgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a periodontal disease. *J Clin Periodontol.* **1990**; 70(7):761-71
69. **Lekovic V, Kenney EB, Carranza FA Jr, Endres B.** The effect of metranidazole on human periodontal disease. A clinical and bacteriological study. *J Periodontol.* **1983**; 54(8):476-80
70. **Walker CB, Tyler KZ, Low SB, King CJ.** Penicilin-degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* **1987**; 2(3):129-31
71. **Haffajee AD, Dibart S, Kent RL Jr, Socransky S.** Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 anjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol.* **1995**; 22(8):618-27
72. **Magnusson I, Clark WB, Low SB, Maruniak J, Marks RG, Walker CB.** Effective of non-surgical periodontal therapy combined with adjunctive antibiotics in subjects with "refractory"periodontal disease. Clinical results. *J Clin (l) Periodontol.***1989**; 16(10):647-53
73. **Brook I,Lewis MA,Sandor GK,Jeffcoat M,Samaranayake LP,Vera Rojas j.**Clindamycin in dentistry:more than just effective prophylaxis for endocarditis?.*Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.* **2005**;100(5)550-8
74. **Walker CB, Gordon JM, Cornwall HA, Murphy JC, Socransky SS.** Gingival Crevicular fluid levels of clindamycin compared with its mineral inhibitory concentrations of periodontal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* **1981**;19(5):867-71
75. **Tözüm TF, Yıldırım A, Caglayan F, Dinçel A, Bozkurt A.** Serum and gingival crevicular fluid levels of ciprofloxacin in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc.* **2004**; 135(12):1728-32
76. **Walker CB, Karpinia K, Baehni P.** Chemotherapeutics: antibiotics and other antimicrobials. *Periodontol* 2000. **2004**; 36:146-65
77. **Christeresson, L. Van Winkelhoff, A. J., Zambon, J.J., de Graaff, J. & Genco, R.J.** Systemic antibiotic combination therapy in recalcitrant and recurrent localized juvenile periodontitis. *Journal of Dental Research* **1989**; **68**,197

78. Kornman, K. S., Newman, M. G., Flemmig, T., Alvarado, R. & Nachnani, S. Treatment of refractory periodontitis with metronidazole plus amoxicillin or Augmentin. *Journal of Dental Research* **1989**; **68**,917
79. Van Winkelhoff, A. J., Rodenburg, J. P., Goene, R. J., Abbas, F., Winkel, EG. & de Graff, J. Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **1989**; **16**,128-131
80. Goene, R. J., Winkel, E.G, Abbas, F. Rodenburg, JP. VanWinkelhoff, AJ. & De Graaff, J. Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis. A report of four cases. *Journal of Periodontology* **1990**; **61**, 61-64
81. Pavicic, MJAMP., van Winkelhoff, A. J & de Graaff, J. Synergistic effects between amoxicillin, metronidazole, and the hydroxymetabolite of metronidazole against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1991**; **35**, 961-966
82. Pavicic, M.J.A.M.P., van Winkelhoff, A.J., Douque, N.H., Steures, R.W.R & de Graff, J. Microbiological and clinical effects of metranidazole and amoxicillin in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **1994**; **21**.107-112
83. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* **2003** **1994**; **8**:115–181.
84. Baquero, F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? *Clinical Infectious Diseases* **1996**; **23**, 819-823
85. Van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* **2000**; **27**:79-86
86. Herrera D, Sanz M, Jepsen S et al. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* **2002**; **29**: 136–159.
87. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing *Clostridia*. *New Eng J Med* **1978**; **298**:531–4.
88. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Diagn Dis* **1998**; **16**:292–307.

89. **Hove H, Tvede M, Brobech Mortensen P.** Antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, and short-chain fatty acids. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:688–93. Rampal P, Schneider D. Les diarrhées de l'antibiothérapie. *He´patol Gastrol* **1994**;1:391–7.
90. **Ho¨genauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC.** Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Çilin Infect Dis* 1998;27:702–70.
91. **E.Bergogne-Brezinter** Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea, *International Journal Of Antimicrobial Agents* 16 **2000**;521-526
92. **Carbon C, Richard A, Bons B.** Les colites pseudomembraneuses associées a` l'antibiothérapie. *Therapie* **1994**; 49:325–31.
93. **Bouhnik Y, Marteau P, Rambaud JC.** Utilisation des probiotiques chez l'homme. *Ann Gastroente´rol He´patol* **1993**; 29:241–9.
94. **Koshy G¹, Corbet EF, Ishikawa I.** A full-mouth disinfection approach to nonsurgical periodontal therapy--prevention of reinfection from bacterial reservoirs. *Periodontol* 2000. **2004**; 36:166-78
95. **Axelsson P, Lindhe J.** Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *J Clin Periodontol* **1978**; 5: 133–151.
96. **Axelsson P, Lindhe J.** Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after six years. *J Clin Periodontol* **1981**; 8: 239–248.
97. **Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Schick RA, Morrison EC, Ramfjord SP.** Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J Periodontol* **1979**; 50: 225–233.
98. **Lovdal A, Arno A, Schei O, Waerhaug J.** Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odontol Scand* **1961**; 19: 537–555.
99. **Badersten A, Nilveus R, Egelberg J.** Effect of non-surgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* **1981**; 8: 57–72.
100. **Badersten A, Nilveus R, Egelberg J.** Four-year observations of basic periodontal therapy. *J Clin Periodontol* **1987**; 14: 438–444.
101. **Claffey N, Loos B, Gantes B, Martin M, Heins P, Egelberg J.** The relative effects of therapy and periodontal disease on loss of probing attachment after root debridement. *J Clin Periodontol* **1988**; 15: 163–169.

