

KRONİK PERİODONTİTİSTE BAŞLANGIÇ PERİODONTAL TEDAVİYE EK OLARAK YARA ÖRTÜCÜ AJAN (PERIOFILM®) UYGULAMASININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

CLINICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATION OF PERIOFILM® AS AN ADJUNCT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY

***Şebnem DİRİKAN İPÇİ¹, Gökser ÇAKAR GÜRLÜMAN¹,
Nazlı MENEMENCİOĞLU¹, Bahar EREN KURU^{2,1}, Ülkü NOYAN¹, Selçuk YILMAZ¹***

ÖZET

Bu çalışmada, kronik periodontitisli (KP) hastalarda başlangıç periodontal tedaviye destek olarak kullanılan, lokal sodyum piperasilin (Periofilm®) uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi incelendi. Çalışmaya sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve gingival indeksi (Gİ) ≥ 2 olan en az 2 tek köklü dişi bulunan, 20 KP'li hasta dahil edildi. 1. gruba diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi (SRP), 2. gruba SRP'ye ek olarak Periofilm® (SRP+Periofilm®) uygulandı. 0. ve 90. günde plak indeksi, Gİ, SD, rölatif ataşman ve rölatif dişeti kenarı seviyesi ölçüldü ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri toplandı. Biyokimyasal analizler için toplanan DOS örnekleri içerisinde matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 (TIMP-1) seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi. SRP ve SRP+Periofilm® gruplarının örnekleme bölgelerinde 90. günde klinik parametrelerde başlangıca göre anlamlı iyileşme saptandı ($p < 0.05$) ve sırasıyla 2.2 ± 0.8 mm ve 2.28 ± 0.68 mm SD azalması, 1.49 ± 0.84 mm ve 1.71 ± 1 mm ataşman kazancı, 0.71 ± 0.58 mm ve 0.56 ± 0.92 mm dişeti çekilmesi tespit edildi. DOS, MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyon değerleri SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında klinik parametrelere paralel olarak 90. günde başlangıca göre anlamlı değişim gösterdi ($p < 0.001$). Tüm parametrelerde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Başlangıç periodontal tedaviye ek olarak kullanılan Periofilm®'in klinik ve biyokimyasal bulgulara herhangi bir ilave katkısının olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kronik Periodontitis, Lokal Antibiyotik, MMP-8, TIMP-1

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the clinical and biochemical effects of local sodium piperacillin (Periofilm®) therapy used as an adjunct to scaling and root planning (SRP) in chronic periodontitis patients. A total of 20 patients with probing depth (PD) ≥ 5 mm and gingival index (GI) ≥ 2 in at least 2 single-rooted teeth were included. Group 1 received SRP, whereas group 2 received SRP + Periofilm® application. The clinical and biochemical parameters were monitored over a period of 90 days. At 0. and 90. days, plaque index, GI, PD, relative attachment level and gingival recession were measured. At the same days, gingival crevicular fluid (GCF) samples were also collected. After determination of GCF volume, matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) levels were measured by ELISA.

¹ Yeditepe Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı.

² Marmara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı.

At 90 days in SRP and SRP+Periofilm® groups, mean PD reduction of 2.2±0.8 mm and 2.28±0.68 mm, attachment gain of 1.49±0.84 mm and 1.71±1.00 mm, recession of 0.71±0.58 mm and 0.56±0.92 mm were found respectively (p<0.05). All periodontal sites treated with either SRP or SRP+Periofilm® revealed a decrease in MMP-8 concentration and an increase in TIMP-1 concentration which was parallel to the clinical parameters (p<0.001). Considering all parameters, no significant intergroup changes were found between the groups (p>0.05). Under the light of our findings, it can be concluded that initial periodontal therapy is essential in consolidating clinical and biochemical improvements. Both treatment groups responded to therapy with similar resolution of infection reflected to clinical and biochemical parameters.

