

## DENTAL PLAK İNHİBİSYONUNDA ANTİSEPTİK AJANLARIN ETKİLERİ

Gönen ÖZCAN\* Seyhan ERSAN\*\*

### ÖZET

Günümüzde dental plak inhibitörleri olarak kullanılan çeşitli antiseptik ajanların seçimi genellikle spesifik plak teorisine göre yapılmaktadır.

Birçok deneysel çalışmalarla CHx'nin en iyi antiplak ve anti-gingivitis özellikli bir kimyasal ajan olduğu bulgulanmıştır.

Periodontal hastalıkların önlenmesinde belirtilen bu antiseptik solüsyonların dişlerin mekanik temizlik işlemleri yerine kullanılmıyacağı ancak endikasyonun olduğu durumlarda yardımcı birer ajan olarak görev yapabilecekleri inancındayız.

Anahtar kelimeler : Dental plak, antiseptik ajanlar.

### SUMMARY

#### THE EFFECTS OF ANTISEPTIC AGENTS IN DENTAL PLAQUE INHIBITION

Nowadays the selection of antiseptic agents which are being used as dental plaque inhibitors have been made already according to the specific plaque theory.

(\*) G.Ü. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(\*\*) G.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Dr.

Various experimental studies indicated that CHx seems to be the most effective antiplaque and antigingivitis chemical agent so far tested.

The use of those antiseptic agents can not be considered as a substitute for toothbrushing in the prevention of periodontal disease, but rather as an adjunct to the daily mechanical removal of dental plaque.

Key words : Dental plaque, antiseptic agents.

## GİRİŞ

Dental plak, diş yüzeylerine pelikül aracılığıyla tutunan bakteriyel kitle olarak bilinmektedir. Dişlerin servikal kısmında lokalize olan bu birikintiler hem dişeti sulkusu içine hem de dişlerin okluzal yönünde gelişme gösterirler. Plağın bu gelişmesi kantitatif alanda olduğu kadar kalitatif alanda da gerçekleşmektedir (27,28).

Periodontal hastalıkların etyolojisinden sorumlu tutulan bu bakteriyel popülasyonla ilgili nonspesifik plak teorisi ve spesifik plak teorisi olmak üzere iki teoriden bahsedilmektedir (27). Sağlık ve hastalıkta plağın kantitatif alandaki değişikliğin önem kazandığı nonspesifik plak teorisinde, plağın oral hijyen uygulamalarına ilave olarak çeşitli lokal kemoterapötik ajanlarla supresyonuna ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (27, 28, 31). Belirtilen bu tedavi işlemleri ile ulaşılabilen alanlardaki plağın eliminasyonu sağlatılabilmekte, derin periodontal ceplerde, furkasyon defektlerinde ve belirli düzensizlikteki diş yüzeylerinde etkisiz kalınmaktadır.

Spesifik plak teorisinde ise, periodontal hastalıktan sorumlu plağın miktarından ziyade içeriğindeki çeşitli tür bakteriyel organizmaların ayrı yahut da birlikte etkileşimlerinin neden olduğu belirtilmektedir (27,31).

Ayrıca etyolojisinden fakültatif ve anairobik özellikli *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa)'ın sorumlu olduğu juvenil pe-

riodontitisde plağın sadece mekanik ve oral hijyen ile uzaklaştırılmasının yeterli olmadığı, esas olarak Loesche'ün 1981 yılında önerdiği spesifik plak teorisine dayalı tedavi şeklinin uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (11, 32,45). Spesifik patojenlerin tanınmaları ve plak içerisindeki oranlarının tesbiti tedavi uygulamalarıyla birlikte olmalıdır. Bu konudaki çalışmalar spesifik mikroorganizmaların uzaklaştırıldığı alanların tedavi işlemlerine daha iyi cevap verdiği hatta belirli miktarda ataşmanın sağlatıldığını ortaya koymaktadır (43,44).

Tedavinin esas gayesi, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* gibi spesifik türdeki bakterilerin dental plaktaki oranlarını azaltmaktır. Günümüzde bu spesifik organizmaların miktar tayiniyle ilgili çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar; kültürel metodlar, DNA sond analizleri ve bazı immünolojik tetkik yöntemleridir (20, 39, 52).

