

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TALASEMİ MAJORLU HASTALARIN PERİODONTAL PARAMETRELERİ, TOTAL
ANTİOKSİDAN STATÜSÜ VE MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi
Dt. Ahmet GÜNAY

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2011

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TALASEMİ MAJORLU HASTALARIN PERİODONTAL PARAMETRELERİ,
TOTAL ANTİOKSİDAN STATÜSÜ VE MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN
İNCELENMESİ

Doktora Tezi

Dt. Ahmet GÜNAY

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

2011

Bu doktora tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce desteklenmiştir.

Proje No: 09-DH-38

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Talasemi majorlü hastaların periodontal parametreleri, total antioksidan statüsü ve malondialdehit seviyelerinin incelenmesi” başlıklı Doktora 05-01-2011 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU (Dicle Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.)

Tezi Teslim Eden: Dt. Ahmet GÜNAY

Başkan: Prof. Dr. İsmet DURAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Üye: Prof. Dr. Beyza KAYA

Dicle Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hast. ve Cer. A.D.

Üye: Doç. Dr. Ahmet DAĞ

Dicle Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Üye: Doç. Dr. Filiz ACUN KAYA

Dicle Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Üye: Yrd. Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU

Dicle Üniversitesi

Diş hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

14.01.2011
Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında desteklerini eksik etmeyen, her zaman yanımda olup tecrübe ve tavsiyelerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Arzum Güler DOĞRU ve değerli hocam Doç. Dr. Ahmet DAĞ'a ve manevi desteği için eşim Dt.Ayşe GÜNAY'a, ayrıca tezimin istatistik çalışmalarında emeği geçen Yrd.Doç.Dr.İsmail YILDIZ'a, biyokimyasal analizlerde yardımını esirgemeyen Prof.Dr.Birgöl IŞIK'a ve Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalından Prof. Dr. Murat SÖKER'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Ahmet GÜNAY

İÇİNDEKİLER**ÖN SAYFALAR**

KAPAK

İÇ KAPAK

ONAY SAYFASI.....I

TEŞEKKÜR.....II

İÇİNDEKİLER DİZİNİ..... III

RESİMLER DİZİNİ..... VI

ŞEKİLLER DİZİNİ..... VII

TABLOLAR DİZİNİ..... VIII

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....IX

ÖZET SAYFALARI

TÜRKÇE ÖZET..... XIII

SUMMARY.....XV

1. GİRİŞ 1**2. GENEL BİLGİ**.....4

2-1. Periodontal Hastalık.....4

2-1.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji.....4

2-1.2. Tanı.....9

2-1.3. Patofizyolojisi.....10

2-2. Talasemi.....13

2-2.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji.....13

2-2.2. Tanı.....	17
2-2.3. Patofizyolojisi.....	18
2-3. Oksidatif Stres.....	21
2-3.1. Serbest Radikaller.....	21
2-3.2. Antioksidanlar.....	26
2-4. Periodontal Hastalıklar ve Oksidatif Stres.....	33
2-5. Talasemi Major ve Oksidatif Stres.....	35
2-6. Periodontal Hastalıklar, Talasemi Major ve Oksidatif Stres.....	37
3. MATERYAL VE METOD.....	41
3-1. Çalışma Grupları.....	41
3-2. Periodontal Değerlendirme.....	42
3-2.1. Gingival İndeks (Gİ).....	42
3-2.2. Plak İndeksi (Pİ).....	42
3-2.3. Cep Derinliği (CD).....	43
3-3. Biyokimyasal analizler için örneklerin toplanması.....	43
3-3.1. Serum Örneklerinin Hazırlanması.....	43
3-3.2. Tükürük Toplanması.....	43
3-3.3. DOS Toplanması.....	44
3-4. Biyokimyasal Değerlendirme.....	44
3-4.1. MDA Analizi.....	44
3-4.2. TAS Analizi.....	45
3-4.2. Ferritin Analizi.....	46

3-5. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ.....	71
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ	

RESİMLER

Resim-1: TBARS Assay kiti

Resim-2: SHIMADZU UV-1800 cihazı

Resim-3: TAS Assay kiti

Resim-4: ARCHITECT 1600 cihazı

Resim-5: Ferritin kiti

Resim-6: COBAS e 601 Analizörü

ŞEKİLLER

Şekil-1: Periodontal hastalığı etkileyen faktörler

Şekil-2: Talasemi majorün patofizyolojisi

Şekil-3: Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları

TABLULAR

Tablo-1. Eritrosit indeksi

Tablo-2. Hemoglobin düzeyleri

Tablo-3. Serbest radikallerin oluşumu

Tablo-4. Antioksidanların yapısı, yerleşimi ve işlevi

Tablo-5. Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

Tablo-6. Tüm ağız bazında periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-7. Bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo-8. Çalışma gruplarının DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo-9. Çalışma gruplarının Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo-10. Çalışma gruplarının Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo-11. K ve TM_S ' in periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-12. K ve TM_S ' in bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo-13. K ve TM_S ' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo-14. K ve TM_S ' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo-15. K ve TM_S ' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo–16. TM_S ve TM_G ' in periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo–17. TM_S ve TM_G ' in bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo–18. TM_S ve TM_G ' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo–19. TM_S ve TM_G ' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo–20. TM_S ve TM_G ' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo–21. TM_S ' in DOS, serum ve tükürük; biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar

Tablo–22. TM_G ' in bölge bazında periodontal parametreler ve DOS hacmi arası korelasyonlar

Tablo–23. TM_G ' in DOS, serum ve tükürük; biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alenin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
Ca ⁺²	Kalsiyum
CD	Cep Derinliği
Cu	Bakır
Co	Kobalt
Cr	Krom
DMFT	Decay Missing Filling Tooth
DHLA	Dihidrolipoik Asidin
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EC-SOD	Ekstraselüler SOD
Fe	Demir
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GI	Gingival indeksi
HOCl	Hipoklorik asit
IgG	İmmün globülin G
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
K	Kontrol grubu

KAT	Katalaz
LA	Lipoik Asit
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LPO	Lipid Peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
Mn	Manganez
Mo	Molibden
MPO	Myeloperoksidaz
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Ni	Nikel
NO	Nitrik Oksit
$O_2^- \cdot$	Süperoksit Radikali
1O_2	Singlet oksijen
$\cdot OH$	Hidroksil Radikali
OHI-S	Oral hijyen indeksi
PBS	Phosphate Buffer Saline
PI	Plak İndeksi
RES	Retiküloendotelyal Sistem
$ROO \cdot$	Peroksil
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RNA	Ribonükleik Asit
-SH	Sülfidril

TAS	Total Antioksidan Statüsü
TBARS	Tiyobarbitürük Asit
TM _G	Talesemi majorlü olup periodontal yönden gingivitis'li bireyler
TM _S	Talesemi majorlü olup periodontal yönden sağlıklı bireyler
UV	Ultraviyole
Zn	Çinko
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
$\delta\beta$	Delta beta
$\gamma\delta\beta$	Gama delta beta

**TALASEMİ MAJOR'LÜ HASTALARIN PERİODONTAL
PARAMETRELERİ, TOTAL ANTİOKSİDAN STATÜSÜ VE
MALONDİALDEHİT SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada talasemi majorlu hastaların periodontal durumları ile serum, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte total antioksidan statüsü (TAS), ferritin ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya dahil edilen yaşları 11 ile 16 arasında değişen 73 birey, periodontal olarak sağlıklı talasemi majorlü (Grup TMs) 23 hasta, gingivitisli ve talasemi majörlü (Grup TM_G) 25 hasta ve gingival ve sistemik olarak sağlıklı (Grup K) 25 birey olmak üzere toplam üç gruba ayrıldı. Çalışma için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik kurulundan onay alındı (2009/22), ayrıca tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntem hakkında bilgi verilerek imzalı onayları alındı. Araştırma kapsamına alınan bireylerin öncelikle plak indeksi (PI), gingival indeksi (GI) ve cep derinliği (CD) kayıtları alındı. Ferritin, TAS ve MDA seviyelerinin saptanmasını içeren biyokimyasal araştırmalar için her bireyden serum, (DOS) ve tükürük örnekleri günün sabah saatlerinde alındı.

Serum örnekleri için her bireyin ön kol antekübital bölgesinden 5 cc kan alındı. Aynı seansta DOS örnekleri maksiler keser dişlerden Periopaper stripler kullanılarak her bireyden 4 numune alındı. Tükürük örnekleri ise sabah saatlerinde stimülasyon olmaksızın total tükürük örnekleri alındı. Tüm serum, DOS ve tükürük örnekleri ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin incelenmesi için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışılncaya kadar -80 °C' de saklandı.

Bulgular: Tüm ağızda kontrol ve TMs grubuna kıyasla TM_G hasta grubundaki Gİ, Pİ, CD ve DOS hacmi değerleri beklenildiği gibi daha yüksekti (p<0.001). Biyokimyasal parametrelere göre değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla TMs ve TM_G grubunun her ikisindeki DOS ve serum; ferritin, MDA ve TAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (P<0.05). TMs ve

TM_G grupları kıyaslandığında ise biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olmadığı görüldü ($p>0.05$). TM_S ve TM_G gruplarının klinik parametreler ile serum, tükürük ve DOS'nda incelenen biyokimyasal parametreler arasında korelasyon bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca TM_G ve TM_S gruplarında serum&DOS Ferritin ile serum&DOS MDA seviyesi arasında korelasyon tespit edildi ($p<0.01$).

Sonuç: Nisbeten az sayıda hasta içeren bu çalışmada Talasemi Majör'ün gingivitisin oluşmasında direkt risk faktörü olamayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Gelecekte farklı yaş gruplarında ve daha şiddetli periodontal hastalıklarla Talasemi Majör'ün ilişkisinin araştırılmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi major, peridontal parametreler, serum, tükürük, DOS, ferritin, MDA, TAS

INVESTIGATIONS OF PERIODONTAL PARAMETERS, TOTAL ANTIOXIDANT STATUS AND MALONDIALDEHYDE LEVELS OF PATIENTS SUFFERED FROM THALASSEMIA MAJOR

SUMMARY

Aim: In this study was to investigate periodontal status of thalassemia major and total antioxidant status (TAS), ferritin and malondialdehyde (MDA) levels of serum, gingival crevicular fluid (GCF) and saliva comparatively.

Methods and Materials: This study consist 73 individuals aged between 11-16 was divided in to 3 groups; Groups TM_S : periodontally healthy 23 patient with thalassemia major, Group TM_G : 25 patient with gingivitis and thalassemia major, and Group K: gingival and systemically healthy of 25 individuals. The study had an acceptance from ethics committee of Dicle University, Faculty of Dentistry (2009/22), and every individual were informed about purpose and method of the study also by giving a signed acceptance. Firstly Plaque Index (PI), Gingival Index (GI) and Probing Depth (PD) data of individuals comprehending the study were recorded.

For serum samples 5 cc blood was taken from antecubital region of front arm of every individual. At the same time 4 samples of GCF were taken from maxillar incisives of every individual by collected with standart Periopaper strips. For saliva samples; unstimulated total salia were collected in every morning. All serum, GCF and saliva samples were protected in $-80^{\circ}C$ until ferritin, MDA and TAS levels were investigated in laboratory of Biochemistry Department of Medicine Faculty, Dicle University.