Key Words: Chronic Periodontitis, Local Antibiotic, MMP-8, TIMP-1

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, diş üzerinde ve çevresinde kolonize olan patojen mikroorganizma türlerine ve bu mikroorganizmaların sebep olduğu konak cevabına bağlı olarak oluşan, dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinde meydana gelen periodontal dokuların yıkımı ile karakterize kronik enfeksiyonlardır (1).

Mikrobiyal dental plak içinde bulunan periodontal patojenler salgıladıkları proteolitik enzimlerle direkt yolla periodontal yıkım yaparken; toksin ve lipopolisakkarit gibi patojen ürünlerin yardımıyla yıkıcı enzim salgılayan konak hücre gruplarını uyararak veya lenfosit ve makrofajlardan sitokin salgılanması ve immun cevabın tetiklenmesi ile doku yıkım mekanizmalarını aktive ederek, indirekt yolla da periodontal yıkıma sebep olabilirler (1-3).

Günümüze kadar farklı türleri tanımlanan iltihabi mediyatörlerden biri olan matriks metalloproteinazlar (MMP), periodontal dokuların iskeletini oluşturan ekstrasellüler matriksin (ESM) protein yapısındaki moleküllerinin yıkımından sorumludurlar (4, 5). Bu proteinazlar embriyolojik gelişim, tükürük bezleri morfogenezi, diş sürmesi ve doku *remodellingi* gibi fizyolojik, periodontal hastalıklar gibi patolojik olaylarda rol alırlar (4, 6). Periodontal patojenlerin baskın hale geçmesi ile konakta meydana gelen MMP üretimi ve aktivasyonu, periodontal hastalık patogenezinde anahtar mekanizma olarak kabul edilmektedir (4).

İnterstisyel kollajenazlardan MMP-8, kronik periodontitiste (KP) rol oynayan önemli bir mediyatördür. Özellikle nötrofillerden, dişeti fibroblastlarından, epitel hücrelerinden, endotelial hücrelerden ve odontoblastlardan üretilir (4, 7-9). MMP-8 iltihaplı dişeti, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte en fazla bulunan ve periodontal dokulardaki kollajen yapının yıkımıyla direkt ilişkilendirilen ana kollajenazdır (10-22). Enzimin aktif formu bağ dokusu yıkımı ile ilişkilendirilmiş ve uygulanan periodontal tedavilerle seviye ve

aktivitelerinin baskılandığı tespit edilmiştir (12, 16-18, 21-24).

MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge, enzim aktivitesinin ESM yıkımı üzerindeki etkisini doğrudan etkilemektedir. MMP inhibitörlerinden bir tanesi matriks metalloproteinaz doku inhibitörüdür (*Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase*) (TIMP) (25, 26). 4 çeşit TIMP vardır, bunlardan TIMP-1, TIMP ailesinin temel üyesidir, periodontal lezyonlarda yer alır, doku kaynaklı MMP'leri kontrol eder ve baskılar (4, 7). Periodontal tedavilerin bu konuya yönelik spesifik amacı, MMP'ler ve inhibitörlerini etkileyerek kollajenaz aktivitesinin azaltılmasıdır.

Başarılı periodontal tedavi doku yıkımının durdurulmasına, etyolojik ajanların eliminasyonu veya kontrolüne ve mikrobiyal floranın sağlıklı ağızlardaki mikrofloraya benzer hale gelmesine bağlıdır (27). Patojenik subgingival mikroflora eliminasyonu başlangıç periodontal tedavi yaklaşımı ile elde edilebilir (22, 28). Ancak, özellikle derin periodontal ceplerde tek başına başlangıç periodontal tedavi şüpheli periodontopatojenleri ortamdaki uzaklaştırmada, bu mikroorganizmaların dişeti epiteli, subepitelyal bağ dokusu ve dentin tübülleri içerisine invaze olma potansiyeline bağlı olarak, etkili olmayabilir (29). Ayrıca bazı periodontopatojenler dil, bademcik ve yanak mukozasında barınıp daha sonra diş yüzeyinde tekrar kolonize olabilirler (29). Bu nedenle, spesifik periodontopatojenleri baskılama ve/veya ortadan kaldırma ve diş yüzeyindeki kolonizasyonlarını kontrol etmeye yönelik tedavi yaklaşımları önem kazanmış ve mekanik tedavinin sistemik veya lokal bir antimikrobiyal ajanla medikal olarak desteklenmesinin, bu tedavinin başarısını arttırabileceği düşünülmüştür (30-32).