Ağız sağlığının korunmasıyla ilgili çeşitli ajanların kullanımları çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö. 3000'li yıllarda Sümerlere ait olan altından yapılmış tuvalet setleri içindeki kürdanlar, o devirlerde plak kontrolünde kürdana verilen önemi işaret etmektedir. Yine müslüman ülkelerde misvakların kürdan olarak kullanıldıkları belirtilmiştir. Ağız gargaralarının temeli ise M.Ö. 2700'lü yıllarda Çinlilere ait olduğu ortaya çıkarılmıştır. 16. yüzyılda Almanya'da yayınlanan bir kitapta ise, şarap içinde kaynatılan şap ve sirke karışımlarının ağız sağlığını koruyabileceği bildirilmiştir (33).

## KİMYASAL MADDELERİN DENTAL PLAK İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Ağız sağlığının korunmasıyla ilgili çeşitli ajanların kullanımları belirtildiği gibi çok eski tarihlere dayanmaktadır. Günümüzde ise, optimal bir ağız hijyeninin temininde mekanik plak eliminasyonuna yardımcı olabilecek çeşitli kimyasal bileşikler geliştirilmiştir.

Kimyasal ajanlarla plak oluşumunun inhibe edilebilmesinin;

#### DENTAL PLAK İNHİBİTÖR AJANLAR

1 — İçeriğindeki bakteriyel yapıları tamamen ortadan kaldırmak ya da sayılarını azaltmakla,

2 — İntermikrobiyal matriks yapısından sorumlu olan bakteri ve tükrük ürünlerinin meydana gelmesini önlemekle,

3 — Plağı bulunduğu alanda çözmekle,

4 — Kalsifikasyonuna engel olarak geniş retansiyon alanlarının meydana gelmesini engellemekle,

5 — Bakterilerin metabolik faaliyetlerini baskılayarak plağın hastalık yapıcı patojenitesini azaltmakla, sağlatılabileceği bildirilmiştir (1, 31, 33).

Dental plak inhibisyonu için belirtilen bu kriterlerde birleşen ötürler, plak kontrolünde kullanılan çeşitli ajanları genellikle 5 grupta toplamaktadırlar. Bunlar;

1 — Antiseptik ajanlar, 2 — Antibiyotikler, 3 — Enzim ya da enzim bileşikleri, 4 — Plak yapısını ya da içeriğindeki bakterilerin metabolik aktivitesini değiştiren non - enzimatik modifiye ajanlar, 5 — Pelikıldaki oral bakterilerin tümü ya da bazılarını etkileyen ajanlar.

Bunlardan antiseptik ajanları inceleyecek olursak;

#### ANTİSEPTİK AJANLAR :

Kullanıldıkları konsantrasyon ve dozlardaki antiseptik ajarlardan istenilen özellikler; patojen bakterileri dirençli bir organizma türü yaratmadan ortadan kaldırmak, substantivite özelliğine sahip olmak, oral dokulara güvenle tatbik etmek, toksik düzeyde yan etkisi olmamak, plak ve gingivitis önemli ölçüde azaltmak, kolay kullanılır ve ucuz olmaktır (9).

Tabloda belirtilen bu ajanlar; Fenolik bileşikler, Kuaterner amonyum bileşikleri, Oksijen üreten ajanlar, Sanguinarinler, Bis biguanitler, Bis pyridinler, Halojenler ve Ağır metal tuzlarıdır.

**TABLO : Antiseptik Ajanlar.**

<b>FENOL BİLEŞİKLERİ</b>	<b>BİS BİGUANİTLER</b>
Fenol, Timol, 2 - fenil - fenol, Hekzil rezorsinol, Listerin (timol, ekaliptol, mentol)	Klorhekzidin, Alekzidin, Pikloksidin.
<b>KUATERNER AMONYUM BİLEŞİKLERİ</b>	<b>BİS PYRİMİDİNLER</b>
Setilpyridinium klorür, Benzethonium klorür.	Hekzetidin.
<b>OKSİJEN ÜRETEN AJANLAR</b>	<b>HALOJENLER</b>
Peroksit, Perborat	İodin, Fluorür.
<b>BİTKİ ORİJİNLİ EKSTRAKTLAR</b>	<b>AĞIR METAL TUZLARI</b>
Sanguinarin	Gümüş, Civa, Çinko, Bakır, Kalay

**FENOL BİLEŞİKLERİ :**

Fenol bileşiklerinden Listerin'in minimal düzeydeki yan etkilerine rağmen (acı tat ve dişlerde boyanma) yüzyıla yakın bir süredir güvenle kullanılan bir antiseptik ajan olduğu bildirilmiştir. Günümüzde 6 ve 9 aylık periyotlardaki klinik ve mikrobiyolojik çalışmalardan, plak ve gingivitis değerlerini kontrol grubuna oranla önemli ölçüde (% 34 plak ve gingivitis kısa sürede, % 19.5 plak, % 23.9 gingivitis uzun sürede) düşürdüğü belirtilmiştir (14, 16).