Results: In total mouth comparing TM_G group with K and TM_S groups; GI, PI, PD and GCF volume values were higher in TM_G group as expected ($p < 0.001$). As evaluating TM_S and TM_G groups in comprasion with K group; in ferritin, MDA and TAS values of both GCF and serum statistically significant differences were determined ($P < 0.05$). As TM_S and TM_G groups were compared; statistically no

significant difference was found between two groups according to biochemical parameters ($p>0.05$). No correlation was found in the clinical and biochemical parameters investigated in serum, saliva and GCF of TM_G and TM_S groups ($p>0.05$). In addition, in TM_G and TM_S groups, between serum&GCF ferritin and serum&GCF MDA enzyme activities a correlation was determined ($p<0.01$).

Conclusion: In this, relatively few patients including, study it was reached to a result that thalassemia major was not a direct risk factor in formation of gingivitis. In the future it is needed to investigate the relationship between more severe periodontal disease and thalassemia major in different age groups.

Key words: Thalassemia major, periodontal parameter, serum, saliva, GCF, Ferritin, MDA, TAS

GİRİŞ

Periodontal hastalık, dünyada sık görülen ve toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyen, dişin destek dokularına yayılarak büyük oranda diş kayıplarına yol açan yaygın ve kronik seyirli bir hastalıktır (1–4).

Periodonsiyumun en yaygın görülen ve araştırılan hastalıkları; plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis gibi iltihabi yapıya sahip kronik durumlardır (5).

Gingivitis, belirlenebilen klinik ataçman veya kemik kaybı olmadan, gingival enflamasyon varlığı ile karakterize bir hastalıktır ve çocuklarda yaygın olarak görülmektedir (6–10).

Gingivitis olarak başlayan hastalık tedavi edilmediği takdirde, mikrobiyal dental plaktaki patojen bakterilerin kalitatif ve kantitatif olarak artması ve bununla beraber kişinin savunma sisteminde zayıflaması sonucu ataçman kaybı ve cep oluşumu ile karakterize kronik periodontitise dönüşebilmektedir (1,3–5).

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan; klinik ataçman seviyesi, cep derinliği ölçümü, gingival indeksi, plak indeksi gibi klinik ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken hastalığın aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılamazlar (11).

Periodontal hastalığın aktivasyonunun belirlenebilmesi için ise konak doku cevabının analiz edilmesi gereklidir. Bunun yanı sıra diş eti oluşu sıvısı (DOS) ve tükürüğün biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır (11–13).

Periodontal hastalık, hem lokal hem sistemik immün-enflamatuar cevabı tetikleyebilen ve ülsere periodontal ceplerde geniş epitelyal yüzeylerin varlığından dolayı bir bakteriyemi kaynağı olabilen kronik lokalize bir oral enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Bu özelliğinden dolayı periodontal hastalıklar sistemik durumu etkileyen birçok hastalıkla ilişkili olabilmektedir (14).

Bu kapsamda değerlendirildiğinde Talasemiler, hemoglobinin polipeptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinde azalma ya da sentezlenmemesi sonucunda ortaya çıkan hematolojik bozukluklardır. Günümüzde talasemiler; hatalı sentezlenen hemoglobin polipeptid zincirine göre alfa (α), beta (β), delta beta ($\delta\beta$),

delta (δ) ve gama delta beta ($\gamma\delta\beta$) talasemiler olarak sınıflandırılmaktadırlar (15). Ülkemizde en sık görülen talasemi tipi, beta talasemidir (talasemi major) (16). Talasemi major hastalarında birçok tedavi tipi tanımlanırken, kesin tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Kemik iliği transplantasyonu için donörü olmayan hastalarda ise güncel tedavi yaklaşımı kan transfüzyonları ve kan transfüzyonlarının komplikasyonu olarak gelişen demir yüklenmesini ortadan kaldırmak için demir şelasyonu tedavisidir. Hastaların çoğunda, demir yüklenmesiyle birlikte kanda artmış demir düzeyi ve buna bağlı olarak; dalak, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler, kalp gibi hemen hemen tüm organlarda işlev bozuklukları gelişmektedir (17).

Talasemi major hastalarında, sistemik probleme odaklanma, orafasiyal deformite ve ağız hijyenine gösterilen ilginin düşük düzeyde olması, çeşitli dental problemleri beraberinde getirmektedir. Ağız hijyeninin kötü olması, dolayısıyla dental plak varlığı sonucunda diş çürüğü ve periodontal hastalık, iki önemli sorun olarak karşımıza çıkar.

Normalde yaşam için esas olan oksijen, savunma sistemi hücreleri (esasen monosit/makrofaj sistemi) tarafından vücuda zarar veren yabancı maddeleri etkisiz hale getirirken kullanılır. Moleküler oksijenin indirgenmesiyle oluşan bu ürünlere "reaktif oksijen türleri" (ROT) denir. Bu serbest moleküllerin oluşum hızı (oksidan kapasite) ile ortadan kaldırılma hızı (antioksidan kapasite) bir denge içindedir ve buna 'oksidatif denge' denir. Bu radikallerin oluşum hızının artması veya ortadan kaldırılma hızının düşmesi ise oksidatif dengenin bozulmasına neden olur ki bu durum "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır (18).

Talasemi major hastalığında; hücre içinde hem'e bağlı olmayan demir ile plazmada demirin artmış olması ve yapısı bozuk globin zincirleri oksidatif stresin nedenidir. Ayrıca talasemik eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı, serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu (LPO) ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir (19, 20).

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda; Talasemi majör'lü bireylerde kan, tükürük ve diş eti oluşu sıvısında (DOS);

1) Enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen LPO ürünü malondialdehit (MDA) düzeylerinin, antioksidan parametrelerden olan total

antioksidan statüsünün (TAS) aktivitesinin ve transfüzyona bağlı olarak değişen sistemik ferritin düzeyinin lokal etkisinin belirlenmesi

2) Klinik periodontal parametreler ile ferritin, MDA ve total antioksidan statüsünün kan, tükürük ve DOS düzeyleri arasındaki korelasyonların saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİ

2-1 PERİODONTAL HASTALIK

2-1.1 Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyolojisi

Diş eti; çenelerin alveoler kemik kısmını örten, dişlerin kolelerinden saran, keratinize yapıya sahip oral mukozanın bir parçasıdır. Çeşitli sebeplerle diş etinde meydana gelen enflamasyona bağlı olarak diş etinde hastalıklar meydana gelir (21).

Periodontal hastalık, supragingival ve subgingival alanda biriken mikroorganizmaların sebep olduğu bir enfeksiyondur (22).

Geçmişte periodontal hastalığın; kronik, yavaş ve yıkıcı bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde ise dönem dönem alevlenen sonra kendiliğinden remisyona giren ve bazen tamirin bile görüldüğü pasif dönemlerle karakterize bir durum olduğu kabul edilmektedir (23).

Periodontal hastalığın yıkım şiddeti, mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immün cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak değişmekte ve sistemik ve genetik faktörlerden de etkilenmektedir (24).

Periodontal hastalıklar günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olmakla birlikte bugün kabul edilen son sınıflama 1999 Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda kabul edilen sınıflamadır (25). Kısaca ana başlıklar altında sıralaması şu şekildedir.

- I. Diş eti Hastalıkları**
- II. Kronik Periodontitis**
- III. Agresif Periodontitis**
- IV. Sistemik Hastalıklarla Birlikteki Periodontitis**
- V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar**
- VI. Periodonsiyumun Abse Oluşumları**
- VII. Endodontik Lezyonlarla Birlikteki Periodontitis**
- VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformasyon ve Durumlar**

I. DIŞ ETİ HASTALIKLARI

A. Dental plağa bağlı diş eti hastalıkları

1. Yalnızca plağa bağlı gingivitisler

2. Sistemik faktörlerle modifiye edilen gingivitisler

a. Hormonal durumla ilgili olanlar

1. Puberte gingivitiği
2. Menstruasyon dönemi ile birlikteki gingivitis
3. Gebeliğe bağlı
 - a. Gebelik ile birlikteki gingivitis
 - b. Gebelik ile birlikteki pyojenik granuloma
4. Diabetes-mellitus ile birlikteki gingivitis

b. Kan hastalıkları ile ilgili olanlar

1. Lösemi ile birlikteki gingivitis
2. Diğerleri

3. İlaçlarla modifiye edilen gingivitisler

a. İlaça bağlı diş eti hastalıkları

1. İlaça bağlı diş eti büyümeleri
2. İlaça bağlı gingivitisler
 - a. Oral kontraseptiflerle birlikteki gingivitis
 - b. Diğerleri

4. YanlıŐ beslenme ile modifiye edilen gingivitisler

- a. Askorbik asit eksikliği
- b. Diğerleri

B. Plağa bağlı olmayan diş eti hastalıkları

1. Bakteriyel kaynaklı diş eti hastalıkları

- a. Neisseria gonorrhoea ile birlikteki lezyonlar
- b. Treponema pallidum ile birlikteki lezyonlar
- c. Streptokoklar ile birlikteki lezyonlar
- d. Diğerleri

2. Viral kaynaklı diş eti hastalıkları

- a. Herpesvirus enfeksiyonları
 1. Primer herpetik gingivostomatitis
 2. Rekürrent oral herpes
 3. Varicella-zoster enfeksiyonları
- b. Diğerleri

3. Fungal kaynaklı diş eti hastalıkları

- a. Candida enfeksiyonları
 1. Generalize gingival candidosis
- b. Linear gingival eritem
- c. Histoplasmosis
- d. Diğerleri

4. Genetik kökenli diş eti lezyonları

- a. Herediter gingival fibromatosis
- b. Diğerleri

5. Sistemik hastalıkların diş eti yansıması

- a. Mukoza membranındaki değişimler
 1. Liken planus
 2. Pemfigoid
 3. Pemfigus vulgaris
 4. Eritema multiforme
 5. Lupus eritematosus

6. İlaça bağlı
7. Diğerleri
- b. Allerjik reaksiyonlar**
 1. Dental restoratif materyaller
 - a. Civa
 - b. Nikel
 - c. Akrilik
 - d. Diğerleri
 2. Reaksiyon göstermesine göre
 - a. Diş macunları
 - b. Ağız gargaraları
 - c. Sakız
 - d. Yiyecek ve bağımlılıklar
 3. Diğerleri

6. Travmatik lezyonlar

- a. Kimyasal yaralanmalar
- b. Fiziksel yaralanmalar
- c. Termal yaralanmalar

7. Yabancı cisim reaksiyonları

8. Tanımlanmamış durumlar

Gingivitis, lulebilen klinik ataçman veya kemik kaybı olmadan, gingival enflamasyon varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda yaygın olarak görülen gingivitis tüm dünya ülkelerinde en yaygın hastalıklardan biridir (8, 10, 26).

Plağa bağlı gingivitis ise, diş eti kenarında plak birikimi sonucunda meydana gelen iltihabi bir hastalıktır. Diş eti kenarında plak varlığı, diş etinde renk ve kontur değişimi, diş eti oluğunda ısı değişimi, diş eti iltihabının artması, provokasyonda kanama, ataçman kaybının ve kemik kaybının olmaması, diş etinde histopatolojik

değişikliklerin olması ve plağın uzaklaştırılması ile hastalığın geri dönüşümlü olması gibi özelliklere sahiptir (27).