Periofilm®, sodyum piperasilin içeren, koruyucu bir film tabakası oluşturarak ağız boşluğunda yer alan bakterilerle kontaminasyonu engelleyen ve böylece ikinci bir enfeksiyon gelişme riskini azaltan, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini (*Scaling/Root Planning* (SRP)) takiben uygulamada

da tedavi etkinliğini arttırdığı öne sürülen yara örtücü bir ajandır (33). Dokuya yapışma özelliğinin iyi olduğu ve bakteri gelişimini önlediği belirtilmektedir (33). Literatür incelendiğinde, başlangıç periodontal tedaviye destek olarak Periofilm® kullanımının klinik ve biyokimyasal etkilerini inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, mekanik tedaviyi desteklemek amacıyla yeni bir yara örtücü ajan olan Periofilm® kullanılması ve bu tedavi yaklaşımının klinik parametrelere ek olarak, periodontal harabiyette önemli rolü olduğu düşünülen, konak cevabını gösteren nötrofil kaynaklı MMP-8 ve TIMP-1 üzerindeki etkisinin tek başına mekanik tedavi ile karşılaştırılarak araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yer alan bireyler, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran, klinik ve radyografik bulgularına göre KP teşhisi konulan hastalar arasından seçildi (34, 35). Hastaların herhangi bir sistemik hastalığının bulunmamasına, ilaç allerjilerinin olmamasına, son 6 ay içerisinde periodonsiyumu etkileyecek ilaç kullanmamalarına, sigara içmemelerine ve her yarım çenede, radyografik olarak kemik yıkımının gözlemlendiği, en az bir periodontal bölgede sondalama derinliği (SD) ≥ 5 mm ve gingival indeks (Gİ) ≥ 2 değerlerine sahip olan en az 2 adet tek köklü dişin bulunmasına dikkat edildi. Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara tedavi işlemlerine başlamadan önce, periodontal hastalıklar, periodontal hastalığın nedeni olan mikrobiyal dental plak, mikrobiyal dental plaktan korunma yöntemleri, ağız hijyeni eğitimi, yapılacak olan periodontal tedaviler ve işlem sırasında kullanılan materyaller ve alternatif tedavi yöntemleri hakkında detaylı bilgiler verilerek tedavi işlemleri için sözlü ve yazılı onayları alındı.

Araştırmada klinik indeks ve ölçümlerden plak indeksi (PI), Gİ, SD, rölatif ataşman seviyesi (RAS) ve rölatif dişeti kenarı seviyesi (RDKS) ölçüldü. Tüm klinik ölçümler, 1 mm'lik kalibrasyona sahip 15 mm'lik periodontal sonda (PCP 15 UNC, Hu-Friedy Instrument Co. Şikago, Amerika Birleşik Devletleri) yardımıyla, 0. ve 90. günlerde kaydedildi. Başlangıç tedavisinden önce KP tanısı konmuş hastalara diş fırçası ve diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımını içeren ağız hijyen eğitimi verilerek hastalar 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. Yeterli düzeyde ağız hijyeni sağlayabilen hastalar, rastgele 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı.