Listerinin ağız gargara solüsyonlarının total plak protein yapısında olduğu kadar plak yaş ve kuru ağırlıklarında da % 50'den fazla bir düşüşün saptandığı ortaya konmuştur. Plak toksik aktivitesinde ise yaklaşık % 80 oranında bir azalma kaydedilmiştir (17). Bu bulgular Listerin'in hem plak miktarını azalttığı hem de plak lipopolisakkaritlerini ekstrakte ederek toksik aktivitede inhibisyona neden olduğunun birer kanıtıdır.

#### DENTAL PLAK İNHİBİTÖR AJANLAR

Axelsson ve Lindhe 1987 yılındaki 6 hafta süreli klinik çalışmalarında, Klorhekzidin (CHx) ile Listerin'in ağız gargara solüsyonlarını karşılaştırmışlar, sonuçta oral hijyen ve dişeti sağlığı üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (7).

Diğer taraftan Siegrist ve arkadaşlarının 3 haftalık optimal düzeydeki oral hijyenin eldesini amaçlayan araştırmalarında, % 0.2 lik CHx'nin Listerin ve Viadent'e (Sanguinarin solüsyonu) kıyasla daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (42).

Evans ve arkadaşları fenol bileşiklerinin invitro plak inhibitör etkilerini incelemişler ve 3,5,4'-Tribromosalicylanilid'in özellikle A.viscosus, A.naeslundii, S.mutans ve S.sanguis orijinli plağa etkili olduklarını ortaya koymuşlardır (16).

Coburn ve arkadaşları fenol bileşiklerinden 5 - acil ve 5 - alkil salisil anilidlerin Actinomyces türlerine karşı Tribromosalicylanilid'den çok daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (12).

#### KUATERNER AMONYUM BİLEŞİKLERİ

Bu katyonik yüzey aktif ajanların yeterli antiplak ve antibakteriyel etkilerini gösterebilmeleri için dişlerde boyama, yanma ve yumuşak doku iritasyonu gibi bazı yan etkilerine rağmen sıklıkla ve yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Düşük konsantrasyonları ile yapılan kısa süreli çalışmalarda plağı ve gingivitis % 25 - 35 oranında azalttığı bildirilmiştir. % 0.2 veya % 0.1'lik konsantrasyonlarının günde 2-4 kez uygulanmasının plağı % 67-73 oranında inhibe ettiği bulgulanmıştır (25). Bunun yeterli substantivite özelliğinin eldesi için gerekli olduğu bildirilmiştir.

#### OKSİJEN ÜRETEN AJANLAR :

Bu grupta birçok antibakteriyel ajanlar önerilmesine karşı sadece peroksit ve perboratlarla ilgili sınırlı düzeyde verilere sahip bulunmaktayız.

Hidrojen peroksidin anairoplara karşı özellikle Aa üzerine etkili olabileceği belirtilmiştir (34). Karanlık alan mikroskopik değerlendirmede H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in filament, fuziform ve hareketli çubuklar üzerinde baskılayıcı etkide bulunduğu, klinikte ise dental plağı % 18 - % 50 oranlarda elimine ettiği bildirilmiştir (49).

## BİTKİ ORİJİNLİ EKSTRAKTLAR

Sanguinarinlerin yapılan çeşitli araştırmalar sonucu CHx'e kıyasla daha az etkili olduğu belirtilmiştir. Sanguinaria Canadensis bitkisinden elde edilen Sanguinarin'in % 0.01'lik konsantrasyonunun plak indeks ve gingival indeks değerlerinde % 38 ve % 25 oranında düşüş kaydettiğini bildirmişlerdir (50). Schonfeld ve arkadaşları Sanguinarinli diş macunlarının supragingival plak eliminasyonunda belirgin bir antiplak etkinliğinin olmadığını bulgulamalarıdır (41).

