



## KONAK MODÜLASYON AJANLARI

### HOST MODULATION AGENTS

Arş. Gör. Dt.Abdulsamet TANİK\*

Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU\*

**Makale Kodu/Article code:** 2398  
**Makale Gönderilme tarihi:** 29.09.2015  
**Kabul Tarihi:** 13.05.2016

#### ÖZ

Geçmişte, mikrobiyal dental plağın eliminasyonu periodontal tedavinin odak noktası ve ilkesi olarak kabul ediliyordu. Günümüzde ise, konak yanıtının lokal olarak aşırı enflamatuvar cevabını birçok tedavi yaklaşımları ile kontrol altına almak için nasıl manipüle edilebiliriz üzerinde duruluyor. Konak yanıtını proteolitik enzimlerin modifikasyonu da dahil olmak üzere, matris metalloproteinaz, hücre aktivitesinin uyarılması ve hücre dışı matrisin değiştirilmesi gibi birçok yöntem etkileyebilir. Bütün bu yöntemler konak modülasyonu olarak kabul edilebilir. Daha etkili tedavi yaklaşımları ile mikrobiyal dental plağı hedefleyen kombine tedaviler, konak modülasyon tedavilerde sinerjik etkili olması gelecekte olasıdır. Günümüzde diş hekimleri kronik hastalıklarda yeni sistemik ve lokal ilaç tedavileri ile kurulan tedavi stratejilerini birleştirmeleri gerekir. Bu ajanların daha da geliştirilmesi periodontal hastalığın altında yatan biyokimyasal temeli belirli tedavi yaklaşımları için gereken kolaylık sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmün yanıt, Antibiyotikler, Periodontal hastalıklar

#### ABSTRACT

In the past, elimination of the microbial dental plaque was the focus and tenet of periodontal therapy. Currently, many therapeutic approaches are focusing on how the host response can be manipulated in favor of controlling excessive inflammatory responses locally. Many aspects of the host response can be affected, including modification of proteolytic enzymes such as matrix metalloproteinases, stimulation of cellular activity, and alteration of the extracellular matrix; all these aspects can be considered as host modulation. It is likely in the future that more effective therapeutic approaches will include multiple, synergistic host modulation therapies combined with treatments that target the microbial dental plaque. Today, dentists are required to join a new treatment strategy established by systemic and local drug treatments for chronic diseases. Further development of these agents for periodontal diseases biochemical basis underlying the necessary assistance be provided for specific treatment approaches.

**Keywords:** Immune response, Antibiotics, Periodontal diseases

#### GİRİŞ

Periodontal hastalık periodonsiyumu oluşturan dokuların bakteriyel kronik iltihabı ile gelişen fırsatçı bir enfeksiyon hastalığıdır. Periodontal hastalık gingival enflamasyon, periodontal doku yıkımı, alveolar kemik kaybı ile karakterizedir. Ağız boşluğunda; tükürükte, dilin arka ve yan yüzeylerinde, ağız mukozasında ve diş eti cebinde daima var olan bakterileri yok etmek mümkün değildir. Periodontal hastalığın oluşmasında

primer etken olan dental plak varlığına rağmen hastalığın şiddeti ve yayılma tarzı tek başına mevcut dental plağın miktarı ile ilişkilendirilemez. Konağın bu patojenlere vermiş olduğu cevap periodontal doku yıkımı ve alveol kemik kaybının temel nedenidir.<sup>1-3</sup>

Önceki çalışmalar konak yanıtını subgingival diştaşlarının oluşturduğu bakteriyel yükün organizmaya etkilemesi şeklinde tanımlanıyordu. Bu bakteriyel yük aynı zamanda hastalığın şiddetini ve ilerlemesini