Gingival dokularda gözlenen renk değişikliği plağa bağlı gingival hastalıkların önemli bir klinik belirtisidir. Sağlıklı gingivanın rengi açık pembedir. Vaskularizasyondaki artış veya epitelin keratinizasyonundaki azalma gingivanın daha kırmızı bir renkte görünmesine neden olacaktır. İltihabi diş eti bu nedenle hiperemiktir. Diş etinin rengi iltihabi sürecin artmasıyla değişkenlik gösterebilir. Renk değişikliği öncelikle serbest diş etinde gözlenir ve zamanla yapışık diş etine yayılır. Sağlıklı durumda sıkı kıvamda olan diş eti gingivitis halinde ödematöz bir hal alır. Sağlıklı diş etinin mat ve portakal kabuğunu andıran görüntüsü gingivite yerini parlak düz bir yüzey görünümüne bırakır ve diş eti kenarları kalınlaşır. Gingivite ataçman kaybı ve kemik rezorpsiyonu gözlenmez; hastalık genellikle ağrısız olarak seyreder (3, 28).

Plağa bağlı gingivitis, diş fırçalamayı bırakan bireylerde 10–20 gün içerisinde yaygın bir şekilde izlenir. Diş etine komşu diş yüzeyinde plak birikimi devam ettikçe gingivitis daha belirgin hale gelir. Gingivite doku yıkımı yüzeysel düzeyde diş eti bağ dokusuyla sınırlı olarak kalır. Doku yıkımının daha derin periodontal destek dokulara ulaşarak periodontitis haline dönüşüp dönüşmeyeceği önceden belirlenebilecek bir durum değildir (29).

Plağa bağlı gingivitisin ana nedeni mikrobiyal dental plak (2). Dişlerin ağızda sürmesini takiben dişler üzerinde bakterilerin birikmesiyle gingivitis oluşur. Bunun yanı sıra plak retansiyonunu artıran lokal faktörler (diş taşı varlığı, uygunsuz yapılmış restorasyonlar, ortodontik tedaviyle ilgili komplikasyonlar, dişin anatomik yapısı, kök çürüğü vb.) gingivitis oluşumunu hızlandırır (30).

Bazı sistemik faktörler de konak cevabı üzerinde etkili olarak gingivitisin oluşumuna katkıda bulunabilir (31). Metabolizma üzerinde etkili olan fizyolojik ve patolojik endokrin değişikliklerin gingivitis oluşumunu etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Puberte gibi fizyolojik değişiklikler gingivitisin etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (32). Gingivitisin gelişiminde kan hastalıklarının etkisinin olabileceği de rapor edilmiştir (31).

Malnutrisyon ve stres immün fonksiyonu olumsuz etkiler ve konağın oksijen radikalleri gibi zararlı hücrel ürünlere karşı savunmasını zayıflatır (33, 34).

Diş eti oluşu mikrobiyal gelişme ve tutunma için oldukça verimli ve elverişli bir alandır. Ancak bakterilerin kolonizasyon için tükürük ve DOS gibi spesifik olmayan savunma mekanizmalarının mekanik yer değiştirme hareketlerine karşı koyabilmeleri gerekmektedir (35). DOS; periodontal dokular tarafından oluşturulan ve diş eti oluşundan toplanabilen serum transüda veya enflamatuvar eksudadır. DOS'nın komponenti primer olarak mikrovasküler (postkapiller venül) sızıntıdan oluşur. Bu sıvı volümüne hücreler arası sıvı ve hücre stoplazması da ilave olur (13). DOS ve tükürükteki bazı anti-bakteriyel maddeler, bakterilerin diş ve doku yüzeylerine tutunmalarını ve kolonizasyonunu engellerler. Ayrıca tükürük ve DOS'nun bazı bileşenleri bakterileri çökeltip direkt olarak onları öldürecek niteliğe sahiptirler. Eğer bakteriler tükürükteki inhibitör faktörleri elimine etmeyi başarabilirlerse subgingival alandaki herhangi bir yüzeye tutunurlar. Subgingival alanda da onlar için aşılması gereken bazı konak savunma mekanizmaları vardır. Mikroorganizmalar epitelyal alanlara tutunmuşsa epitelyumsal hücrelerin "turn-over"ı onları tutundukları yerden uzaklaştırabilir. Bu bölgedeki antikorlar ve nötrofillerin fagositik mekanizmaları yine bakteriyel tutunmaya engel olabilir. Bakteriler bu savunma mekanizmalarını da aşmayı başarıp bağ dokusu altına kadar B ve T lenfosit, nötrofil ve makrofajlar gibi çok sayıda konak immün hücreleriyle karşı karşıya gelirler. Bunu başarabilmek için bakterinin tüm bu savunma mekanizmalarını geçebilecek yeteneğe sahip olması gerekmektedir (35).

2-1.2 Tanı

Periodontal tanıyı belirlemek için ilk olarak geleneksel klinik değerlendirme yöntemlerine başvurulur. Bu yöntemler hastalığın varlığını, tipini, sınırlarını ve şiddetini, son olarak da altta yatan patolojik nedenlerini anlamaya yönelik olmalıdır. Hastanın medikal ve dental hikâyesinin, klinik bulgu ve belirtilerinin belirlenmesiyle tanı saptanmaya çalışılır. Klinik enflamasyon bulgularının varlığını, cep derinliklerini, klinik ataçman ve kemik kayıplarının sınırlarını ve tarzını, hastanın tıbbi ve dental hikâyesini, ayrıca ağrı, ülserasyon, gözlenen plak ve diş taşı miktarı gibi çeşitli bulgu ve belirtileri değerlendirerek tanı konulur (36). Bununla birlikte çeşitli klinik testlerin (mobilité değerlendirmesi, radyografik analiz, biyokimyasal

testler, biyopsi, vb.) bütün olarak analiziyle periodontal tanının konulması sağlanmış olur.

Plağa bağlı olarak gelişen periodontal hastalıklar, spesifik oral bakterilerle ilişkilidirler. Bu hastalıklara olan duyarlılık periodontal patojenlere karşı gelişen konak cevabına bağlı olarak değişkenlik gösterirler. Gingival sulkusta yer alan oral mikroorganizmalar ve ürünleri, periodontal dokularda kolonize olarak enflamatuar cevabı başlatırlar. Periodontal hastalıkta asıl etiyolojik ajan, subgingival mikrobiyal dental plak içindeki gram (-) anaerobik veya fakültatif bakterilerdir. Ancak, periodontal doku yıkımına esasen mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan aşırı konak cevabı neden olmaktadır. Bu nedenle klinik pratiğinde yerini almamış ancak teşhis, tedavi ve takipte değerli olabilecek DOS komponentlerinin veya subgingival mikrofloranın değerlendirilmesi gibi yöntemler de bulunmaktadır. Kullanılan veya araştırılan bu yardımcı diagnostik testler; sorumlu patojenlerle ilgili maddelerin, konak kaynaklı enzimlerin, doku yıkım ürünlerinin ve enflamatuar medyatörlerin varlığını belirlemek için kullanılabilir (36, 37).

Plağa bağlı enflamatuar periodontal hastalıklara bakteriler neden olur, ancak bu hastalıkların ilerleyişi ve klinik karakteristikleri, enfeksiyona olan duyarlılığı modifiye edebilen hem kazanılmış hem de genetik faktörlerden etkilenir. Genetik duyarlılığa yönelik birçok test uygulanmakta ve bunun klinik pratiğinde kullanılabilirliği üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte henüz rutin kullanımları mevcut olmadığı için tanıdan çok risk değerlendirmesinde faydalanılabilmektedir.

Genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunması ve tamirinde rolü olan ROT/antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasının periodontal hastalıktaki doku yıkımından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır (38).

2-1.3 Patofizyolojisi

Diş eti hastalığının oluşmasında çeşitli etkenler rol oynamakla birlikte, primer etiyolojik ajan mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir. Ancak, diş eti hastalığının oluşumunu açıklamada sadece bakteri ve ürünlerinin tek başına yeterli olmadığı, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi

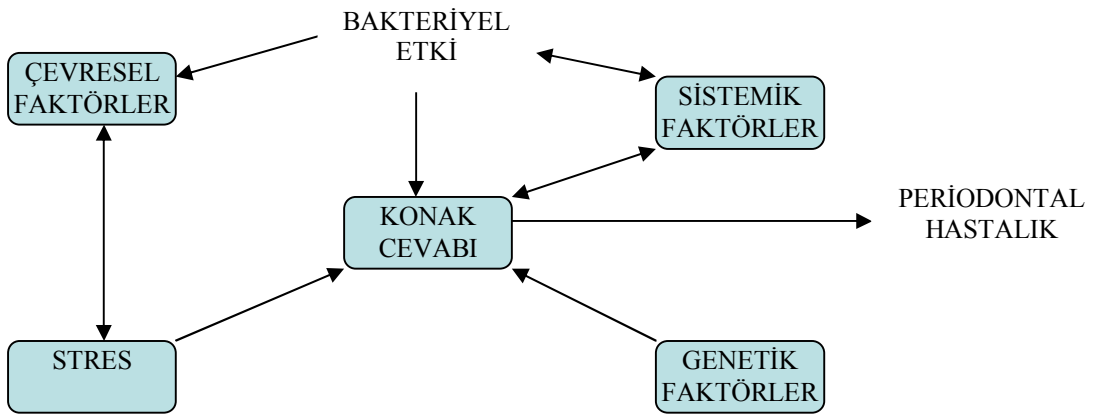
arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu belirtilmiştir. Bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin dokulara invazyonu sonucu gelişen konak cevabı koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, aynı zamanda doku için yıkıcı etkilere sebep olabilmektedir. Bu durumda periodontal dokularda yıkımla birlikte periodontal hastalıklar meydana gelir. Periodontal doku yıkımı, koruyucu mekanizmaların yetersizliğinde gerçekleşmektedir (39).

Periodontopatojenlere karşı konağın savunma hattını oluşturan diş eti, mikroorganizmaların ve ürünlerinin derin periodontal dokulara invazyonunu engelleyebilir. Tükürüğün içeriği ile yıkama, temizleme ve tamponlama özellikleri ve DOS'nın akışı ve içeriği mikroorganizmalar üzerine etkileri olan diğer savunma sistemleridir. Bununla birlikte konak savunma hücreleri olan polimorfonükleer lökositler konak savunmasında önemli rol alırlar. Diş eti hastalığının patogeneğinde mikroorganizmalar konak savunmasını engelleyecek virülansa sahipse veya hastada nötrofil fonksiyonlarında yetersizlik varsa, konak cevabı ile bakteriyel atak arasındaki etkileşim, doku yıkımı ile sonuçlanır. Nötrofil cevabının veya antijen-antikor ilişkisinin oluşmasında, bağ dokusu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde çevresel, kazanılmış ve genetik risk faktörlerinin de önemli bir yeri vardır (40).

Bakteriyel ürünler; monositler/makrofajları, lenfositleri, fibroblastları ve endotelial hücreleri stimüle ederek proenflamatuar sitokinlerin sentezi ve salınımını gerçekleştirirler (41). Periodontal hastalıklı bireylerin DOS'nda interlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktör gibi çeşitli sitokinlerin seviyesinde artış gözlemlenmekle birlikte, bu sitokinlerin doku yıkım medyatörleri olarak görev yaptığı kabul edilmektedir (42). Diş eti hastalıklarının ilerlemesini meydana getiren ve periodontal hastalıkta rol oynayan bakterilerin büyük bir kısmını, gram-negatif anaerob basiller ve anaerobik spiroketler oluşturur. Daha küçük miktarlarda da anaerob koklar bulunur. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* ve *Prevotella intermedia* periodontopatojen olarak gösterilmişlerdir (35, 43).