102. **Hammerle CHF, Joss A, Lang NP.** Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol* **1991**; 18: 233–239.
103. **Loos B, Claffey N, Crigger M.** Effects of oral hygiene measures on clinical and microbiological parameters of periodontal disease. *J Clin Periodontol* **1988**; 15: 211– 216.
104. **Loos B, Nyland K, Claffey N, Egelberg J.** Clinical effects of root debridement in molar and non-molar teeth: a 2 year follow up. *J Clin Periodontol* **1989**; 16: 498–504.
105. **Morrison EC, Ramfjord SP, Hill RW.** Short-term effects of initial, non-surgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol* **1980**; 7: 199–211.
106. **Proye M, Caton J, Polson A.** Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing force. *J Periodontol* **1982**; 53: 296– 301.
107. **Heitz-Mayfield LJ, Lang NP.** Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000*. **2013 Jun**; 62(1):218-31.
108. **Goodson JM, Tanner A, McArdle S, Dix K, Watanabe SM.** Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy. III. Microbiological response. *J Periodontal Res* **1991**; 26: 440–451.
109. **Maiden MF, Tanner A, McArdle S, Najpauer K, Goodson JM.** Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. *J Periodontal Res* **1991**; 26: 452–459.
110. **Harper DS, Robinson PJ.** Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol* **1987**; 14: 190–196.
111. **Wade WG, Moran J, Morgan JR, Newcombe R, Addy M.** The effects of antimicrobial acrylic strips on the subgingival microflora in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **1992**; 19: 127–134.
112. **Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M.** One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000*. **2009**; 50:39-51.
113. **Furst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR.** Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res* **2007**; 18: 501–508.
114. **Salvi GE, Furst MM, Lang NP, Persson GR.** One-year bacterial colonization patterns of *Staphylococcus aureus* and other bacteria at implants and adjacent teeth. *Clin Oral Implants Res* **2008**; 19: 242–248.

115. **Goossens, H. Ferech, M. Stichele, RV. Elseviers, M. for the ESAC Project Group*** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* **2005**; 365: 579-587.
116. **Feres, M. Figueiredo, LC. Geisla M. Soeres, S. & Faveri, M.** Systemic antibiotics in the treatment of Periodontitis, *Periodontology 2000* **2015**; Vol:67, 131-186
117. **Haffajee A.D., Socransky S.S., Gusolley J.C.:** Systemic anti-infective therapy. A systematic review. *Ann. Periodontol.*, **2003**; 8:115-181
118. **Harrera D., Sanz M., Jepsen S., Needleman I., Roldan S.:** A Systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patient. *J. Clin. Periodontol.*, **2002**; 29 (supply 3): 136-159
119. **Noyan H. Yılmaz S. Kuru B. Kadir T. Acar O. Büget E.** A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery early onset periodontitis. *J. Marmara Univ. Dent. Fac.*, **1996**; 2: 500-509
120. **Noyan H. Yılmaz S. Kuru B. Kadir T. Acar O. Büget E.** A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery early onset periodontitis. *J. Clin Periodontol.*, **1997**; 24: 158-165
121. **Poulet PP. Duffaut D. Lodter J.** Metronidazol susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. *J. Clin. Periodontol*, **1999**; 26: 261-263
122. **Slots J. Ting M.** Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol. 2000*, **2002**; 28: 106-176
123. **Beikler T. Prior K. Ehmke B. Flemmig T.F.** Specific antibiotics in the treatment of periodontitis -A proposed strategy. *J. Periodontol*, **2004**; 75:169175
124. **Haffajee AD. Socransky SS. Gusolley JC.** Systemic anti-infective therapy. A systematic review. *Ann. Periodontol*, **2003**; 8:115-181
125. **Harrera D. Sanz M. Jepsen S. Needleman I. Roldan S.** A Systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patient. *J. Clin. Periodontol.*, 29 (supply 3): **2002**; 136-159
126. **Jolkovsky DL. Ciano S.** Chemotherapeutic Agents. Carranza F.A. *Clinical Periodontology*. 10. Basim, **2009**; 798-812, Saunders Co., USA
127. **Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ.** Basic and Clinical Pharmacology.