Etemadzadeh ve Ainamo, Viadent ve çinko içeren iki tür sanguinarinli ağız gargarasını % 0.2'lik CHx ile karşılaştırdıklarında belirgin bir farklılık tesbit etmemişlerdir (15). Afseth ve Rölla ise çinko içeren sanguinarinli gargara solüsyonlarının CHx'e alternatif bir antiseptik ajan olarak kabul edilemeyeceğini belirtmişlerdir (5).

## BİS BİGUANİTLER

1940'lı yılların sonlarına doğru bulunan CHx, bazik yapıda olup, en çok kullanılan şekli suda çözünürlük gösteren ve fizyolojik pH'da pozitif yüklü komponentini serbest bırakan diglukonat tuzudur. Deneysel ve klinik çalışmalarda oldukça yüksek antiplak ve antibakteriyel potansiyele sahip olduğu ortaya konmuştur (6,10, 19,22,23,24,26,29,30).

Löe ve Schiott % 0.2'lik CHx glukonat ile günde iki kez yapılan ağız gargaralarının 21 günde plak ve gingivitis oluşumunu tamamen önlediğini (29), Flötra ve arkadaşları ise 4 ay süreli fırçalamaya ek olarak günde iki kez CHx tatbikinin plağı % 66, gingivitiside % 24 oranında azalttığını rapor etmişlerdir (18, 29). Katyo-

nik orijinli bu ajan sülfat, fosfat ve karboksil grubu gibi anyonik grupları taşıyan glikoprotein ve fosfoproteinlerle reaksiyona girmektedir. Ayrıca oral kavitedeki birçok yüzeylere sıkıca bağlanarak substantivite özelliği göstermektedir.

CHx'nin bakteri hücre membranına sıkıca bağlanarak geçirgenliği arttırdığı ve hücre içi komponentleri hücre dışına sızdırıp presipitasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (25). Bakteriyel direnç kazanmaksızın bakteri membran üzerinde etkisini başarıyla gösterebilmesi CHx'nin diğer bir avantajlı özelliğidir (33). CHx dilde ve dişlerde boyama, acı tat ve yüksek konsantrasyonlarda epitelde deskuaniasyonlara neden olmasına rağmen günümüzde de en iyi antiplak ve antibakteriyel ajan olarak kabul edilmektedir (5,10, 19, 22,49).

Grossman ve arkadaşları 6 ay süreli % 0.2'lik CHx'nin günde iki kez ağız gargarası etkinliklerini araştırmışlar, gingivitis % 41, plağı da % 61 oranında azalttığını bulgulamışlardır (21).

Jenkins ve arkadaşları, invitro koşullarda yaptıkları klinik, bakteriyel kültür ve yüzey tarama elektron mikroskopik incelemelerinde, CHx'nin hemen bir bakterisit etkisi ile mine yüzeylerindeki pelikula adzorbisyonu sonucunda uzun bir bakteriyostatik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (24).

Patters ve arkadaşları % 0.1'lik oktenidin ağız gargarası ile yaptıkları klinik çalışmada, 7-21 günlük sürede plak formasyonunu ve gingivitis büyük ölçüde inhibe ettiğini bulgulamışlardır (37, 38). Ancak boyanma ve tat şikayetlerinde bulunan bu ajanın CHx'e üstünlüğünü kanıtlayanına rastlanılmadığı bildirilmiştir (33,49).

Brecx ve arkadaşları insanda, plastik film tabakaları üzerindeki 4 ve 24 saatlik plak formasyonu üzerine CHx ve Oktapinolün etkinliklerini ışık ve transmision elektron mikroskopunda incelemişler, kalitatif olarak plak formasyonunu her ikisinin de etkilediği, CHx'nin ise önemli düzeyde bir etki üstünlüğüne sahip olduğunu göstermişlerdir (10).