Bilinmelidir ki periodontal hastalık pek çok etkene bağlı olan ve homojen olmayan bir hastalıktır. Aileyle ilgili olan sistemik hastalıklarla yakından ilişkilidir.

Sistemik hastalıklarla genetik, çevresel faktörler ve kötü alışkanlıklar hem periodontal hastalığın patogenezi hem de konağın tedaviye verdiği cevabı etkileyen ve değiştiren faktörlerdir (29) (Şekil-1).



Şekil-1: Periodontal hastalığı etkileyen faktörler

2-2 TALESEMİ

2-2.1 Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji

Tarihte anemilere ait ilk tanımlamaları 1889 yılındaki orijinal çalışmasında Von Jaksch Wartenhurst yapmış olup anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir hastayı “Anemia Infanticum Pseudoleucemicum” olarak isimlendirmiş, ancak sonrasında hastalığın aslında bir lösemi formu olmadığı anlaşıldığında, hastalık kendi ismine ithafen “Von Jaksch Anemisi” olarak adlandırılmıştır. 1925 yılında hayatının ilk yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklere, pediatrist Thomas Cooley (1871-1945) “Cooley Anemisi” adını vermiştir. Literatürde zaman içinde “Splenic Anemi” ve “Eritroblastozis” gibi isimler de almış olan talasemi sendromlarına bugün dilimizde de sıkça kullanılan “Mediterranean Anemia- Akdeniz Anemisi” ismi ilk olguların İtalya ile Yunanistan arasındaki topraklarda sıkça görülmesine bağlı olarak verilmiştir. 1932 yılında George Whipple ve Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak “Thalassemia- Büyük Deniz” isminden esinlenerek “Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi” adını uygun görmüşlerdir. 1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtıldığını göstermiştir. 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemileri “major” ve “minor” olmak üzere iki ayrı grup altında toplamışlar, 1959’da Ingram ise α ve β Talasemiler olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur (44).

Hemoglobinin yapısı ve özellikleri

Hemoglobin eritrositlerin kırmızı rengini sağlayan ve oksijen taşıma yeteneği kazandıran bileşenidir. Protein yapısındaki hemoglobin oksijeni akciğerlerden dokulara, karbondioksiti ise dokulardan akciğerlere taşımaktadır. Hemoglobin molekül ağırlığı 64.500 daltondur (45).

Hem grubu ile globin zincirleri, birbirlerine kovalent bağlarla bağlanır. Hem; dört pirol halkası ve bir Fe atomun birleşmesinden, globin ise, iki farklı globin çiftinin bir araya gelmesinden oluşur. İnsan hemoglobinlerinin her biri, bir çift "alfa-benzeri" ve bir çift "beta benzeri" globin polipeptidinden oluşan bir tetramerdir (15, 46).

Hemoglobinin yapısında bulunan globin zincirlerinin sentezindeki azalma veya yapılarındaki aminoasit değişikliği ile karakterize olaylara hemoglobinopatiler denilmektedir. Daha sonraları globin zincir sentezindeki azalma veya yokluğu sonucu ortaya çıkan sendromlara talasemi adı verilmiştir. Talaseminin patofizyolojisini globin zincir oranında ortaya çıkan dengesizlik oluşturmaktadır. Normal insan hemoglobini iki alfa ve iki beta globin zincirinden oluşmaktadır. Erişkin insan hemoglobini, hemoglobin A, az miktarda hemoglobin A2 ve hemoglobin F' den oluşmaktadır. Bu globin genlerinden birindeki mutasyon o globinin sentezlenememesi ve ya az sentezlenmesi ile sonuçlanmakta ve diğer globin zincirinin ise aşırı relatif artışına neden olmaktadır. Talasemi sınıflandırması yetersiz globin zincir ya da zincirlerine göre yapıldığında, alfa zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği α -talasemi, beta zincir sentezinin yokluğu ya da eksikliği β -talasemi olarak adlandırılır (47, 48).

Talasemi Sendromlarının Sınıflaması (49)

A-Alfa Talasemiler

- 1.Sessiz Taşıyıcı
2. α -Talasemi Trait
- 3.Hemoglobin H Hastalığı
- 4.Hidrops Fetalis

B-Beta talasemiler

- 1) Talasemi minima
- 2) Talasemi minör
- 3) Talasemi intermedia
- 4) Talasemi major

A-Alfa Talasemi

α -Talasemi de en sık rastlanılan patoloji, gen delesyonudur.

1.Sessiz Taşıyıcı: Bir α - globin geninde mutasyon mevcuttur.

2. α -Talasemi Trait: İki α - globin geninde mutasyon bulunmaktadır.

3.Hemoglobin H Hastalığı: Üç α - globin geninde mutasyon mevcuttur.

4.Hidrops Fetalis: Dört α - globin geninde mutasyon mevcuttur.

B-Beta Talasemi

11. kromozomdaki β geninde çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu, β globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile β -talasemi hastalığı ortaya çıkmaktadır. β -talaseminin en önemli nedenini, α -talasemide görülen büyük delesyonlar değil gen içindeki nokta mutasyonları oluşturmaktadır. Bugüne kadar β -talasemi'ye neden olan 200'den fazla nokta mutasyon belirlenmiştir. β talasemi klinik durum göz önüne alınarak sınıflandırıldığında major klinik bulguları ve derin anemisi olan hastalar talasemi major, anemisi düzenli transfüzyon gerektirmeyen hastalar talasemi intermedia, anormal eritrosit morfolojisi olmasına rağmen anemisi olmayan veya çok az olan hastalar talasemi minör, talasemi geni taşımamasına rağmen anormal eritrosit morfolojisi göstermeyen hastalar da talasemi minima olarak sınıflandırılır (50).

1-Talasemi Minima

Beta talasemilerin en hafif şeklidir. Aile çalışmaları dışında saptanamaz. Anormal eritrosit morfolojisi göstermez. Tek anormallik, beta zincir sentezinin azalmasıdır (15).

2-Talasemi Minör

İki β geninden yalnızca birisi beta talasemi geni taşımaktadır. Eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat genellikle normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Tesadüfen veya derin anemisi olan bir hastanın ailesinin araştırılması sonucunda saptanır. Bu hastaların yaşam süreleri normaldir. β talasemi taşıyıcılığı olarak tanımlanır. Bunlar klinik olarak

asemptomatiktir. Talasemi minör, demir eksikliği anemisiyle karıştırılabilir. Serum demir, transferin satürasyonu, Ferritin tayini ayırıcı tanıda kullanılır. Talasemi minör'de demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin normaldir (16).

3-Talasemi İntermedia

Şiddetli talasemi major ile talasemi minör arasında çok çeşitli genotipik yapıda olabilen bir anemi tipidir. Bu hastalarda görülen kronik anemi, genellikle araya giren enfeksiyonlar dışında kan transfüzyonu gerektirmez. Nadiren gereken transfüzyonlara ilave olarak artan gastrointestinal demir emilimi hemokromatozise neden olabilir ve buna bağlı komplikasyonlar oluşabilir (16).

4-Talasemi Major

Akdeniz anemisi veya Cooley anemisi olarak da bilinir. İlk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır (16). Klinik olarak beta talasemilerinin şiddetli formudur. Yeni doğan infant, klinik olarak normal görünümde. Yeni doğan döneminden itibaren gama globin zincir sentezinin azalması, beta globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve defektif eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. Aşırı miktarda alfa zincir birikimi söz konusudur. Doğumdan sonraki 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın şişliği gelişir. Klasik yüz görünümü olan frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir. Radyolojik incelemede; uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler ve kaba görünüm gözlenir. Özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm tespit edilebilir. Ekstra medüller hematopoez yüzünden hepatosplenomegali, periferik lenfadenopati görülür. Hipertrofiye kemik iliği tarafından folat kullanımı artışı sonucu folik asit eksikliği gelişir. Enfeksiyon ve kanamaya eğilim artmıştır. Yeterli şelasyon almayan çocuklarda puberte yaşlarında demir birikimine bağlı çok sayıda endokrin sorun ortaya çıkar. Hastalarda hafif bir sarılık ile birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir. Hastalar düzenli olarak 20-30 günde bir ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyacı gösterirler. Tedavi edilmeyen hastalar ilk 5 yıl içinde

şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilirler. Transfüzyona giren vakalar genellikle araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilmektedir (51).

2-2.2 Tanı

β -talasemi tanısında öncelikle mikrositik hipokromik anemiye ortaya koymak için eritrosit indeksine bakılır, daha sonra periferik yaymada eritrosit morfolojileri incelenir (Tablo-1). Hemogloblin analiziyle HbA düşüklüğü ve HbA2, HbF artışı araştırılır (Tablo-2). İleriki basamakta ise genetik testlerle mutasyon taraması yapılır. Bu testler fetal DNA analizi şeklinde yapılır. DNA analizi genellikle gebeliğin 9 ve 12. haftaları arasında koryonik villus örnekleme ile toplanır. Bu uygulama fetal kayıp ve fetal anormalliklerin oluşumu için küçük bir riske sahiptir. Günümüzde mutasyonlar α ve β talasemi formlarının çoğunda tanımlanmış olduğundan direkt olarak fetal DNA analizi ile bunları tespit etmek mümkündür (52).

Tablo-1:Eritrosit indeksi

Eritrosit İndeksi	Normal		Taşıyıcı	Hasta
	Erkek	Kadın	Talasemi Minor	Talasemi Major
MCV	80-94 fl	81-99 fl	<79 fl	50-70 fl
MCH	27-31 pg	27-31 pg	<27 pg	12-20 pg
Hb	14-18 g/dl	12-16 g/dl	9.1-15.3 g/dl	<7 g/dl

Tablo-2:Hemogloblin düzeyleri

Hemogloblin Tipi	Normal	Taşıyıcı	Hasta
		Talasemi minör	Talasemi major
HbA	96-98%	92-95%	0-30%
HbF	<1%	5-4%	70-90%
HbA 2	2-3%	>3.5%	2-5%

Serum ferritin konsantrasyonu: Transfüzyona giren Talasemi hastalarında vücuttaki demir yükünün gösterilmesi amacıyla tanı yöntemi olarak serum ferritin konsantrasyonu incelenir. İnsan vücudundaki demir miktarı 3-4 gramdır. Vücuttaki demirin %65'i hemoglobinde, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve %0.1 oranında da transferrinde bulunmaktadır (53). Vücut demir depolarının seviyesini belirlemede en sık kullanılan gösterge serum ferritindir. Serum ferritin düzeyi normalde <300 ng/ml olup, 1000- 2500 ng/ml arası değerler orta, 2500 ng/ml üzerindeki değerler ağır demir yüklenmesine işaret eder (54). Pek çok laboratuarda bakılabilmesi nedeniyle tüm demir monitorizasyon teknikleri arasında en sık kullanılan yöntemdir. Vücuttaki depo demir düzeyi ile serum ferritin düzeyleri arasında doğru orantı bulunmaktadır. Demir yüklenmesi dışında serum ferritin düzeyleri ateş, akut enfeksiyonlar ve kronik enflamasyon durumlarından etkilenmektedir. Bu nedenle vücut demir yüküyle ilgili yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (55).

2-2.3 Patofizyoloji

11. kromozomdaki beta geninde çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu, beta globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile beta talasemi major hastalığı ortaya çıkmaktadır. Mutasyon tipi ne olursa olsun hepsi aynı patofizyolojik mekanizmayı paylaşmakta ve bu patofizyolojik mekanizma ile klinik bulguların iç içe geçtiği görülmektedir.