0.günde SRP ve SRP + Periofilm® gruplarının tüm ağız klinik ölçümleri yapıldı, ağız içi fotoğrafları alındı, $SD \geq 5$ mm ve $Gİ \geq 2$ olan tek köklü dişlerden DOS örnekleri kağıt şeritler (Periopaper®, Oraflow Inc., New York, Amerika Birleşik Devletleri) ile 30 sn süresince oluk içinden toplandı. SRP grubuna 0. ve 7. günlerde olmak üzere 2 seans SRP yapıldı. SRP + Periofilm® grubuna 0. ve 7. günlerde 2 seans SRP'ye ek olarak lokal sodyum piperasilin (Periofilm®), toz ve likitin 2 dk. çalkalanmasının ardından, künt bir şırınga yardımıyla uygulandı. Çalışmanın 21. ve 35. günlerinde tüm hastaların ağız hijyen seviyeleri kontrol edildi ve diş yüzeylerine polisaj uygulandı. 90. günde klinik ölçümler ve ağız içi fotoğraflar tekrarlandı. DOS örnekleri; tedavi öncesi 0. günde ve tedavi sonrası 90. günde her hastanın iki farklı bölgesinden olmak üzere iki kez toplandı. MMP-8 ve TIMP-1 seviyeleri ELISA kiti (R&D systems, Minneapolis, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için bilgisayar programı (NCSS 2007&PASS 2008 *Statistical Software*, Utah, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grup içi karşılaştırmalarda *Wilcoxon Signed ranks* testi, gruplar arası karşılaştırmalarda *Mann Whitney-U* testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya, 35-75 yaş arası sistemik olarak sağlıklı, tedavi öncesi klinik parametre değerleri birbirleri ile uyum gösteren 10 kadın ve 10 erkek toplam 20 hasta dahil edildi. Biyokimyasal değerlendirmeler için bu hastaların $SD \geq 5$ mm ve $Gİ \geq 2$ olan toplam 40 bölgesinden 0. ve 90. günde toplam 80 biyokimyasal örnek alındı. Tedavi süresi boyunca hastalarda enfeksiyon gelişimine rastlanmadı. Lokal antibiyotik kullanımına bağlı yan etki meydana gelmedi.

Tüm ağız ve örnekleme bölgesi, Pİ ve Gİ değerleri SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında 0. ve 90. günlerde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p < 0.01$) (Tablo 1). Gruplar arası karşılaştırmada ise tüm ağız ve örnekleme bölgesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız, örnekleme bölgesi Pİ ve Gİ ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

		SRP	SRP+Periofilm®	p
Pİ Tüm ağız	0. gün	2.09±0.26	2.38±0.39	0.063 ^{AD}
	90. gün	0.55±0.31	0.36±0.09	
	Fark	1.54±0.37	1.02±0.43	0.364 ^{AD}
	p	0.01 ^{**}	0.01 ^{**}	
Pİ Örnekleme Bölgesi	0. gün	2.70±0.47	2.74±0.45	0.998 ^{AD}
	90. gün	0.30±0.47	0.45±0.51	
	Fark	2.40±0.50	2.25±0.72	0,584 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.001 ^{***}	
Gİ Tüm ağız	0.gün	1.85±0.67	2.26±0.45	0.174 ^{AD}
	90. gün	0.34±0.36	0.17±0.09	
	Fark	1.51±0.75	2.04±0.35	0.121 ^{AD}
	p	0.01 ^{**}	0.01 ^{**}	
Gİ Örnekleme Bölgesi	0. gün	2.45±0.51	2.5±0.51	0.755 ^{AD}
	90. gün	0.25±0.44	0.45±0.51	
	Fark	2.20±0.62	2.05±0.51	0.376 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.001 ^{***}	

AD: P>0.05, anlamlı değil, ** p<0.01, *** p<0.001

Tedavi sonrası 90. günde, tüm ağız ve örnekleme bölgesinde, her iki tedavi grubunda da anlamlı SD azalması ve ataşman kazancı gözlemlendi (p<0.01) (Tablo 2). RDKS olarak ifade edilen dişeti çekilmesi değerlerindeki değişim tüm ağızda her iki tedavi grubunda da anlamlı bulunmazken (p>0.05), örnek-

leme bölgesinde bu değerler anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 2). Gruplar arası karşılaştırmada, tüm ağız ve örnekleme bölgesine ait SD azalması, ataşman kazancı ve dişeti çekilmesi değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız, örnekleme bölgesi SD, RAS ve RDKS ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları.