128. **University of California, San Francisco, Kayaalp S.O.:** *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. Basım, 1.Cilt s. 247-275, Haccettepe Taü, Ankara, 2000. **2009.**
129. **Giedrys-Leeper E. Selipsky H. Williams BL.** Effect of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J. Clin. Periodontol.*, **1985**;12: 797-814
130. **Loesche WJ. Syed SA. Morisson EC. Laughon B. Grossman NS.** Treatment of periodontal infections to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole. *J. Clin. Periodontol*, **1981**; 8: 29-44
131. **Loesche WJ. Syed SA. Schmidts E. Morisson EC.** Bacterical profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J. Periodontol*, **1985**; 56: 447-456
132. **Mitchell D.A.** Metronidazole: its use in clinical dentistry. *J. Clin. Periodontol*, **1984**; 11: 145-158
133. **Flemming TF. Millian E. Karch H. Klaiber B.** Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazol and amoxicillin in patient harboring actinobacillus actinomycetemcomitans and/or porphyromonas gingivalis. *J. Clin. Periodontol.* 1998; 25: 380-387
134. **Giedrys - Leeper E. Selipsky H. Williams BL.** Effect of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J. Clin. Periodontol.*, 1985; 12: 797-814
135. **Gordon JM. Walker C.B.** Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. *J. Periodontol.*, 1993; 64: 760-771
136. **Gusberti FA. Syed SA. Lang N.P.** Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **1988**; 15: 353-359
137. **Haffajee AD. Socransky SS. Gusolley J.C.** Systemic anti-infective therapy. A systematic review. *Ann. Periodontol.*, **2003**; 8:115-181
138. **Haffajee AD. Torresyap G. Socransky SS.** Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results. *J. Clin. Periodontol.*, **2007**; 34: 243-253
139. **Harrera D. Sanz M. Jepsen S. Needleman I. Roldan S.** A Systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patient. *J. Clin. Periodontol.*, **2002**; 29 (supply 3): 136-159
140. **Loesche WJ. Syed SA. Morisson EC. Laughon B. Grossman NS.** Treatment of periodontal infections to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole. *J. Clin. Periodontol.*, **1981**; 8: 29-44

141. **Noyan H, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büğet E.** A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery early onset periodontitis. *J. Marmara Univ. Dent. Fac.*, **1996**; 2: 500-509
142. **Noyan H, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büğet E.** A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery early onset periodontitis. *J. Clin Periodontol.*, **1997**; 24: 158-165
143. **Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M.** Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **2008**; 35: 885–896
144. **Ribeiro EP, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, Goncalves RB, Casati MZ.** Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* **2009**; 80: 1254–1264
145. **Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC.** Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2011**; 38: 828–837.
146. **Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC.** Metronidazole alone or with amoxicillin as adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **2012**; 39: 1149-1158
147. **Mombelli A, Lehmann B, Tonetti M, Lang NP.** Clinical response to local delivery of tetracycline in relation to overall and local periodontal conditions. *J Clin Periodontol* **1997**; 24: 470–477
148. **Sato K, Yoneyama T, Okamoto H, Dahle'n G, Lindhe J.** The effect of subgingival debridement on periodontal disease parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* **1993**; 20: 359–365
149. **Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS.** Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* **1997**; 24: 767–776
150. **Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B.** Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol.* **2000**; 27: 897–903
151. **Slots J, Rams TE, J.** New views on periodontal microbiota in special patient categories. *J Clin Periodontol.* **1991**; 18: 411-20. Johson ve Engel 1896 kp 3)