\*Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD



belirlenmesi açısından son derece önemlidir. Mikrobiyal dental plak bakterileri periodontal dokulara verdiği hasar sonucunda dokudan sitokinler, enflamatuvar mediyatörler, diğer enzimler salınırlar. Günümüzde ise periodontal dokularda oluşan yıkım, plak bakterilerden ziyade dokunun mikroorganizmalara enflamasyonla cevap vermesidir. Mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların başlaması ve gelişmesinde primer etyolojik faktördür; ancak immün yanıtı genetik faktörler (genotip gibi modifiye edilemeyen yatkınlık oluşturan faktörler), sistemik faktörler ve çevresel faktörler (diyabet, mikrobiyal dental plak, sigara içmek ve stres) belirler. Periodontal hastalık çeşitli risk ve yatkınlık oluşturan faktörlerle ilişkili multifaktöriyel, kompleks eko-genetik bir hastalıktır.<sup>4-6</sup>

Konak Modülasyon Tedavileri (KMT) için birçok çalışmalar yapılmaktadır. Amaç dokudaki yıkımı azaltmak veya modifiye etmektir. Yani, plağın periodontal dokulardaki immün -enflamasyon cevabını azalmaktır. KMT periodontal hastalığın tamamlayıcı tedavisi gibi dokunu cevabını farklı yollarla düzenleyen birçok farmakolojik ajanlar geliştirmek mümkündür.

#### **KMT**

KMT periodontal dokudaki yıkımı azaltan, mevcut durumu stabil yapan, periodonsiyumda rejenerasyonu modifiye eden, konak yanıtının yıkıcı etkisini olumlu yönde düzenleyen, dokunun rejeneratif ve koruyucu etkisini aktif eden bir tedavi konseptidir. KMT periodontal tedavinin bir parçası olan sistemik ve lokal ilaç türevlerini kapsar. Bunlar geleneksel periodontal tedavilere ek olarak kullanılan tamamlayıcı tedavilerdir. Örneğin; detertraj, kök düzleştirme ve periodontal cerrahide kullanılabilir. Periodontitisli hastalarda KMT tedavisinin kullanılabilirliği için periodontitisin patogenezisini, konağın hastalığa olan eğilimi ve periodontitisin prognozunu bilmek gerekir.<sup>7</sup>

KMT periodontal tedavi stratejilerden en güncel olan tedavi yaklaşımıdır. Tarih boyunca periodontal tedavi detertraj ve kök düzleştirme, oral hijyen alışkanlıkları ve periodontal cerrahi yoluyla bakteri birikiminin azaltılmasına odaklanmıştır. Buna karşın kronik hastalıkların geleneksel tedavi sonrası sonuçlarını genellikle stabil ve öngörülebilir değildir. Periodontal hastalık ve sağlık; birincisi dokudaki proinflamatuvar yıkım ve bakteriyel yük arasındaki direnç, ikincisi dokudaki enflamasyonun çözülmesi ve yıkıcı sürecin durması arasındaki dengeye bağlıdır.<sup>4,8</sup>

KMT konak ve bakterilerin etkileşimi sonucu

dokuda oluşan yıkımın tedavi edilmesi şeklinde anlayabiliriz. Konak cevabı pek çok dokudaki yıkım ve periodontitisin klinik bulguların ortaya çıkmasından sorumludur. KMT normal defans mekanizmasını ve inflamasyonu durdurmaz, bunun yerine yara iyileşmesi ve periodontal stabiliteyi sağlamak için aşırı patolojik olarak oluşan inflamasyonun düzenlenmesini gerçekleştirir.<sup>9</sup>

Birçok ilaç grupları KMT içinde değerlendirilebiliriz. Bunlar Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), Bifosfonatlar, Tetrasiklikler, Mine matriks proteinler, büyüme faktörleri ve kemik morfogenetik proteinler (BMP).