		SRP	SRP+Periofilm®	p
SD (mm) Tüm ağız	0.gün	4.36±0.37	4.56±0.33	0.821 ^{AD}
	90. gün	3.13±0.55	3.07±0.21	
	Fark	1.24±0.39	1.49±0.38	0.174 ^{AD}
	p	0.01 ^{**}	0.01 ^{**}	
SD (mm) Örnekleme Bölgesi	0. gün	5.63±0.70	5.84±0.61	0.119 ^{AD}
	90. gün	3.43±0.77	3.56±0.77	
	Fark	2.20±0.80	2.28±0.68	0.530 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.001 ^{***}	
RAS (mm) Tüm ağız	0.gün	10.31±0.62	9.77±1.56	
	90. gün	9.10±0.57	8.45±0.71	
	Fark	1.21±0.34	1.32±0.39	0.089 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.001 ^{***}	
RAS (mm) Örnekleme Bölgesi	0. gün	10.89±1.40	10.5±1.24	
	90. gün	9.4±1.27	8.79±1.49	
	Fark	1.49±0.84	1.71±1.00	0,663 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.001 ^{***}	
RDKS (mm) Tüm ağız	0.gün	5.94±0.46	5.21±1.36	
	90. gün	5.97±0.44	5.38±0.65	
	Fark	-0.03±0.42	-0.17±0.48	0.677 ^{AD}
	p	0.646 ^{AD}	0.508 ^{AD}	
RDKS (mm) Örnekleme Bölgesi	0. gün	5.26±1.30	4.66±0.87	
	90. gün	5.98±0.88	5.23±1.25	
	Fark	-0.71±0.58	-0.56±0.92	0,849 ^{AD}
	p	0.001 ^{***}	0.05 [*]	

AD: P>0.05, anlamlı değil, ** p<0.01, *** p<0.001

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyon ve total miktar değerlerinin, SRP ve SRP+Periofilm® gruplarında 0. günden 90. güne istatistiksel olarak anlamlı bir

değişim gösterdiği tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 3). Gruplar arası karşılaştırmada, konsantrasyon ve total miktar değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Tedavi öncesi ve sonrası MMP-8 ve TIMP-1 konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) ve total miktar (μg) ortalama ve standart sapma değerleri ile fark ortalamaları

		SRP	SRP+Periofilm®	p
MMP-8 Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	0.gün	31,56±28,24	32,29±29,41	0,626 ^{AD}
	90. gün	15,80±11,64	16,95±9,44	
	Fark	15,76±23,53	15,34±19,77	0,402 ^{AD}
	p	0,001 ^{***}	0,001 ^{***}	
MMP-8 Total Miktar (μg)	0.gün	7,54±4,89	9,71±8,01	0,552 ^{AD}
	90. gün	2,77±1,67	2,75±1,84	
	Fark	4,77±4,62	6,96±6,65	0,088 ^{AD}
	p	0,001 ^{***}	0,001 ^{***}	
TIMP-1 Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	0.gün	14,49±6,02	22,45±9,11	0,144 ^{AD}
	90. gün	50,45±25,26	45,50±21,74	
	Fark	35,96±23,43	23,05±20,08	0,892 ^{AD}
	p	0,001 ^{***}	0,001 ^{***}	
TIMP-1 Total Miktar (μg)	0.gün	4,92±1,88	6,43±3,15	0,137 ^{AD}
	90. gün	22,78±13,564	23,95±18,52	
	Fark	17,86±9,47	17,52±8,92	0,935 ^{AD}
	p	0,001 ^{***}	0,001 ^{***}	