Beta globin zincirinin eksikliği veya yokluğu, karşılık olarak gama ve delta zinciri artışı ile HbA₂ ve HbF artmasına neden olmaktadır. Fakat bu artışlar, beta zincir yokluğunu yeteri kadar tamamlayamaz ve başlıca hemoglobin olan HbA' nın eksikliği ortaya çıkar. Yani hastada hemoglobin yapımı çok yetersizdir. Daha az önemli olarak da; globinle bağlanmamış hem ara ürünlerinin, aminolevulinik asid sentetaz enzimi üzerine feed back inhibisyonu, hemoglobin eksik yapımına katkıda bulunur. Sonuçta hipokrom mikrositer bir anemi ortaya çıkar.

Beta talasemi majorde patofizyolojiyi ağırlaştıran ikinci ve daha önemli olay, alfa ve beta globin subünitlerinin sentezindeki dengesizliktir. Beta eksikliği nedeniyle fazla alfa globin subünitleri birikecek, çökecek, hemolitik olaylara neden olacaktır. Alfa zincirlerinin oksijen taşıma yeteneği olmadığı gibi solubiliteleri azdır.

Hücrede çökerek oluşturduğu agregatlar, eritrosit membran ve organellerinde harabiyete ve erken hücre yıkımına neden olmaktadır (56).

Eşlenmemiş fazla alfa zincirlerinin oluşturduğu inklüzyonların (Hemikromlar) hemolizdeki rolü şu şekilde özetlenebilir.

1-Kemik iliğinde eritroid prekürsörlerin (kök hücrelerinin) ölümüne ve inefektif eritropoeze neden olurlar. Buda kemik iliğinin aşırı genişlemesine yol açar. Kemik iliğindeki aşırı genişleme, kafa ve yüz kemiklerinde daha belirgin olmak üzere iskelet deformiteleri, osteopeni ve bağırsak lümeninden artmış demir emilimi ile sonuçlanır. Karaciğer ile dalakta eritrosit yapımı devam eder, buna bağlı olarak karaciğer ve dalak büyür.

2- Olgunlaşmasını tamamlayarak dolaşıma çıkabilen eritrositler hem inklüzyonlar nedeniyle hem de gene alfa zincirlerinin yarattığı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu patolojiler nedeniyle yıkıma gitmektedirler (57).

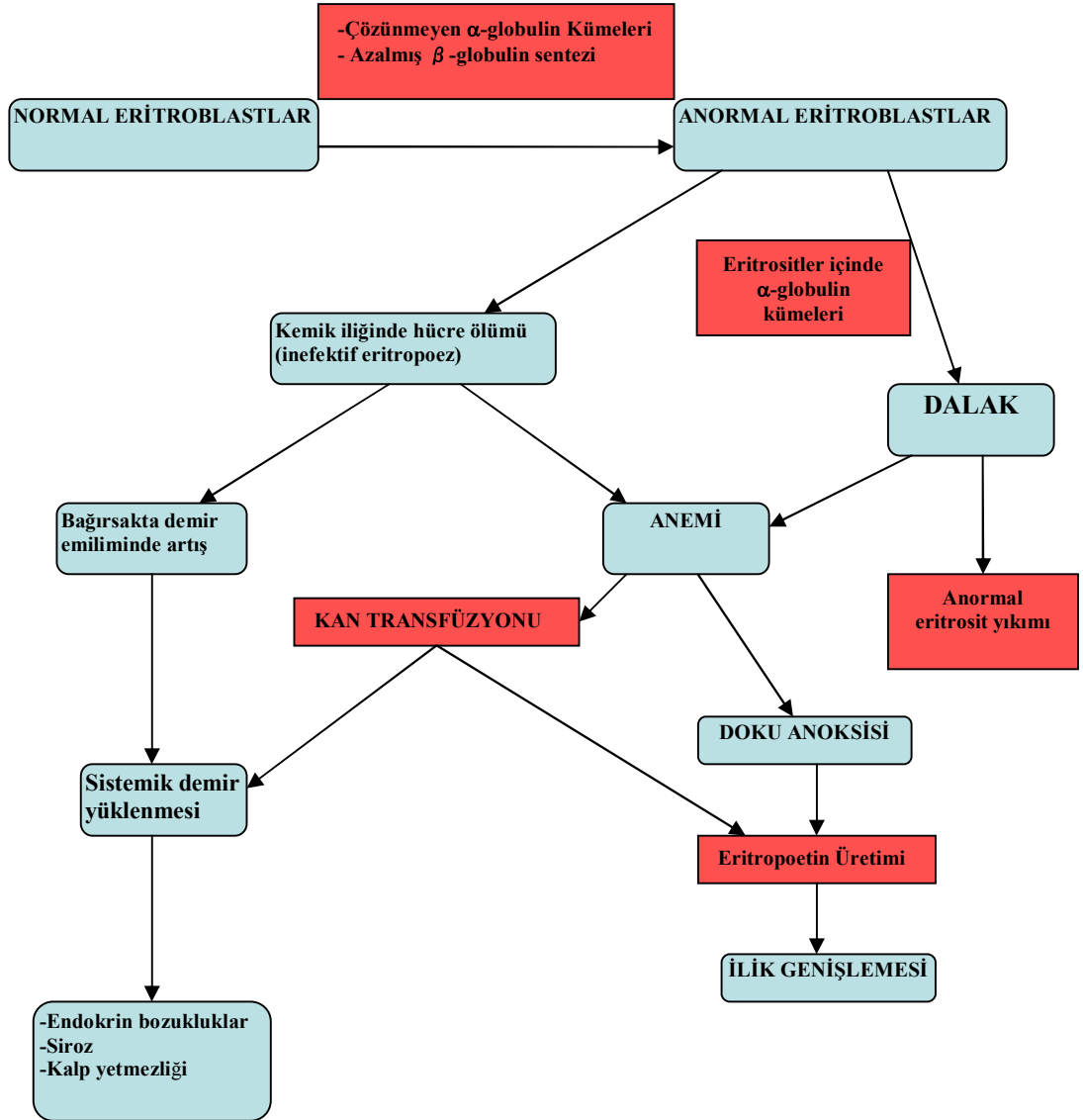
Bu safhada beta talasemi majorde klinik fenotipi belirleyen faktörleri toplarsak, hücrenin proteolitik enzimlerinin aktivitesi ve gama zincir sentezleme yeteneğinin çok önemli olduğunu söyleyebiliriz. Hücrede ne kadar az serbest alfa zinciri kalırsa, patolojik olaylar o kadar az olacaktır.

Beta talasemi majorde patofizyoloji ile klinik bulgular iç içe geçmiştir.

Sonuç olarak beta talasemi majorde kliniğin ağırlığı:

- 1- Hücrenin proteolitik kapasitesine (alfa zincirlerinin temizlenmesi)
- 2- Kemik iliği hücrelerinin gama / alfa sentez durumuna (gama/alfa oranı arttıkça serbest alfa zincir havuzu daralır)
- 3- Oksidatif hasarı önleyecek antioksidan kapasitesine
- 4- Oluşan serbest radikallerin harabiyet yapmasını önlemeye yönelik gayretlere bağlıdır (56).

TM'ün patofizyolojisi şematize edilmiştir (Şekil-2).



2-3 Oksidatif Stres

Metabolik ve fizyolojik süreçlerde ROT üretilirler. Zararlı oksidatif maddeler, enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlarla uzaklaştırılırlar. Bazı durumlarda, oksidanlarda artma ve antioksidanlarda azalma önlenemeyebilir ve oksidatif/antioksidatif denge oksidatif duruma doğru kayabilir. Sonuç olarak, pek çok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilen oksidatif stres gelişir (58).

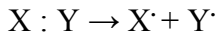
2-3.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller bir ya da daha çok sayıda eşleşmemiş elektron çifti içeren atom veya moleküller olarak tanımlanır (59).

Oldukça kararsız olan bu moleküller, çevrelerindeki moleküllerle çabucak reaksiyona girme ve bu son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler. Her tip kimyasal ve biyokimyasal tepkime her zaman atomların dış orbitallerindeki elektronlar sayesinde gerçekleşir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunması serbest radikallerin reaktivitesini olağanüstü artırır, dolayısıyla serbest radikaller kimyasal aktifliği yüksek moleküllerdir (18).

Serbest radikaller vücutta 3 yolla meydana gelir:

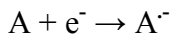
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Bu yüksek reaktiviteye sahip bileşikler ROT olarak bilinmektedir (60). Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik

sistemlerde en sık elektron transferi ile oluşurlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (61).

Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan başlıca oksidan maddeler ve öncülleri; süperoksit radikali, hidroksil radikali, demir oksijen kompleksi, hidrojen peroksi, singlet oksijen, lipit ve hidroperoksitler gibi maddelerdir (62) (Tablo 3).

Tablo 3. Serbest radikallerin oluşumu

Serbest Radikal	Oluşumu
Süperoksit ($O_2 \cdot^-$)	O_2 ' in, enzimatik veya nonenzimatik yolla bir elektron indirgenmesi
Hidroksil radikali ($\cdot OH$)	Suyun radyolizi, H_2O_2 'in metal-katalizli parçalanması, NO ve $O_2 \cdot^-$ etkileşmesi
Demir-oksijen kompleksi	Hemoglobin, Miyoglobin, vb.
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	$O_2 \cdot^-$ ' in dismutasyonu, şekerlerin oksidasyonu
Singlet oksijen (O_2)	Fotosensitizasyon ile oksidasyon, ROO \cdot radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşimler, hipoklorit ve H_2O_2 reaksiyonu
Lipid ve protein hidroperoksitler	Lipid ve proteinlerin oksidasyonu

Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller; protein, karbonhidrat, DNA ve lipid gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücrede komponentleri ile etkileşme özelliği göstererek yapısal ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır (57).

1. Proteinlere etkileri

Proteinlerde hasar oluşturucu zincir reaksiyonlarının oluşma ihtimali çok azdır. Serbest radikallerin proteinlere olan saldırıları, şayet radikal yığılımı varsa hücrenin hayatını önemli derecede etkiler. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine, duyarlı aminoasitlerin protein yapısındaki kompozisyonlarına ve oluşan hasarın onarılabilirliğine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler (57).

Sonuçta, proteinin aminoasidi üzerindeki aktif bölgenin kapanmasına, sülfidril gruplarının kaybına ve karboksil gruplarının oluşmasına neden olurlar ve özellikle sülfür içeren enzimlerin aktiviteleri kaybolur (63).

2. Nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

DNA, okside edici radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir. Proteinlerde olduğu gibi DNA'da da hızlı zincir reaksiyonlarının olma ihtimali çok azdır. Hasarın oluşabilmesi için serbest radikallerin spesifik yerlere yüksek konsantrasyonda bağlanarak, zincir kırılmalarına yol açmaları veya replikasyon olmadan önce tamir sistemlerini etkisiz hale getirerek mutasyonlara yol açmaları gerekir (57).

3. Karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkileri ise prostoglandin oluşumu gibi hücrenel reseptör fonksiyonlarını değiştirmek şeklindedir (63).

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Okzoaldehitler ise DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturabilme özelliğine sahiptirler (64).

4. Lipidler Üzerine Etkileri:

Lipid Peroksidasyonu ve Etki Mekanizması

Lipid peroksidasyonu (LPO), zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece zar lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır.