#### **Sistemik olarak kullanılan ilaçlar**

##### **1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar**

**(NSAİİ):** NSAİİ prostaglandinlerin oluşumunu inhibe ederler. Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) Lipopolisakkarit(LPS) varlığına karşı gingivanın epitel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, nötrofiller tarafından oluştururlar. LPS gram-pozitif hücre duvarında bulunan bir antijendir. PGE<sub>2</sub> periodontitis çalışmalarında yaygın olarak araştırılmıştır, çünkü PGE<sub>2</sub> osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik rezorpsiyonlarda düzenleyicidir. Ayrıca PGE<sub>2</sub> fibroblast fonksiyonları ve immün cevabının düzenleyici etkisini inhibe eder.<sup>10,11</sup>

NSAİİ prostaglandinleri inhibe eder ve doku inflamasyonu azaltır. NSAİİ ağrı, akut inflamasyon ve çeşitli kronik inflamasyon durumlarının tedavisinde kullanılırlar. NSAİİ; salisatlar (örneğin; aspirin), indometazin, propionik asit türevleri (örneğin; ibuprofen, flurbiprofen, naproksen) ilaç gruplarından oluşur. NSAİİ, PGE<sub>2</sub> ürünlerin salınımını engeller, böylece periodontal dokulardaki osteoklast etkinliği ve inflamasyonu inhibe eder. Çalışmalar göstermiştir ki, indometazin, flurbiprofen ve naproksen gibi NSAİİ 3 yıl boyunca düzenli kullananlar plaseboya göre alveolar kemik kaybı oranı önemli derecede düşük bulundu.<sup>12,13</sup>

NSAİİ periodontitis tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanıldığı zaman ciddi yan etkilere sahiptir. Uzun süre düzenli olarak kullanıldığı zaman periodontal yarar sağlarlar. Uzun süreli kullanıldığında NSAİİ gastrointestinal problemler, hemoraji (trombosit agregasyonu azaltılması), böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları gibi önemli yan etkilere sahiptirler. Ayrıca araştırmalar göstermiştir ki, periodontal yarar için uzun süreli NSAİİ kullanıldığında ve hastalar bu ilaçları sonlandırdığı zaman alveolar kemik kaybı oranı hızlanır ve başlangıç seviyesine kadar ulaşır. Buna **rebound etkisi** denir.



Bu sebeplerden dolayı periodontitisin tamamlayıcı tedavisinde uzun süreli NSAİİ asla kullanılmamalıdır.<sup>7,14</sup>

Önceki çalışmalar tamamlayıcı periodontitisin tedavisinde selektif COX-2 inhibitörleri tavsiye ederler. Siklooksijenaz enzimleri araziidonik asitten prostaglandinlere dönüşürler. Bu enzimlerin iki ayrı COX-1 ve COX-2 izoformu vardır. COX-1, yapıcı olarak ifade edilir ve antitrombojenik ve sitoprotektif fonksiyonlara sahiptirler. Bu yüzden NSAİİ COX-1 tarafından non selektif inhibisyonu gastrointestinal ülserasyonlar ve hemostazinin bozulması gibi yan etkilere neden olur. COX-2; çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve LPS sekresyonu sonrasında üretilirler ve artmış düzeyde prostaglandinlerin salınımı ile sonuçlanır. İnflamasyonun azaltılması sonucu selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2 inhibitörlerini inhibe eder. Araştırmacılar, selektif COX-2 inhibitörleri uzun süreli non selektif NSAİİ kullanımından sonra görülen yan etkiler olmaksızın periodontal inflamasyonu azaltıldığını göstermiştir. Önceki çalışmalar selektif COX-2 inhibitörleri hayvan çalışmalarda alveolar kemik kaybını yavaşlattığını belirlemişler ve insan periodontal dokusunda prostaglandinleri modifiye edilmişlerdir.<sup>15-17</sup>

Sonuç olarak, NSAİİ (selektif COX-2 spesifik inhibitörleri) periodontal hastalık tedavisinde KTM' nin tamamlayıcısı gibi göstermek şimdilik mümkün değildir.