AD: $P>0.05$, anlamlı değil, *** $p<0.001$

TARTIŞMA

Günümüzde periodontal hastalığın, biofilm içinde yer alan mikroorganizmalardan kaynaklandığı bilinmektedir. Bulgular her bir periodontal hastalığın spesifik tip mikroorganizmalar tarafından meydana getirildiğini ve her bir periodontal hastalığın mikrobiyal florasının farklı olduğunu göstermektedir³⁶. Periodontal açıdan sağlıklı bölgelere ait florada, gram (+) fakültatif türlerin baskın olduğu ve hastalık belirtilerinin başlaması ile birlikte floranın gram (-) anaerob türlere doğru bir kayış gösterdiği ortaya konmuştur (2, 35, 37-39). Periodontal doku harabiyeti ile karakterize olan KP'ye ait mikrobiyal flora kompleks bir yapıya sahiptir ve gram (-) zorunlu anaerob türler baskındır (40, 41). Periodontal hastalıkların vazgeçilmez tedavi basamağı olan başlangıç periodontal tedavi her zaman için ilk temel tedavi basamağıdır. Literatürde başlangıç periodontal tedavinin antimikrobiyal ajanlarla lokal veya sistemik olarak desteklendiği bir çok çalışma bulunmaktadır (27, 29, 31, 33, 36, 42, 43). Bu çalışmaların temelinde antimikrobiallerin monoterapi seçeneği olmadığı ancak SRP ile birlikte kullanıldığında başarılı olunabileceği belirtilmiştir. SRP'ye destek olarak kullanılacak antimikrobiyal ajan seçiminde etken

mikroorganizma türleri ve ortamın özellikleri, seçilmesi gereken antimikrobiyal ajan hakkında araştırmacılara ışık tutmaktadır.

Bu çalışmada SRP ve SRP+Periofilm® uygulaması sonrası klinik ve biyokimyasal parametrelerde başlangıca göre anlamlı değişim saptanırken, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Periofilm uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametrelere ilave bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir.

Penisilinler periodontolojide sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (43). Yapılan çalışmalarda penisilinlerin *Aggregatibacter actinomycetem-comitans* dışındaki (43) birçok periodontal patojene karşı etkili oldukları belirtilmiştir (44-46). Layton ve ark. (47) penisilinlerin DOS'a da penetre olabildiklerini belirtmiştir. Öte yandan, SRP'ye destek olarak sistemik penisilin, amoksisilin ve ampisilin kullanımının çok az avantaj sağladığı ve bunun nedeninin penisiline dirençli mikroorganizmaların bir çoğunun beta-laktamaz salgılamaları olduğu belirtilmiştir (48, 49). Kinder ve ark. (48), 42 periodontitis hastası üzerinde yaptıkları çalışmalarında, penisiline karşı gelişen direnç ve beta-laktamaz varlığını incelemişlerdir. Penisilin uygulanan hastalarda % 3.8 oranında penisiline karşı

direnç gelişirken, penisilin uygulanmayan hastaların % 1.7'sinde direnç bulunmuştur. Direnç gösteren bakteri türlerinin *Bacteriodes*, *Veilonella*, *Eikenella*, *Capnocytophaga* ve *Haemophilus* olduğu, penisilin uygulanan bölgede % 76, uygulanmayan bölgede ise % 48 beta-laktamaz üretimi tespit edilmiştir. Walker ve ark. (46), 52 periodontitisli hastanın 406 adet bölgesini beta-laktamaz üretimi açısından takip etmişlerdir. Hastaların % 60'ından fazlası ve örnekleme bölgelerinin % 24'ü beta-laktamaz aktivitesi göstermiştir. Beta-laktamaz aktivitesinin, cep derinliği miktarı ile doğru orantılı olarak arttığı; 7 mm'lik ceplerin %50'sinde beta-laktamaz üretimi (+) iken, 3 mm'lik ceplerin % 13'ünde beta-laktamaz üretimi (+) bulunmuştur (46). Beta-laktamaz salgılayan mikroorganizmalar, subgingival floranın küçük bir yüzdesini oluşturmalarına rağmen bu küçük yüzdeli mikroorganizma topluluğu, DOS'ta beta-laktamaz salgıladıkları zaman, kullanılan antimikrobiyal ajanın etkinliğini ortadan kaldırarak normal şartlarda penisilin'in etki edebileceği diğer subgingival mikroorganizmaları da korumaktadırlar (46). Bu nedenle derin ceplerde çok rastlanılan beta-laktamaz aktivitesi SRP'ye destek olarak uygulanan penisilin amoksisilin ve ampisilin'in sadece kısmi olarak başarılı veya etkisiz olmasına neden olmaktadır (46). Bu nedenle penisilin türevi ilaçların beta- laktamaza karşı dirençli olabilmeleri için, beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine kullanılarak etkinliklerinin artırılması beklenmektedir.