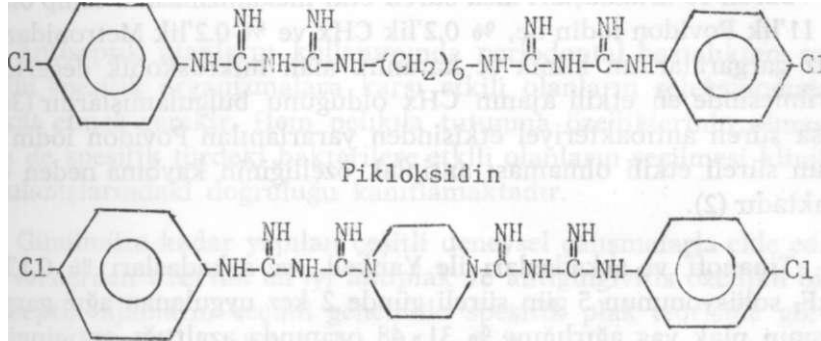
CHx ile yapısal bir benzerlik gösteren ve heterosiklik biguanit yapısında olan Pikloksidinin % 0.2'lik ve % 0.4'lük ağız gargarası ile CHx glukonatın % 0.2'lik konsantrasyonlarının antiplak ve antibakteriyel etkinlikleri invitro ve invivo incelenmiş, sonuçta her



iki ajanın özellikle S.mutans üzerinde benzer aktivite gösterdikleri, % 0.4'lük pikloksidin diğer iki gargaradan oral bakterilerin total sayısını azaltmada çok daha etkili olduğu ancak dental plak inhibisyonunda CHx'ne kıyasla etkisiz kaldığı bulgulanmıştır. Pikloksidin konsantrasyonu arttıkça antibakteriyel etkinin artmış olmasına karşılık antiplak aktivitesinin azalmasının sebebi tam olarak açıklanamamaktadır (35).

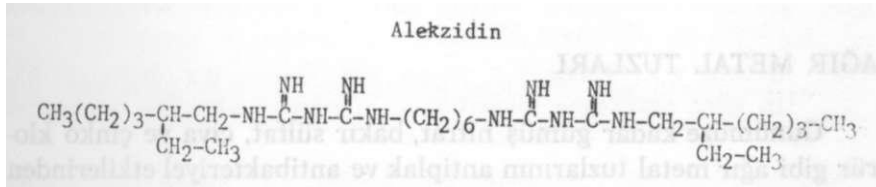
CHx'nin kimyasal formülünde (Şema -1) yer alan merkezi heksametilen zincir yerine heterosiklik bir yapı konmasıyla elde edilen Pikloksidin CHx molekülü olarak kabul edilebileceği bildirilmiş (35), CHy'nin antiplak ajan olarak üstünlüğünün santral kısmındaki düz zincirin invivo antiplak etkisi üzerindeki rolünden kaynaklandığı düşünülmüştür.

#### Klorhekzidin



Şema-1

Coburn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, CHx'nin merkezi alkil zinciri aynen bırakılarak terminal gruptaki p - kloro - fenil grubu yerine 2' - etil hekzil grubunun konması ile elde edilen Alekzidin (Şema - 2) dental plak inhibisyon etkisi CHx ile karşılaştırılmıştır.



Şema-2

## DENTAL PLAK İNHİBİTÖR AJANLAR

Sonuçlara göre Alekzidinin CHx kadar dental plak inhibitör özelliğine sahip olabileceği ve hekzametilen köprüsünün dental plak inhibitör etkisi için gerekli olduğu belirtilmiştir. Terminal kısımlara n - oktil, n - hekzil grupları konulduğunda elde edilen türevlerin dental bakteriler üzerinde (özellikle S.mutans) son derece etkili oldukları ortaya konmuştur (13).

## HALOJENLER

Antiplak ve antibakteriyel etkilerin araştırıldığı bir invivo çalışmada, % 1'lik Povidon iodin'in 10 günlük sürede plak akümülasyonu üzerinde etkili olmadığı ancak total tükürükteki airob ve anaeroob bakterileri % 30 - %40 oranında azalttığı belirtilmiştir (2).

Özcan ve arkadaşları kısa süreli etki mekanizmasına sahip olan % 1'lik Povidon iodin ile, % 0.2'lik CHx ve % 0.2'lik Metronidazol ağız gargaralarının klinik ve karanlık alan mikroskopik değerlendirilmesinde en etkili ajanın CHx olduğunu bulgulamışlardır (36). Kısa süreli antibakteriyel etkisinden yararlanan Povidon iodin'in uzun süreli etkili olmaması antiplak özelliğinin kaybına neden olmaktadır (2).

Tinanoff ve arkadaşları ile Yankell ve arkadaşları % 0.1'lik SnF<sub>2</sub> solüsyonunun 5 gün süreli günde 2 kez uygulanan ağız gargarasının plak yaş ağırlığını % 31-48 oranında azalttığı, antigingivitis etkisinin ise minimal düzeyde olduğunu bulgulamışlardır (47, 51).