## **2. Bifosfonatlar**

Kemik metabolizmasını etkileyen ajanlardır. Osteoklast aktivitesini bozarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Kesin olarak mekanizmaları bilinmiyor, ama araştırmalar bifosfonatların osteoblast metabolizmasını ve lizozomal enzimleri engellediğini göstermiştir. Son araştırmalarda bifosfonatların antikolejenez özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bifosfonatların osteoklast aktivetelerini düzenlendiğinden periodontitis tedavisinde kullanılması yararlı olabilir. Araştırmacılar erken dönemde, köpeklerde oluşturulan periodontitisin alendronat ile tedavisinde, plaseboya göre önemli düzeyde kemik yoğunluğu arttırdığını ifade etmişlerdir. Deneysel modellerde oluşturulan periodontitiste bisfosfonatlar alveol kemik rezorpsiyonunu azaltmıştır. İnsan çalışmalarda bu ajanlar alveolar kemik durumunu ve yoğunluğunu artırıcı bulgular gözlemlemiştir.<sup>4,18</sup>

Bazı bifosfonatlar kemik kalsifikasyonların inhibisyonunda ve beyaz kan hücrelerini sayısında istenmeyen etkilere sahiptirler. Ayrıca son bildirilen rapor-

larda bifosfonatlar ile yapılan tedavilerde çenelerde avusküler nekrosiz oluştuğunu gösterilmiştir. Bu durum kemik dokusu için risk oluşturduğundan diş çekimi endike değildir.<sup>19</sup>

Sonuç olarak, NSAİİ gibi bifosfonatlar periodontal tedavi için endike olan, fakat ilaç olarak onaylanmayan ajanlardır.

## **3. Subantimikrobiyal- Doksisisiklin Doz (SDD):**

SDD, düşük doz doksisisiklin veya Periostat olarak adlandırılmaktadır. Tetrasiklin ailesinden olan ve periodontitis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Tetrasiklin ilaçlar hem sistemik hem de lokal olarak kullanılan ilaçlardır. Son zamanlarda daha çok KMT için sistemik olarak tercih edilmektedir. Tetrasiklin sadece kronik periodontitislerde değil aynı zamanda spesifik veya agresif tip periodontitislerde kullanılmaktadır. Son zamanlarda diyabet gibi sistemik hastalıklarla gelişen periodontitislerde kullanılmaktadır. Tetrasiklinler hem periodontal sağlığı hem de uzun dönemde glisemik kontrolün sağlanmasını desteklemektedir. Mekanik tedaviye ek olarak kullanılan tetrasiklinin amacı yeni kemik oluşumu ve destekleyici dokularda yeni ataçmanı stimule ederek reataçmanı sağlamaktır.<sup>20-22</sup>

SDD de diğer tetrasiklinler gibi matriks metalloproteinaz(MMP)' lar üzerine etkilidir. SDD bilinen güçlü MMP inhibitörüdür. SDD MMP-1 'den çok MMP-8 üzerine etkisini gösterirler.<sup>23-25</sup>

SDD kronik periodontitis tedavisinde SRP (de-tertraj ve kök yüzeyi düzleştirilmesi)' ye ek olarak kullanılan 20 mg doksisisiklin (Periostat) doz miktarıdır. İlk 3 ayda günde 2 kez olarak 9 aya kadar sürdürülebilir. 20 mg dozun kullanılması osteoklast, sitokin ve enzimler üzerine olan inhibisyon etkisi, antibiyotik terapötik etkisinde daha fazladır. Çalışmalar SDD' nin SRP' ye ek olarak kullanıldığında vücudun diğer bakteriyel florasına veya oral florada antimikrobiyal etkisinin klinik olarak belirlemiş yararlı etkisinin olmadığını bildirmişler. Günümüzde SDD yalnızca HTM' nin spesifik olarak kronik periodontitis tedavisinde için Amerikada Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) ve Amerikan Dental Organizasyonu (ADA) tarafından onaylanmıştır.<sup>4,7</sup>

Periodontitis tedavisinde KMT gibi SDD'nin kullanılması birçok çeşitli sinerjik mekanizmalarla MMP 'nin aktivitesinin azaltılması, sitokin düzeylerin düşürülmesi, osteoblast aktivitenin stimülasyonu ve kollojen ürünlerinin düzenlenmesiyle yeni kemik oluşumunun sağlanması gibi birçok avantaj sağlanmaktadır.<sup>26</sup>