152. **Johnson BD, Engel D.** Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol.* **1986**; 57:141-150.
153. **Socransky SS, Haffajee AD.** Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* **2002**; 28:2–55.
154. **Giedrys-Leeper E, Selipsky H, Williams B.L.** Effect of short-term administration of metronidazole on the subgingival microflora. *J. Clin. Periodontol.*, **1985**; 12: 797-814
155. **Gusberti FA, Syed SA, Lang NP.** Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, **1988**; 15: 353-359
156. **Harrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S.** A Systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patient. *J. Clin. Periodontol.*, **2002**; 29 (supply 3): 136-159
157. **Loesche WJ, Syed SA, Morisson EC, Laughon B, Grossman NS.** Treatment of periodontal infections to anaerobic bacteria with short-term treatment with metronidazole. *J. Clin. Periodontol.*, **1981**; 8: 29-44
158. **Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA.** Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J. Clin. Periodontol.*, **1992**; 19: 103-112
159. **Loesche WJ, Grossman N, Giordano JR.** Metronidazole in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, **1993**; 20: 96-104
160. **Noyan H, Yilmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E.** A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery early onset periodontitis. *J. Clin Periodontol.*, **1997**; 24: 158-165
161. **Walsh MM, Buchanan SA, Hoover CI, Newbrun E, Taggart EJ. Armitage GC, Robertson PB.** Clinical and microbiologic effects of single-dose metronidazole or scaling and root planing in treatment of adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, **1986**; 13: 151-157
162. **Baltacioglu E, Aslan M, Sarac O, Saybak A, Yuva P.** Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* **2011**; 77: b97.
163. **Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ.** The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol* **2012**; 83: 988–998.

164. **Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF.** Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis :long-term effect on disease progression and oral colonization, *J Periodontol* **2005**; 76:749-759
165. **Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS.** Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects either systemically-administered amoxilin or metronidazole, *J Clin Periodontol* **2001**; 28:597-609
166. **Haffajee AD, Patel M, Socransky SS** Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, **2008**; 23 148-157
167. **Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC,** Systemic anti-infective periodontal therapy. A systemic review. *Ann Periodontol* **2008**; 8 115-181.
168. **Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS.** Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis : 1-year results. *J Clin Periodontal therapies* **2007**; 34:243-253
169. **Loesche WJ. Giordano JR, Kaciroti N.** The non-surgical treatment of patients with periodontal disease: results after 6.4 years. *Gen Dent Curr Infect Dis* **2005**; 53:298-306
170. **Loesche WJ, Syed SA, Morrison EC, Kerry GA, Higgins T, Stoll J.** Metronidazole in periodontitis. I. Clinical and bacteriological results after 15 to 30 weeks. *J Periodontol* **1984**; 55: 325–335
171. **Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G.** Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol* **2012**; 39: 284– 294
172. **Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Tonetti MS.** Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2011**; 38:43–49.
173. **Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS.** Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2005**; 32: 1096–1107
173. **Lopez NJ, Gamonal JA.** Effects of metronidazole plus amoxicillin in progressiveuntreated adult periodontitis: results of a single 1-week course after 2 and 4 months. *J Periodontol* **1998**; 69: 1291–1298.
174. **Lopez NJ, Gamonal JA, Martinez B.** Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol* **2000**; 71:79–89.

175. **Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, Lopez R.** Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol* **2012**; 83: 267–278.
176. **Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD.** Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* **2006**; 33: 648–660
177. **Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M.** Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* **2008**; 35: 885–896.
178. **Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, Duarte PM, Faveri M.** The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical Trial. *J Clin Periodontol* **2012**; 39: 955–961.
179. **Meulman T, Casarin RC, Peruzzo DC, Giorgetti AP, Barbagallo A, Casati MZ, Sallum EA, Goncalves RB, Nociti FH Jr.** Impact of supragingival therapy on subgingival microbial profile in smokers versus non-smokers with severe chronic periodontitis. *J Oral Microbiol* **2012**; Doi: 10.3402/jom.v4i0. 8640.
180. **Moeintaghavi A, Talebi-ardakani MR, Haerian-ardakani A, Zandi H, Taghipour S, Fallahzadeh H, Pakzad A, Fahami N.** Adjunctive effects of systemic amoxicillin and metronidazole with scaling and root planing: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract* **2007**; 8: 51–59.
181. **Moreira RM, Feres-Filho EJ.** Comparison between full-mouth scaling and root planing and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. *J Periodontol* **2007**; 78: 1683–1688.
182. **Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC.** Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2011**; 38: 828–837
183. **Varela VM, Heller D, Silva-Senem MX, Torres MC, Colombo AP, Feres-Filho EJ.** Systemic antimicrobials adjunctive to a repeated mechanical and antiseptic therapy for aggressive periodontitis: a 6-month randomized controlled trial. *J Periodontol* **2011**; 82: 1121–1130.
184. **Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A.** Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* **2006**; 33: 254–264.
185. **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: 964–974.

186. **Grennberg RN.** Overview of patient compliance with medication dosing; a literature review. *Clin Ther* **1984**; 6:592-599
187. **Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Tonetti MS.** Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **2011**; 38:43–49.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Mersin'de doğdu. İlköğrenimini ve ortaöğretimini Özel Türkmen Okulu'nda, lise öğrenimini İçel Anadolu Lisesi'nde 2006 yılında tamamladı. 2011 yılında Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldu. 2012 yılı temmuz ayında Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Uzmanlık eğitimi süresince Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde klinik ve akademik faaliyetlerde bulundu.