Bu konuda Baloş ve Arpak ağız gargarası şeklindeki % 0.1'lik SnF<sub>2</sub>, % 0.1 NaF ve % 0.2 CHx'i karşılaştırmışlar ve en iyi antiplak ajanın CHx olduğunu onu SnF<sub>2</sub> un takip ettiğini bildirmişlerdir (8). Kısa süreli çalışmalardan SnF<sub>2</sub> un önemli ölçüde antiplak etkiye sahip bir fluorür bileşiği olduğu görüşünde birleşilmektedir (33, 49).

## AĞIR METAL TUZLARI

Günümüze kadar gümüş nitrat, bakır sülfat, civa ve çinko klorür gibi ağır metal tuzlarının antiplak ve antibakteriyel etkilerinden yararlanılmaya çalışılmıştır. Dişleri boyaması, yumuşak doku ve

sistemik etkilerinden dolayı gümüş ve civa tuzlarının kullanımları sınırlı kalmış, çinko tuzları ise geniş kullanım sahası bulmuştur. Çinko tuzlarının gerek ağız gargarası gerekse diş macunu şeklinde plak ve gingivitis değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir (40,46). Ayrıca bakır ve kalay tuzlarının antiplak etkileri dikkati çekmiş, kalay fluorür içeren diş macunlarının plak oluşumu üzerinde inhibitör etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (3).

CHx'den daha az boyamaya neden olan % 0.035'lik Bakır sülfat solüsyonlarının ise plak ve gingivitis üzerinde etkili bulunduğu ve dental plağa bağlanma eğiliminin çinkodan çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (4,48). Belirtilen bu özelliklerin detaylı ve uzun süreli çalışmalarla incelenmeleri gerekmektedir.

## SONUÇ

Antiseptik ajanların kullanımında periodontal hastalıktan sorumlu spesifik organizmalara karşı etkili olanların seleksiyonuna dikkat etmek gerekir. Hem pelikıla tutunma özelliklerinin olması hem de spesifik türdeki bakterilere etkili olanların seçilmesi klinik uygulamışlarındaki doğruluğu kanıtlamaktadır.

Günümüze kadar yapılan çeşitli deneysel çalışmalarla elde edilen verilerden CHx'nin en iyi antiplak ve antigingivitis özellikli bir antiseptik ajanların seçimi genellikle spesifik plak teorisine göre sikler gibi bazı yan etkilerinden dolayı kullanım sınırlaması vardır.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında kimyasal ajanların hiçbir zaman mekanik diş temizlik işlemlerinin yerini tutamayacakları, ancak dental plağın uzaklaştırılmasında bu işlemlere yardımcı birer ajan olarak fonksiyon yapabilecekleri görüşünde birleşilmektedir.

## DENTAL PLAK İNHİBİTÖR AJANLAR

### KAYNAKLAR

- 1 — Addy, M. : Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 957-964, 1986.
- 2 — Addy, M., Griffiths, C, Isaac, R. : The effect of povidone iodine on plaque and salivary bacteria. A double-blind crossover trial. *J. Periodontol.*, 48 : 11, 730-732, 1977.
- 3 — Addy, M., Willis, L., Moran, J. : Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a 4 day period. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 89-99, 1983.
- 4 — Asfeth, J. : Some aspects of the dynamics of copper and zinc retained in plaque as related to their effect on plaque PH. *Scand. J. Dent. Res.*, 91 : 169-174, 1983.
- 5 — Asfeth, J., Rølla, G. : Clinical experiments with a mouthrinse containing sanguinarine chloride. *Caries Res.*, 21 : 285-288, 1987.
- 6 — Akgünlü, A. : Dişlerin marginal periodontium'una chlorhexidine'in etkisi. Doktora tezi, İzmir, 1975.
- 7 — Axelsson, P., Lindhe, J. : Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in man. *J. Clin. Periodontol.*, 14 : 205-212, 1987.
- 8 — Baloş, K., Arpak, N. : SnF<sub>2</sub>, NaF ve CHx'nin bakteri plağı eliminasyonuna etkilerinin klinik olarak incelenmesi. *A.Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 10 : 1, 151-161, 1983.
- 9 — Bral, M., Brownstein, C.N. : Antimicrobial agents in the prevention and treatment of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, 32 : 2, 217-241. 1988.
- 10 — Brex, M., Theilade, J., Attström, R., Glanz, P.O. : The effect of chlorhexidine and octapinol on early human plaque formation. *J. Periodontol. Res.*, 22 : 290-295, 1987.
- 11 — Christersson, L.A., Slots, J., Rosling, B.G., Genco, R.J. : Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 465-476, 1985.
- 12 — Coburn, R.A., Batista, A.J. : Potential salicylamide antiplaque agents : in vitro antimicrobial activity against *actinomyces viscosus*. *J. Med. Chem.*, 24 : 1245-1249, 1981.
- 13 — Coburn, R.A., Baker, P.J., Evans, R.T., Genco, R.J., Fichman, S.L. : In Vitro antiplaque properties of a series of alkyl Bis (biguanides). *J. Med. Chem.*, 21 : 8, 828-829, 1978.
- 14 — De Paola, L.G., Overholser, C.D., Menler, T.F., Minah, G.E., Niehaus, C. : Chemotherapeutic reduction of plaque and gingivitis development: a 6-month investigation. *J. Dent. Res.*, 65 : 274, 1986.