## **B. Lokal Olarak Kullanılan İlaçlar**

### **1. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar**

Topikal NSAİİ periodontitis tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Topikal Ketorolac ağız gargarası kullanılan kronik periodontitisli 55 hastayla yapılan bir çalışmada dişeti oluk sıvısında PGE<sub>2</sub> seviyesini 6 ayda yarıya kadar azaltıldığı ve kemik kaybını durdurulduğunu rapor edildi.<sup>27</sup> Ayrıca lokal olarak kullanılan ketoprofen halen araştırılmaktadır. Bugüne kadar topikal olarak kullanılan NASİİ periodontitis tedavisinde lokal KTM olarak onaylanmadı.

### **2. Mine Matrik Türevleri (EMD),**

Bir mine matriks türevi olan Emdogain (EMD) embriyolojik dönemde domuzdan elde edilen amelogeninleri içeren saflaştırılmış asidik bir biyomateriyaldir. EMD'nin içerisindeki Kemik Morfogenetik Proteinler (BMP), bağ dokusundan gelen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü sağlar. BMP'ler kemiğin rejenerasyonu önemli bir büyüme faktörleridir. TGF-β (transfor edici büyüme faktörü beta), IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü) ve FGF (Fibroblast büyüme faktörü) kemik içinde bulunan farklılaşmamış mezenşimal hücrelere etki ederek osteoblastların bölünmesini indüklerler.<sup>28,29</sup>

EMD'nin klinik uygulanmasında, peridontal ligament hücrelerinin proliferasyonunu ve yara bölgesine migrasyonunu yönlendirerek periodontal dokulardaki rejenerasyonunu sağlamaktadır. EMD, uygulandığı dişlerde, peridontal ligament hücrelerinin gelişimini, metabolizmasını ve ortama büyüme faktörlerini salgılayarak güçlendirmektedir.<sup>30</sup>

Iqbal ve ark.<sup>31</sup> köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada EMD uyguladıkları grupta 8 hafta sonunda kontrol grubuna oranla periodontal dokularda daha fazla iyileşme oranı saptanmıştır. Fakat EMD etkisinin 12. haftada daha fazla görüldüğü ve bunun EMD uygulanan yüzeyde başlangıçta oluşan inflamasyon ve ankilozun 12. haftada EMD ile etkileşmesi sonucu sement ve periodontal ligament dokularda rejenerasyon ile sonuçlanması olarak gösterilmiştir.

EMD, periodontal rejenerasyon tedavilerinde standart olarak kullanılmaktadır. EMD'nin endodontide pulpal hasarlarda, kemik rejenerasyonunda, implantolojide ve travmatolojide alternatif bir tedavi seçeneği olacağı görülmektedir. FDA lokal KMT olarak sadece Emdogain cerrahi sırasında kullanılmasına izin verilmiştir.

### **4. Atridoks**

Atridoks, subgingival olarak kullanılan kontrollü salınım yapan doksisisiklin jelidir. Doksisisiklin, yarısentetik olan bir tetrasiklin türevidir. Bakteriyostatik etkiye sahip olup ribozomlardaki transfer ve haberci RNA'nın (mRNA) engellenmesi yoluyla bakteriyel protein sentezini inhibe ederek fonksiyon görmektedir. Doksisisiklin geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir ve gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere, spiroketlere ve mikoplazmaya karşı etkilidir.<sup>32</sup>

Atridoksun klinik kullanımı uzun süreli kesintisiz aktiviteye imkan tanımaktadır. Başlangıçta akışkan olan 50 mg jel formunda olup tükürük veya su ile temas ettiği anda katılaşmaktadır. Uygulamayı takiben; 2 saat sonra 1500 µg/ml, 18 saat sonra 1000 µg/ml ve 7 gün sonra 140 µg/ml dişeti oluk sıvısı (DOS) konsantrasyonuna sahip olup bu değerler periodontal patojenler için söz konusu olan minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC) çok üzerindedir.<sup>33</sup>