Bu çalışmada kullanılan Periofilm[®], sodyum piperasilin etken maddeli, penisilin türevi ve beta-laktamaz inhibitörü içermeyen bir lokal antimikrobiyal ajandır. Tüm klinik ve biyokimyasal bulgular bir arada değerlendirildiğinde Periofilm[®]'in SRP'ye herhangi bir ilave katkısı saptanmamıştır. Periofilm[®] ile ilgili literatürler değerlendirildiğinde Periofilm[®] kullanılmasının klinik parametreleri olumlu olarak etkilediği saptanmıştır. Ancak bu literatürlerde tek başına SRP uygulamasını içeren kontrol grubu yoktur. Bu nedenle bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar periodontal tedavinin temel basamağı SRP'nin etkisi ile ortaya çıkmış olabilir.

Bu çalışma, periodontal hastalıklarda başlangıç periodontal tedavi ve başlangıç periodontal tedavinin Periofilm[®] ile desteklenmesinde MMP-8 ve TIMP-1 enziminde meydana gelebilecek değişiklikleri DOS'ta araştıran ve klinik sonuçlarla birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışmada Periofilm[®]'in klinik ve biyokimyasal parametrelere

herhangi bir ilave katkısı saptanmamıştır, ancak periodontal hastalıklarda mekanik tedaviye destek olarak Periofilm[®] kullanımının yerinin net olarak belirlenebilmesi için, çeşitli hastalık gruplarında, farklı zaman dilimlerinde, farklı doz ve sürelerdeki etkisinin, çeşitli ilaç kombinasyonları ile birlikte incelendiği uzun dönem araştırmalara literatürde gereksinim vardır. Bu çalışma, konu ile ilgili gelecek araştırmalar için öncü niteliğindedir.

KAYNAKLAR

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. Ann Periodontol, 1996; 11: 821-78.
2. Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. J Periodontol, 1985; 56 (8): 447-56.
3. Mousques T, Listgarten MA, Philips RW. Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microbial flora. J Periodont Res, 1980; 15: 144-151.
4. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. J Periodontol, 1993; 64 (5 Suppl): 474-84.
5. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. Periodontol 2000, 2003; 31: 77-104.
6. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. Periodontol 2000, 2000; 24: 226-38.
7. Ryan ME, Ramamurthy S, Golub LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. Curr Opin Periodontol, 1996; 3: 85-96.
8. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. Periodontol 2000, 1997; 14: 144-57.
9. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönkä H, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. J Dent Res, 2000; 79 (1): 77-84.
10. Golub LM, Suomalainen K, Sorsa T. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. Curr Opin Dent, 1992; 2: 80-90.
11. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi

- D, Ramamurthy NS, Gruber B, Salo T, Kontinen YT. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*, 1995; 22 (2): 100-109.
12. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res*, 1997; 46 (8): 310-319.
 13. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontol Res*, 1995; 30 (1): 23-33.
 14. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Kontinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 1996; 23 (12): 1127-1132.
 15. Ingman T, Sorsa T, Lindy O, Koski H, Kontinen YT. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 1994; 21 (1): 26-31.
 16. Chen HY, Cox SW, Eley BM, Mäntylä P, Rönkä H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 2000; 27 (5): 366-369.
 17. Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol*, 1999; 70 (11): 1292-302.
 18. Kiili M, Cox SW, Chen HY, Wahlgren J, Maisi P, Eley BM, Salo T, Sorsa T. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol*, 2002; 29 (3): 224-232.
 19. Sorsa T, Mäntylä P, Rönkä H, Kallio P, Kallis GB, Lundqvist C, Kinane DF, Salo T, Golub LM, Teronen O, Tikanoja S. Scientific basis of a matrix metalloproteinase-8 specific chair-side test for monitoring periodontal and peri-implant health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1999; 30: 130-40.
 20. Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA. Activation of neutrophil collagenase in periodontitis. *Infect Immun*, 1999; 67 (5): 2319-26.
 21. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, Kallio P, Törnwall J, Srinivas R, Kontinen YT, Sorsa T. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2, -8, -13, and -14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res*, 2000; 79 (12): 1969-77.
 22. Kinane DF, Darby IB, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, Mäntylä P. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontol Res*, 2003; 38 (4): 400-04.
 23. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M, Yücel A, Ayhan E, Karaduman B, Ozcan G. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *J Clin Periodontol*, 2005; 32 (9): 1011-5.
 24. Kumar MS, Vamsi G, Sripriya R, Sehgal PK. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J Periodontol*, 2006; 77 (11): 1803-8.
 25. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Docherty JP, Kinane DF. Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase levels in healthy and diseased sites. *J Clin Periodontol*, 1995; 22: 505-09.