LPO kimyasal bir süreç olup serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile başlar. LPO bir zincir tepkimesi şeklinde başlayıp, daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak oluşturur. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonlarının hücre membranına verdiği hasar geri dönüşümsüzdür (65, 66).

Lipid Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu

Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona kolaylıkla maruz kalabilen yapılardır. LPO tepkimeleri serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asiti zincirinin metilen gruplarından bir hidrojen uzaklaştırması ile başlamaktadır. Uzaklaşan hidrojen atomu sebebiyle karbon atomu üzerinde ortaklaşmamış bir adet elektron kalır ki bu da yağ asiti zincirinin radikal olmasına neden olur. Oluşan lipid radikali kararsız bir bileşiktir. Molekül stabil duruma gelebilmek için molekül içi bağlarını tekrar düzenler ve konjuge dien yapısına dönüşür. Reaksiyon moleküler oksijenin lipid radikali ile etkileşmesi ve lipid peroksi radikalinin oluşmasıyla devam eder (67).

LPO, lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşikler ile etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşmesi ile son bulur. Oluşan son ürünlerden kolaylıkla teşhis edilebilen ve oksidatif stres ölçümlerinde kullanılan MDA molekülüdür (66, 68).

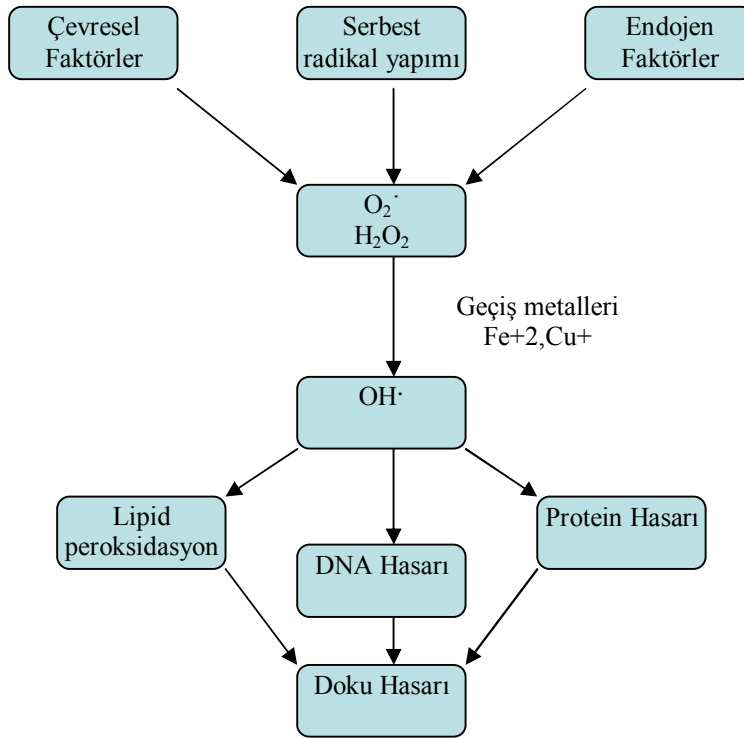
Lipid Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri

LPO tepkimeleri sonucunda başta aldehitler olmak üzere çok sayıda ürün oluşmaktadır. Oluşan bu aldehitler oksidatif hasarı artırmaktadırlar. LPO'nun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesi ile hücre içi ve dışındaki protein, nükleik asit gibi birçok biyomoleküle etki ederek geri dönüşümü mümkün olmayan

hasarlara yol açmaktadır. Bunun yanı sıra membran akıcılığının azalmasına, membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, membran reseptör ve enzimlerinin inaktive olmasına ve Ca^{+2} iyonlarının membran geçişlerinin artmasına neden olmaktadır (68).

Dokularda MDA seviyesinin artması koroner arter hastalığına, akciğer kanseri ile diğer akciğer hastalıklarına, DNA'ya bağlanarak mutasyonlara ve enflamasyona yol açtığı bildirilmektedir (69).

Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları şematize edilmiştir (Şekil-3).



Şekil-3: Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları

2-3.2 Antioksidanlar

Çeşitli kaynaklardan gelen serbest radikallere maruz kalma, organizmanın birçok savunma mekanizmalarını geliştirmesine yol açmıştır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” ya da kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Normal şartlar altında hücre içi serbest radikallerin seviyeleri ile antioksidanların aktiviteleri arasında bir denge vardır. Bu denge, organizmaların yaşaması ve sağlığı için gereklidir. Bu dengenin serbest radikallerin lehine bozulması oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanmaktadır (70, 71).

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler.

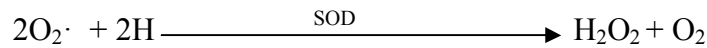
1. Serbest radikallerin oluşumunun önlenmesi
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

Antioksidan savunma; komponentlerin enzimsel olup olmamasına bakarak, katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidazın (GSH-Px) rol aldığı antioksidan aktiviteleri “enzimatik antioksidan savunma”; glutatyon, ürik asit, glikoz, tokoferol, askorbat gibi maddelerle gerçekleştirilen deoksidasyon işlemlerini “enzimatik olmayan antioksidan savunma” olarak tanımlar (72).

2-3.2.1 Enzimatik Antioksidanlar

Antioksidan enzimlerin başlıcaları SOD, katalaz ve GSH-Px’ dir.

Süperoksit Dismutaz (SOD): Reaktif oksijen radikallerine karşı primer olarak rol oynayan ve antioksidan savunmanın ilk basamağı süperoksidin H_2O_2 ye dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimidir (73).



Glutatyon peroksidaz (GSH-Px): Glutatyon peroksidaz sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. GSH-Px, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimidir. Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid

hidroperoksitlerini alkollere indirger. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz membrana bağı en önemli antioksidan olan E vitamini yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur. GSH-Px' ın fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur (74, 75).

Katalaz: Katalaz, dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Peroksidaz etkinliğine sahip olmasına ek olarak bir molekül H_2O_2 'i elektron verici substrat ve bir diğer H_2O_2 molekülünü oksidan veya elektron alıcı olarak kullanabilir. Katalaz kan, kemikiliği, müköz zarlar, böbrek ve karaciğerde bulunur. Görevi oksidazların etkisiyle oluşan H_2O_2 'i yıkmaktır. Mikro yapılar veya peroksizomlar karaciğer dâhil birçok dokuda bulunur. Bunlar oksidazlar ve katalazdan yana zengindir, Peroksizomal enzimlere ek olarak mitekondriyal ve mikrozomal elektron taşıyıcı sistemler ve ksantin oksidazı H_2O_2 kaynağı olarak kabul edilir (76).

2-3.2.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutasyon (GSH):

Serbest radikaller ve peroksitler ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde, proteinlerdeki sülfidril ($-SH$) gruplarının redükte halde tutulmasında, yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunda ve aminoasitlerin membranlardan transportunda rol oynamaktadır. Bu nedenle GSH çok önemli bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (77).

GSH; aminoasit transportu, peroksit metabolizması, iskelet-kas bütünlüğü ve birçok enzim aktivitesinin düzenlenmesinden, DNA sentezi ve hasarlı parçalarının onarılmasında etkin bir şekilde sorumludur (78).

E Vitamini:

E vitamini içinde alfa, beta, gama ve delta tokoferollar bulunur. Bunların içerisinde özellikle alfa tokoferol önemli bir antioksidandır. En geniş doğal dağılıma ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanıdır.

E vitamini, zincir kırıcı antioksidan olarak da bilinir. LPO zincir reaksiyonu, E vitamini aracılığıyla sonlandırılabilir. Okside olan E vitamini, parçalanmadan önce sulu fazlarda askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilir. Antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında daha etkili olması nedeni ile kısmi yüksek oksijen basınçlarına maruz kalan eritrositler ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir (79, 80).

β -Karoten (A vitamininin ön maddesi)

Lipidlerde çözünebilir bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinlerde 20 farklı tipi mevcut olup bunlardan en önemlisi β -karotendir. β -Karoten güçlü bir singlet oksijen temizleyicisi olmanın yanında zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu engeller. Bunun yanında üreme ve görme fonksiyonları, büyüme ve epitel hücre sağlamlığı üzerinde de önemli etkileri vardır (81, 82).

C Vitamini (askorbik asit)

Suda eriyen vitaminlerdendir. C vitaminin esas rolü indirgeyici etkisinin olmasından kaynaklanır. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olup organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev yapar, sulu fazlarda zincir kırıcı antioksidan olarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorik asit, aköz peroksil radikalleri ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (83).

LPO'nu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek lipidleri oksidasyona karşı korumak, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engellemek, E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α - tokoferole indirgenmesini sağlamak gibi etkilerin yanında fagositoz ve immün sistemde de önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (84, 85).

Plazmadaki total antioksidan statüsü, özellikle C vitamini olmak üzere ürik asit ve bazı büyük moleküllü proteinlerin aktivitelerinden oluşmaktadır (86). Su bazlı ortamlarda geniş antioksidan kapasitesi ile C vitamini, lipid ortamların güçlü antioksidanı olan E vitaminin antioksidan etkisini andıran bir rol üstlenerek kan ve diğer vücut sıvılarının primer antioksidan savunmasını gerçekleştirir (87). C vitaminin singlet oksijen, süperoksit, hidroksil, hidroperoksit, lipid peroksit ve lipid alkoksil radikallerini ortamdan temizleyerek antioksidan etkisini gösterebileceği bildirilmektedir (88-90). Lipid moleküllerinin oksidasyonu ile oluşturduğu lipid peroksitlerinin, sulu ortamlarda çözülmesinin de C vitaminin antioksidan etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir. Aynı zamanda C vitamini Fe^{+3} 'ü, LPO'nu arttıran, Fe^{+2} 'ye dönüştüren oksidan bir davranış da göstermektedir (87).

Lipoik Asit (LA):

Lipoik asit (tioktik), tiyol içeren bir kofaktördür, antioksidan ve metal şelatör etkiye sahiptir. Hem LA hem de redükte formu dihidrolipoik asidin (DHHLA) her molekülünde iki tiyol grubu bulunur. Lipoik asit çeşitli dokuların hücrelerinde DHHLA'ya indirgenir. Bu olayda NADH veya NADPH'nin yanı sıra, dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz enzim aktivitesi de önemlidir. Lipoik asit, radikali ve hipokloröz asidi temizler; ancak süperoksit ve peroksil radikaline pek etkili değildir. Dihidrolipoik asit ise, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek LPO'nu önler. Hem LA hem de DHHLA, H_2O_2 ve singlet oksijene de etki eder. Orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilen LA ve en iyi antioksidan olarak kabul edilen DHHLA, mangan, bakır, çinko ve kurşun gibi geçişli (transition) metallere stabil kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri yok ederler. LA/DHHLA redoks çifti iyi bir antioksidan olarak kabul edilir (18, 91, 92).

Ubikinonlar :

Temel membran antioksidanlarından biri olan ubikinonlar, yağda eriyen kinon türevleri olup lipid radikalleriyle reaksiyon verirler ve LPO'nun erken dönemde inhibisyonunu sağlarlar (91, 93).

Ürik asit:

Normal plazma konsantrasyonunda hidroksil, süperoksit, peroksit radikallerini ve singlet oksijeni temizler. Lipid radikalleri üzerinde etkisi yoktur. Ayrıca C vitamini oksidasyonunu engeller (64).

Bilirubin:

Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır. Zincir kırıcı antioksidan olarak önemli fonksiyonları vardır (64).