Borden ve ark.<sup>34</sup> Atridoks ile tedavi edilen hastalarda periodontal patojenlerin 180 günde genel olarak azaldığını bildirmişlerdir. Polson ve ark.<sup>35</sup> 1997 yılında Atridox ile klinik olarak ataçmada 1.00 mm artış, cep derinliğinde 1.8 mm azalma ve sondalamada oluşan kanamada %80 oranında azalma sağladığını rapor etmişler. Siğ ceplerle karşılaştırıldığında, 7 mm' nin üzerindeki derin ceplerde ataçmada 1.4 mm artış ve cep derinliğinde 2.6 mm azalma ile daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Atridoks, ekstra tedavi gerektiren olgularda periodontal tedavide önemli bir yardımcı olabilir ve klinik olarak gerekli olduğu düşünülen durumlarda mutlaka kullanılmalıdır. Günümüzde çok sayıda lokal salınan periodontal terapötik ajan mevcuttur. Atridoksun KMT'si olarak sadece Kanada'da kullanımı Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.<sup>32</sup>

Diğer lokal uygulanan ise 12.7 mg tetrasiklin HCl içeren (Actisite) ve minosiklin içeren (Arestin) birçok çalışmada araştırılmış ve gerek cep derinliğinde gerekse ataçman kazancında önemli iyileşmeler saptanmıştır.<sup>1</sup>

### **5. Büyüme Faktörleri ve Kemik Morfogenetik Proteinler**

Büyüme faktörleri hücresel aktiviteleri düzenleyen polipeptit yapılı moleküllerdir. Bu faktörler hücrelerin çoğalmasını, migrasyonunu, farklılaşmasını ve gen ekspresyonlarını arttırabilir ya da azaltabilirler.<sup>36</sup>

Birçok lokal KTM'ler sadece cerrahi operas-



yonlarda yara iyileşmesini hızlandırmak için değil aynı zamanda periodontal ataşmanın tüm komponentleri olan sementum, periodontal ligament ve alveol kaybının rejenerasyonunu stimüle etmek için araştırmalar yapılmaktadır. Bunlar EMD( Emdogain), BMP-2, BMP-7, PDGF, İGF ve tetrasiklinlerden oluşmaktadır.

## SONUÇ

KMT' nin periodontitisin kontrol altında tutma tedavi konseptinde gelişmeler olmaktadır. Yalnızca SDD' nin günümüzde KMT tedavisinde periodontitisli hastalarda SRP'ye ek olarak kullanılması yaklaşımı kabul edilmiştir. Klinik çalışmalarda yalnızca SRP'ye karşı SRP ve SDD' nin periodontal tedavide birlikte kullanımının yararları açık şekilde gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Çağlayan G. (Periodontoloji). Periodontal Hastalıkların Patogenezi. 1. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi basımevi, 2010:124-16.
2. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 53: 28-44.
3. Offenbacher S. Periodontal disease: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-78.
4. Carranza FA, Klokkevold PR. Host Modulation Agents. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Clinical Periodontology*. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 2007:811-27.
5. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: An overview of periodontal risk factors. *Periodontol* 2000. 2003;32:11-23.
6. Ergüven DK. Periodontal Hastalığın patogenezi genetiğin etkisi. *Gazi üniv Dişhek Fak Derg* 2002; 19:53-9.
7. Carranza FA, Newman M, Takei H, Klokkevold P. Carranza's *Clinical Periodontology*. 11. baskı 48.chapter, sayfa 492. Philedelphia Elsevier Saunders company, 2012.
8. Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, et al. The effect of smoking on the response to periodontal therapy, *J Clin Periodontol* 1994; 21:91.
9. AL-Shammari KF, Giannobile WV, Aldredge WA, et al: Effect of non –surgical periodontal therapy on C- telopeptide pyridinoline cross- links and interleukin-1 levels, *J Periodontol* 2001; 72: 1045.
10. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopatogens by doxycycline and the non-microbial chemically modified tetracycline derivatives, *J Periodontol* 2002; 73:9.
11. Grossi SG, Genco RJ: Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship, *Ann Periodontol* 1998;3:51.
12. Howell TH, Williams RC: Non-steriodal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression, *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 177-96.
13. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:294-312.
14. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, et al: Three year trial of flurbiprofen treatment in humans: post-treatmnet period, *J Dent Res*. 1991;70:468(abstract 1617).
15. Polak D, Martin C, Sanz-Sanchez I, Beyth N, Shapira L. Are anti-inflammatory agents effective in treating gingivitis as solo or adjunct therapies? A systematic review. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (Suppl. 16): S139-51.
16. Solomon DH. Overview of selective COX-2 inhibitors. *UpTo Date* 2009; 2: 17.
17. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostoglandin E<sub>2</sub> and prostoglandin F<sub>2a</sub> and clincl parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74:57-63.
18. El-Shinnavi UM, El-Tantawy SI: The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis *J Int Acad Periodontol*. 2003;5:5-10.
19. Çömez K, Volkan Ş, Güven A. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Mandibulada Osteonekroz: Olgu Sunumu. *Bulletin of Urooncology* 2014;13: 255-7.
20. Thomas J, Walker C, Bradshaw M: Long-term use of sub-antimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility, *J Periodontol* 2000;71:1472-1483.
21. Tüter G. Periodontal tedavide antibiyotiklerin kullanımı. *Acta Odontologica Turcica* 2006; 23: 55-9.
22. Fırat ET& Dağ A. Diabetik Hastalarda Periodontal Tedavi ile HbA1c Arasındaki İlişki. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2009;19:213-8.