26. Kubota T, Matsuki Y, Nomura T, Hara K. In situ hybridization study on tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) mRNA-expressing cells in human inflamed gingival tissue. *J Periodont Res*, 1997; 32: 467-72.
27. Noyan Ü, Yılmaz S, Kuru B, Kadir T, Acar O, Büget E. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 158-65.
28. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1981; 8: 57-72.
29. Rams TE, Slots J. Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000*, 1996; 10: 139-159.
30. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intra-oral translocation of periodontopathogens jeopardizes the outcome of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 499-507.
31. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res*, 2002; 37 (5): 389-98.
32. Ciancio SG. Nonsurgical chemical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, 1995; 9: 27-37.
33. Visconti PC, Capuano A, Parrini S. Local antibiotic therapy with sodium piperacillin. *Dental Cadmods*, 2003; 04: 73-81.
34. Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. Carranza FA *Clinical Periodontology*. 10. bs., USA : W.B. Saunders Co., 2009, s: 100-109.
35. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999; 4: 1-6.
36. Joyston-Bechal S, Smales FC, Duckworth R. A follow-up study 3 years after metronidazole therapy for chronic periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1986; 13: 944- 949.
37. Africa CW, Parker JR, Reddy J. Study of the cultivable flora of subgingival plaque of patients with severe periodontitis. *J Dent Assoc S Afr*, 1985; 40 (1): 11-4.
38. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 1997; 24 (10): 767-76.
39. O'Conner BC, Newman HN, Wilson M. Susceptibility and resistance of plaque bacteria to minocycline. *J Periodontol*, 1990; 61: 228-33.
40. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*, 1997; 14: 12-32.
41. Lamont RJ, Oda D, Persson RE, Persson GR. Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with gingival epithelial cells maintained in culture. *Oral Microbiol Immunol*, 1997; 7: 364-367.
42. Rifkin BR, Vernillo AT, Golub LM. Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically modified analogs. *J Periodontol*, 1993; 64 (8 Suppl): 819-27.
43. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*, 1990; 17 (7): 479-93.
44. Sutter VL, Jones JM, Ghoniem AT. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal diseases. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983; 23: 483-486.
45. 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 (suppl): 67-74.

46. Walker CB, Tyler KT, Low SB, King CJ. Penicillin degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*, 1987; 2: 129-31.
47. Layton JM, Walker CB, Pappas JD. Gingival fluid level of amoxicillin and its MIC's for periodontal bacteria. *J Dent Res*, 1983; 62 (spec. issue): 290.
48. Kinder SA, Holt SC, Kornman KS. Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis. *J Clin Microbiol*, 1986; 23: 1127-1133.
49. Valdes MV, Lobbins PM, Slots J. Beta-lactamase producing bacterian in the human oral cavity. *J Oral Pathol*, 1982; 11: 58-63.

Yazışma Adresi:

şbnem DİRİKAN İPÇİ

Yeditepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı

Bağdat Cad. No: 238, 34728, Göztepe / İSTANBUL

Tel: 0216 363 60 44 / 6421

Faks: 0 216 363 62 11

e-mail: sebnendirikan@hotmail.com