- 15 — Etemadzadeh, H., Ainamo, J. : Lacking anti-plaque efficacy of 2 sanguinarine mouth rinses. *J. Clin. Periodontol*, 14: 176-180, 1987.
- 16 — Evans, R.T., Baker, P.J., Coburn, R.A., Fischman, S.L., Genco, R.J. : In vitro antiplaque effects of antiseptic phenols. *J. Periodontol.*, 48 : 3, 156-162, 1977.
- 17 — Fine, D.H., Letizia, J., Mandel, I.D. : The effect of rinsing with listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 660-666, 1985.
- 18 — Flotra, L., Gjermo, P., Rolla, G., Waerhaug, J. : A 4-month study on the effect of chlorhexidine mouthwashes on 50 soldiers. *Scand. J. Dent. Res.*, 80 : 10-17, 1972.
- 19 — Gazi, M.I. : Photographic assessment of the antiplaque properties of sanguinarine and chlorhexidine. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 106-109, 1988.
- 20 — Greenstein, G. : Microbiological assessments to enhance periodontal diagnosis. *J. Periodontol.*, 59 : 8, 508 - 515, 1988.
- 21 — Grossman, E., Reiter, G., Sturzenberger, O.P., et al. : Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. *J. Periodontol. Res.*, (Suppl. 16) 21 : 33-43, 1986.
- 22 — Gusberty, F.A., Sampathkumar, P., Siegrist, B.E., Lang, N.P. : Microbiological and clinical effects of chlorhexidine digluconate and hydrogen peroxide mouthrinses on developing plaque and gingivitis. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 60-67, 1988.
- 23 — Haugen, E. : Studies on penetration of CHx through the oral mucosa in guinea pigs. Thesis, University of Oslo, 1974.
- 24 — Jenkins, S., Addy, M., Wade, W. : The mechanism of action of CHx. A study of plaque growth on enamel inserts in vivo. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 115-124, 1988.
- 25 — Kornman, K. : Antimicrobial agents. In status of the science of dental plaque control measures and oral hygiene practices workshop. *Nat. Inst. Dent. Res.*, Bethesda, Maryland, pp. 150, 1985.
- 26 — Lang, N.P., Hotz, P., Graf, H., et al. : Effects of supervised CHx mouthrinses in children. *J. Periodontol. Res.*, 17 : 101-111, 1982.
- 27 — Listgarten, M.A. : A rationale for monitoring the periodontal microbiota after periodontal treatment. *J. Periodontol.*, 59 : 7. 439-444, 1988.
- 28 — Listgarten, M.N. : The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 485-487, 1988.