23. Baltacıoğlu E, Akalın A. Tetrasiklinler ve Anti-Kollagenaz Özellikleri, Periodontal Tedavide Kullanımlarına Yeni Bir Yaklaşım. Hacettepe Diş Fak Derg 2006;30:97-107.
24. Golub LM, Sorsa T, Lee H M, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. J Clin Periodontol 1995; 22:100-9.
25. Ramseier, Christoph A, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. J Periodontol 2009; 80: 436-46.
26. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. J Periodontol 2002; 73:762-9.
27. Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis, J Periodontol 1995;66:329-38.
28. Qu Z, Laky M, Ulm C, Matejka M, Dard M, Andrukhov O, et al. Effect of Emdogain on proliferation and migration of different periodontal tissue-associated cells. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;109:924-31.
29. Büşra Özerol N, Aycan Yılmaz N, Bodrumlu E: Diş hekimliğinde Emdogain. Acta Odontol Turc 2014; 31:43-8.
30. Hammarström L, Blomlöf L, Lindskog S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. Endod Dent Traumatol 1989;5:163-75.
31. Iqbal MK, Bamaas N. Effect of enamel matrix derivative (Emdogain) upon periodontal healing after replantation of permanent incisors in beagle dogs. Dent Traumatol 2001;17:36-45.
32. Cary Galler, Atridox: Periodontal tedavide önemli bir yardımcı, Dental Tribune Türkiye Baskısı. Kanada, 2007.
33. Pharmaceuticals, C., Atridox product information. 2005.
34. Borden L, Walker C, Stone C, et al. Microbiota effects following sustained release subgingival delivery of doxycycline. J Dent Res 1997; 76: 1114 (special issue).
35. Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ, et al. Multicenter comparative evaluation of subgingival delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of periodontitis I study design, procedures and management. J Periodontol 1997; 68:110-8.
36. Lee JE, Kim SE, Kwon IC. Effect of chitosan scaffold containing TGF-beta 1 encapsulated chitosan microspheres on in vitro chondrocyte culture. Artificial Organs 2004;28:829-319.

#### Yazışma Adresi

Araş. Gör. Dt. Abdulsamet TANİK  
Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
Diyarbakır/ Sur  
Tlf:0 412. 2488101 - 06  
e-mail: [samet.120a@gmail.com](mailto:samet.120a@gmail.com)