Serüloplazmin:

Ferooksidaz aktivitesi gösteren bir glikoproteindir. Ferro demirin (Fe^{+2}) oksidasyonunu katalize ederek Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (94, 95).

Albümin:

Albümin, bakır iyonlarını bağlama özelliğine sahip olup; süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı şeklinde antioksidan fonksiyonu göstermektedir (95).

Transferrin ve Laktoferrin

Bu iki molekül demiri bağlayarak serbest radikal oluşumunu engeller. transferrin plazmadaki ve laktoferrin lökositlerdeki demiri bağlar (96, 97).

Bütün bu antioksidanların yapısı, yerleşimi ve işlevi tabloda gösterilmiştir (Tablo-4).

Tablo-4: Antioksidanların yapısı, yerleşimi ve işlevi

Antioksidanlar	Yapısı	Yerleşimi	İşlevi
SOD	Cu, Zn, Mn SOD	Mitokondri, serum,	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'e çevirir
GSH-Px	Selenoprotein	Sitozol, mitokondri	LPO ürünlerini indirger
Katalaz	Hemoprotein	Peroksizomlar	Peroksit nötralizanı
Glutasyon	Tripeptid	İntraselüler ortam	GSH redoks substratı
E- Vitamini	Yağda çözünen vit.	Hücre membranları	Radikallerin etkilerinden korur
B-karoten	Vit A prekürsörü	Hücre membranları	Peroksil temizleyicisi
Askorbik asit	Suda çözünen vit.	Hücre içi ve dışı sıvıları	Vit. E'yi rejenere eder
Lipoik asit	Tiyol içeren kofaktör	Dokular	Metal şelatörü
Ubikinonlar	Yağda eriyen kinon	Hücre membranları	LPO'nun erken inhibisyonu
ürük asit	Okside pürin bazı	Geniş dağılım gösterir	Hidroksil toplar, vit. C korur
Albümin	Protein Plazma,	Serum	Serbest radikalleri
Bilirubin	Hemoprotein ürünü	Dolaşım kanı dokular	Zincir kırıcı antioksidan
Serüloplazmin	Protein	Dolaşım kanı, dokular	Süperoksiti H ₂ O ₂ 'e çevirir
Transferrin	Glikoprotein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
Laktoferrin	Protein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar

Total Antioksidan statüsü (TAS)

Total antioksidan statüsü (TAS), biyolojik sıvılarda mevcut olan antioksidanların membranları ve diğer hücrel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (98).

Total antioksidan statüsüne en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve serüloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır (99).

Biyolojik sıvılarda bulunan antioksidanlar etkileşim halindedirler. Genel olarak bu maddeler sinerjik olarak çalışmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferolun yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Bu yüzden antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (100–103).

2-4 Periodontal Hastalıklar ve Oksidatif Stres

Periodontal hastalıklar, patojenik bakteri ve konak immün cevabı arasındaki kompleks etkileşimin sonucu olarak doku hasarı ve kaybına neden olan enflamatuvar bozukluklardır. Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlara karşı gelişen akut konak cevabında öncül primer medyatördür. Nötrofiller tarafından mikroorganizmalar oksidatif veya enzimatik olarak fagosite edilirler. Oksidatif patlama adı verilen reaksiyon sırasında nötrofiller tarafından hücre içinde fagozomlarda ve hücre dışında süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit gibi ROT ve kloraminler oluşturularak myeloperoksidaz enzimiyle (MPO) birlikte oksidatif öldürme gerçekleşir. Kollajenaz, elastaz ve ROT tarafından hücre dışında mikroorganizmaların yok edilmesi en önemli konak savunması olmakla birlikte oluşan bu ürünlerin komşu doku ve hücrelerde yıkıma neden olduğu bilinmektedir (104).

Normal koşullar altında konak tarafından mikrobiyal uyaranlara karşı oluşturulan ROT yine konağın oluşturduğu antioksidanlar tarafından dengelenerek dokularda homeostazis sağlanmaktadır (105).

Periodontal hastalık sırasında diş eti bağdokusu, cep epiteli ve diş eti oluşunda baskın olan enflamatuvar hücreler nötrofillerdir. Nötrofiller akut iltihabi cevabın ve mikrobiyal enfeksiyonun ana unsurlarından biridir. Bakterilerle karşılaştıklarında nötrofiller bu mikroorganizmaları bir fagozom içerisine alırlar, hücre içi granüllerle eriterek bir fagolizozom oluştururlar. Fagolizozom içerisinde bakteriler; enzimler, antimikrobial peptitler ve ROT tarafından yok edilirler (104).

Nötrofillerin mikroorganizmaları yok etmek için oksijene bağlı veya enzimatik mekanizmalar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bu iki sistem ortaklaşa çalışmaktadırlar.

Oksijene bağlı mekanizma sistemi fagositoz yapan nötrofiller, oksidatif patlama ile normalde fagozomlarında bulunan NADPH oksidaz enzim kompleksini aktive ederek SOD tarafından hızla H_2O_2 'ye dönüştürülen O_2 üretir.

Oksijenden bağımsız mekanizma; nötrofil granüllerinin içerdikleri özel proteinazlar, antimikrobiyal peptit ve proteinler ve enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Antimikrobiyal proteinler, bakterisidal/permeabilite artırıcı protein ve lizozim enzimi anyonik bakteri yüzeylerini parçalar ve bakterileri daha

geçirgen hale getirirler. Nötrofil elastaz ve proteinazlar ise virülans faktörleri de dâhil olmak üzere bakterial proteinleri parçalarlar (106).

ROT'nin periodontal hastalığıdaki üretim mekanizması; bakterilerin öldürülmesi ve sindirilmelerine yardımcı, bakteriyel fagositoz ile proteolitik enzimlerin ve immün düzenleyici bileşiklerin sekresyonu gibi olayların birleşimi olarak tanımlanan 'oksidatif patlama' olayına dayanır. Bu işlem sırasında non-mitokondriyal oksidatif metabolizmada bir artış olur ve sonucunda lökositlerin NADPH-oksidaz kompleksi yoluyla O₂ ve ROT açığa çıkar. Bununla birlikte nötrofillerin aktivasyonu ve fagositozu sırasında fagozom içine salınan MPO enzimi de ROT'nin oluşmasında önemlidir bu da HOCl asit ve diğer ROT'nin üretimi için önemlidir. HOCl ve diğer ROT'ni dokuda hasar oluşturma potansiyeline sahiptirler (107).

Enflamasyonun olduğu bölgelerde artmış MPO seviyesi dokulardaki nötrofil infiltrasyonunun bir göstergesidir. Bununla birlikte oluşan HOCl ve diğer ROT'nin lokal üretimi sonucunda oksidatif yük ve doku hasarı artmaktadır (108).

Yapılan çalışmalarda gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireylerden alınan DOS örneklerinde, MPO seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu da opsonize edilmiş çeşitli oral bakterilerin, MPO salınımını uyardığını bir göstergesidir. Hastalıklı bölgelerde yüksek seviyelerde MPO'nun varlığı, dokulardaki nötrofil infiltrasyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (109). Aynı zamanda son yapılan çalışmalarda, ROT'nin osteoklastların aktivasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir (110).

Periodontal hastalığın gelişim sürecinde nötrofillerin mikroorganizmaları yok etmek için infiltrasyon sonucu oluşan ROT ürünlerinden biriside OH radikalidir. Bu radikal pro-enflamatuar sitokin salımı ve kemik rezorpsiyonu gibi birçok süreçle ilişkili olan LPO'na neden olur. Oluşan LPO zincirinde; yağ asitleri, lipid peroksidlerinin primer ürünlerine ve sekonder metabolitlere dönüştürülür. Bununla birlikte Lipid peroksidlerin kontrolsüz üretimi, hücre bütünlüğüne ciddi hasar verebilecek düzeyde oksidatif stresle sonuçlanır (111).

Yapılan bir çalışmada tükürük ve DOS' ndaki LPO değişimlerini sağlıklı bireylerde ve kronik periodontitisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır. LPO, kronik periodontitisli hastalarda kontrollere oranla daha

yüksek olduğu belirtilmiştir. Tedavi sonrasında tükürük ve DOS’nda LPO seviyesi azalmıştır (112).

Yine aynı şekilde yapılan başka bir çalışmada kronik periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS’nda LPO seviyelerini ve total oksidan durumu değerlendirilmiş; tükürük ve DOS’ndaki MDA seviyeleri ile serum, tükürük ve DOS total oksidan düzeyleri kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. LPO ve total oksidan düzeylerindeki artışın, klinik periodontal parametreler ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (113).

Sistemik ve lokal antioksidan kapasiteyi belirlemeye yönelik bir çalışmada kronik periodontitisli ve periodontal yönden sağlıklı bireyler arasında, DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının kronik periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmış olup bu durumun periodontal bakterilere karşı gelişen konak cevabının indüklediği belirtilmiştir (114).

Pek çok araştırmacı tükürük antioksidan kapasitesini miktarındaki değişimleri incelemiştir. Periodontal hastalıklarda total antioksidan statüsünü belirlemek için periodontal açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontal hastalıklı bireylerin tükürük total antioksidan statüsü ya azalmakta (115) veya değişmemektedir (116).

Periodontal hastalıklarda DOS ve tükürük antioksidan/oksidan aktivitesindeki dengesizliğin, ROT’nin periyodonsiyumdaki yıkıcı etkilerine yatkın hale getirdiğini göstermektedir (115).

2-5 Talasemi major ve Oksidatif Stres

Organizmada normal fizyolojik şartlarda veya herhangi bir patolojik olay sonucunda oluşan serbest radikaller ile bunların koruyucusu olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stresi gösterir. Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (117).

Hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlayan LPO, oksidan stresin en tipik göstergesidir (118, 119).

β -talasemi hastalarında artmış α globin zinciri nedeniyle şiddetli oksidatif hasar gözlenir. Eşleşmemiş α zincirlerinin hem direkt ilişkisi, hem sebep olduğu oksidatif hasar nedeniyle eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik olmaktadır. Bu antijenik yapı değişikliği otoreaktif IgG antikoları oluşumuna neden olmaktadır. IgG antikoları antigalaktosit ile reaksiyona girer ve eritrositlerin retiküloendotelyal sistem'de (RES) yıkımı artar (120, 121).

Globin zincirlerinin yapımındaki şiddetli dengesizlikler farklı talasemi fenotiplerinin ortaya çıkmasına yol açar. Talasemik eritrositlerin oksidatif streslere artmış duyarlılığı, serbest radikallerle oluşan oksidatif hasar, LPO ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir (122, 123).

Talasemide oksidatif hasarı ayrıca kolaylaştıran mekanizmalar multifaktöryeldir.

Bunlar;

- 1- Eşleşmemiş fazla alfa globin zincirleri
- 2- Non hemoglobin demiri
- 3- Hücre içinde Hb'nin düşük oluşudur.

Serbest, eşleşmemiş, instabil globin subünitleri süperoksit ve hidroksil radikali oluştururlar. Bunlar oksidatif olaylar zincirini başlatırlar. Önce methemoglobin oluşur, sonra reversible ve irreversible hemikromlar çökerler ve membranın çeşitli komponentleri ile ilişkiye girerler. Hem ve globülini parçalarlar. Hemin degradasyonu ile açığa çıkan serbest demir Fenton reaksiyonu yolu ile çok güçlü şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır (124).