- 29 — Løe, H., Schiött, C.R.: The effect of mouthrinses and topical application of CHx on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J. Periodontol. Res.*, 5 : 79-83, 1970b.
- 30 — Løe, H., Schiött, C.R., Glavind, L., Karring, I. : Two years oral use of CHx in man. I. General design and clinical effects. *J. Periodontol. Res.*, 11 : 135-144, 1976.
- 31 — Loesche, W.J. : Chemotherapy of dental plaque infections. *Preventive Dentistry : Nature, Pathogenicity and Clinical Control of plaque. Oral Sci. Rev.*, 9 : 65, 1976.
- 32 — Loesche, W. : The treatment of periodontal patients according to the specific plaque hypothesis. In : Carranza, F.A. Jr. and Kenney, E.B. (eds) : *Prevention of periodontal disease*, Chicago : Quintessence Publ., pp. 23-26, 1981.
- 33 — Mandell, I.D. : Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 8, 488-498, 1988.
- 34 — Miyasaki, K.T., Wilson, M.E., Zambon, J.J., Genco, R.J. : Influence of endogenous catalase activity on the sensitivity of the oral bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Archives Oral Biology.*, 30: 843, 1985.
- 35 — Newcomb, G.M., Mckellar, G.M., Rawal, B.D. • An in vivo comparison of CHx and picloxydine mouthrinses : A possible association between Chemical structure and antiplaque activity. *J. Periodontol.*, 48 : 5, 282-284, 1977..
- 36 — Özcan, G., Baloş, K., Yalım, M. : Metronidazole, CHx ve povidone iodine'ni bakteri plağı eliminasyonuna etkileri. *G.Ü. Dişhek. Pak. Derg.*, 2 : 2, 101-122, 1985.
- 37 — Patters, M.R., Anerud, K., Trummel, C.L. et al. : Inhibition of plaque formation in humans by octenidine mouthrinse. *J. Periodontol. Res.*, 18 : 212-219, 1983.
- 38 — Patters, M.R., Nalbandian, J., Nichols, F.C. et al. : Effects of octenidine mouthrinse on plaque formation and gingivitis in humans. *J. Periodontol., Res.*, 21 : 154-162, 1986.
- 39 — Savitt, E., Strzempko, M.N., Vaccaro, K. K. et al. : Comparison of cultural methods and DNA probe analyses for the detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B. gingivilasi*, and *B. iptermedius* in subgingival plaque samples. *J. Periodontol.*, 59 : 7, 431-438, 1988.
- 40 — Saxton, C.A., Harrap, G.J., Lloyd, A.M. : The effect of dentifrices containing zinc citrate on plaque growth and oral zinc levels. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 301-306, 1986.

- 41 — Sconfeld, S., Farnoush, A., Wilson : In vivo antiplaque activity of a sanguinarine-containing dentifrice : Comparison with conventional toothpastes. *J. Periodontol. Res.*, 21 : 298-303, 1986.
- 42 — Siegrist, B.E., Gusbirtl, F.A., Brex, M.C., et al. : Efficacy of supervised rinsing with CHx digluconate in comparison to phenolic and alkaloid compounds. *J. Periodontol. Res.*, (Suppl. 16) 21 : 60-73, 1986.
- 43 — Slots, J. : Bacterial specificity in adult periodontitis. A summary of recent work. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 912-917, 1986a.
- 44 — Slots, J., Bragd, L., Wikström, M., Dahlen, G. : The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B. gingivalis* and *B. intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 570-577, 1986.
- 45 — Slots, J., Rosling, B.G. : Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, 10 : 465-486, 1983.
- 46 — Svatun, B., Saxton, C.A., Van Der, D.F. : The influence of a dentifrice containing a zinc salt and nonionic antimicrobial agent on the maintenance of gingival health. *J. Clin. Periodontol.*, 14 : 457-461, 1987.
- 47 — Tinanoff, N., Hock, J., Camosci, D., Hellden, L. : Effect of stannous fluoride mouthrinse on dental plaque formation. *J. Clin. Periodontol.*, 7 : 732-241, 1980.
- 48 — Waerhaug, M., Gjermo, P., Rölla, G., Johansen, J.R. : Comparison of the effect of CHx and copper sulphate on plaque formation and development of gingivitis. *J. Periodontol.*, 11 : 176-180, 1984.
- 49 — Wennström, J.L. : Mouthrinses in «experimental gingivitis» studies. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 511-516, 1988.
- 50 — Wennström, J., Lindhe, J. : Some effects of a sanguinarine containing mouthrinse on developing plaque and gingivitis. *J. Clin. Periodontol.*, 12 : 867-872, 1985.
- 51 — Yankell, S.L., Stoller, N.H., Green, P.A., Shern, R.J. : Clinical effects of using tannous fluoride mouthrinses during a five day study in the absence of oral hygiene. *J. Periodontal Res.*, 17 : 374-379, 1982.
- 52 — Zambon, J.J., Bochacki, V., Genco, R.J. : Immunological assays for putative periodontal pathogens *Oral Microbiology and Immunology*, 1 : 39-44, 1986.