Talasemi major hastalığında; hücre içinde heme bağlı olmayan demir ile plazmada demirin artmış olması ve yapısı bozuk globin zincirleri oksidatif stresin nedenidir (19, 20).

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki transferrinin yalnızca %30' u demir bağlıdır. Patolojik demir birikiminde, transferrinin bağlama kapasitesinin üzerinde demir birikimi olur (20).

Yüksek doz demirin zararlı etkileri, bu hastalarda demirin reaktif oksijen radikallerinin üretiminde başlıca kaynak olmasıyla ilgilidir (125).

Plazmada transferrine bağılı olmayan demir, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları yolu ile hidroksil (OH•) radikallerinin oluşumu sonucu oldukça toksik bir etki oluşturmaktadır (123, 126, 127).

Oluşan ve çok toksik olan hidroksil radikali membran iskeletinde bozulma ile deformabilitede azalma, rijiditede artma, membran lipidlerinde peroksidasyon, antijenik değişme ile eritrositlerde erken yaşlanma, katyon değişiminde bozulma ile hücre içi K⁺ kaybı gibi olaylara neden olmaktadır (124).

Bu toksik etki, zar lipidleri ve proteinlerinin peroksidatif hasarına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik oksidatif stres ve hastalıklar ile sonuçlanmaktadır (128).

Talasemide oksidatif stres ve antioksidan sistem ile ilgili yapılan pek çok yeni çalışmada antioksidan düzeylerinde azalmanın, eritrosit membranlarında LPO'nda artma ile sonuçlandığı gösterilmiştir (129, 130).

LPO'nun bulgusu plazma thiobutirik-asid düzeyinin (TBARS) ve aldehid-protein ürünlerinin artışı iken bunların en önemlisi MDA artışıdır (122, 131-133).

Bunun yanı sıra doku peroksidasyonu sonucu plazmaya MDA sızıntısında serum MDA düzeylerini artırmaktadır. Buradan yola çıkılarak artmış ALT düzeylerine paralel olarak MDA düzeylerindeki artışın karaciğer dokusunda LPO'nu gösterdiği söylenebilir (134, 135).

2-6 Periodontal Hastalıklar, Talasemi Major ve Oksidatif Stres

11. kromozomdaki β geninde çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu, β globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile β -talasemi hastalığı ortaya çıkmaktadır. β talaseminin en önemli nedenini, α -talasemide görülen büyük delesyonlar değil gen içindeki nokta mutasyonları oluşturmaktadır. Bugüne kadar β -talasemi'ye neden olan 200'den fazla nokta mutasyon belirlenmiştir. β talasemi klinik durum göz önüne alınarak derin anemisi olan hastalara talasemi major olarak tanımlanır. Ekseri ilk aylarda anemi gelişir ve büyüme geriliği, ateş, ishal ve diğer bulgularla ortaya çıkarlar. Vakaların çoğu yaşamın ilk yılında transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Transfüzyon yapılmayan çocuklarda klasik yüz görünümü olan frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir. Uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa

kemiklerde tübüler, kaba görünüm radyolojik incelemede görülür. Özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm tespit edilebilir. Ekstramedüller hematopoez yüzünden hepatosplenomegali, periferik lenfadenopati görülür. Hipertrofiye kemik iliği tarafından folat kullanımı artışı sonucu folik asid eksikliği gelişir. Enfeksiyona ve kanamaya eğilim artmıştır (51).

TM'lü hastaların laboratuvar analizlerinde inefektif eritropoeze bağlı olarak daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobin düzeyi gözlenir (54). Bununla paralel olarak kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobin düzeyi oranı rapor edilmiştir (136, 137).

Talasemik eritrositlerin serbest radikallerle oluşan oksidatif hasarı, LPO ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir (122, 123). Bununla birlikte periodontal hastalığın gelişim sürecinde nötrofillerin mikroorganizmaları yok etmek için infiltrasyon sonucu oluşan ROT ürünlerinden biriside OH radikalidir. Bu radikal pro-enflamatuar sitokin salımı ve kemik rezorbsiyonu gibi birçok süreçle ilişkili olan LPO'na neden olur. Oluşan LPO zincirinde; yağ asitleri, lipid peroksitlerinin primer ürünlerine ve sekonder metabolitlere dönüştürülür. Bununla birlikte lipid peroksitlerin kontrolsüz üretimi, hücre bütünlüğüne ciddi hasar verebilecek düzeyde oksidatif stresle sonuçlanır (112).

Periodontal hastalığın yıkım şiddeti, mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immün cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak değişmekte ve sistemik ve genetik faktörlerden de etkilenmektedir (24). Talasemi otozomal resesif geçiş gösteren heterozigot formda taşıyıcılığa, homozigot formda hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir (138). Periodontal hastalığıdaki doku yıkımında genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunması ve tamirinde rolü olan ROT/antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklı olabileceğine inanılmaktadır (38).

Literatürde talasemi majör hastalarında diş ve periodontal hastalıklara yönelik yeterli sayıda çalışma yoktur. Talasemi majörlü bireylerde göze çarpan ilk bulgu, ortaya çıkan kemik değişiklikleriyle şekillenen orafasiyal görünüm farklılıkları ve yanı sıra maloklüzyonlardır. Karakteristik bir yüz görünümüne sahip olan TM'lü

hastalarda burun kökü basık ve yüzün maksiller ve zigoma bölgesi büyümüştür (139).

Özellikle maksiller protrüzyon ve bu duruma bağlı maksiller anterior dişlerin ilerde konumlanması (over-jet), dudakların kapanmamasına ve ağızdan solunumun benimsenmesine yol açar (140). Talasemi majörlü bireylerde maksiller protrüzyon %64, örtülü kapanış (deep-bite) %36, açık kapanış (open-bite) %30 ve çapraz kapanış (cross-bite) %8 oranlarında bildirilmiştir (141). Ayrıca başka bir çalışmada doğumdan itibaren kan transfüzyonu yapılanların %50'sinde maksiller protrüzyonun ya hiç ya da çok hafif formda geliştiği de rapor edilmektedir (142).

TM'lü hastalarda, sistemik probleme odaklanma, orafasiyal deformite ve ağız hijyenine gösterilen ilginin düşük düzeyde olması, çeşitli dental problemleri beraberinde getirmektedir. Ağız hijyeninin kötü olması, dolayısıyla dental plak varlığı sonucunda diş çürüğü önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer problem ise dental plağın da etkisiyle oluşan periodontal hastalıktır. Periodontal hastalıklar, uygun tedavi yapılmadığı takdirde dişin kaybı ile sonuçlanan kronik enflamatuvar rahatsızlıklardır. Periodontal parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlamaktadır (143).

Periodontal parametreler ile TM'ün periodontal hastalıklarla ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışmada TM'lü hastaların dental ve oral bulgularını saptamak için 50 hasta üzerinde yapmış olduğu derlemede yumuşak oral mukozanın karakteristik olarak soluk olduğunu tespit etmişlerdir. Maksiller büyümeye bağlı olarak hastanın ağızını kapatamaması sonucu maloklüzyon ve ağız kuruluğu gibi lokal faktörler sonucu oral hijyeni sağlayamadığını belirtmiştir. Aynı derlemede gingival enflamasyonu olan 16 (%32), bir veya daha fazla periodontal cep varlığı olan 5 (%10), supra veya subgingival diş taşı olan 5 (%10) ve sadece supragingival diş taşı olan 2 (%4) hasta gözlenmiştir. Sonuç olarak 28 (%56) hastada periodontal hastalık bulgusuna rastlanmıştır (141).

Periodontal hastalığın ilerlemesiyle TM'ün ilişkisini belirlemeye çalışan başka bir araştırmada 61 TM'lü ve 63 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 124 bireyin Gİ, SD ve DMFT parametrelerini belirlemiştir. Periodontal hastalığın ilerlemesinin TM'la bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varmıştır (143).

Yumuşak doku biyokimyasındaki değişimleri inceleyen bir çalışmada; araştırmacılar, TM'li hastalara biyopsi uygulayarak karaciğer ve diş eti dokusunda biriken demir düzeylerini karşılaştırmış ve bir ilişki bulamamıştır (144).

Başka bir çalışmada TM'li hastaların oral hijyen seviyesi, tükürüğün biyokimyası ve içindeki fosfor, kalsiyum, sodyum, üre ve potasyum seviyesini incelemişlerdir. Oral hijyen indeksini (OHI-S) değerlendirmişler ve TM'li hastaların plak seviyesi daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulamamışlardır. Tükürüğün içerisindeki Streptococcus mutans TM'li hastalarda ölçülebilen bir artışla birlikte istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Tükürüğün biyokimyasında ise fosfor, kalsiyum, sodyum ve potasyum seviyelerinde bir fark gözlemlenmezken üre miktarında (ürik asit) belirgin bir azalış göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize tükürük içerisindeki antioksidan molekül miktarı açısından en yoğun (%70) olan ürik asitin azaldığını ve buna paralel olarak antioksidan seviyesinin düştüğünü göstermektedir (145).

Bununla birlikte periodontal hastalıkla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (146). Bir çalışmada periodontal hastalığın veya oral hijyenin TM'li hastalarda gözlemlenen ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkları etkilediğini belirten bir çalışmada hastada kan lipid değerleri ile periodontal parametrelerin ilişkisini incelemiş ve periodontal hastalığın kandaki lipid değeri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (147).

TM ve periodontal hastalıkların ilişkisini araştıran eski dönem çalışmalar mevcuttur (141, 143). Ancak yapılan bu çalışmalarda, serum, tükürük ve DOS'nda yeteri kadar biyokimyasal analiz yapılmadan sonuca ulaşılmıştır. Genetik bir hastalık olan TM, toplumda yüksek bir prevalansa sahiptir. Periodontal hastalıkla olan ilişkisinin araştırılmasında, hem sistemik hem de lokal etkilerini incelemek için serum, tükürük ve DOS analizlerinin yapılmasının daha objektif sonuçların elde edilmesinde önemi ortaya çıkmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3-1 Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen yaşları 11 ile 16 arasında değişen 73 kişi, periodontal olarak sağlıklı talasemi majörlü (Grup TM_S) 23 hasta, gingivitisli ve talasemi majörlü (Grup TM_G) 25 hasta ve kontrol grubu için gingival ve sistemik olarak sağlıklı (Grup K) 25 birey olmak üzere toplam üç gruba ayrıldı.

Talasemi majör'lü (TM) hasta grubu, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve kan tahlilleri sonucu Talasemi major tanısı konulmuş gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Bu hastaların periodontal durumlarının saptanması için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine sevk edilmiş olup ve periodontal olarak sağlıklı (Grup TM_S) 23 hasta ve gingivitisli (Grup TM_G) 25 hasta şeklinde iki gruba ayrıldı.

Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı (Grup K) olan grup, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na başvuran hastalar arasından, çalışma şartlarını kabul eden kişilerden seçildi. Tüm gruptaki hastaların son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına ve son bir ayda antibiyotik ve anti-enflamatuvar ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin detaylı periodontal muayenesi yapıldı. Periodontal değerlendirmede Gingival İndeks (Gİ), Plak İndeksi (Pİ), Cep Derinliği (CD) ölçümleri yapıldı. Ataçman seviyesi ölçümleri çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarının küçük olması, radyolojik muayenede kemik kaybının olmaması ve periodontal olarak gingivitisli olmasından dolayı yapılmadı. MDA, TAS ve ferritin analizlerinden oluşan biyokimyasal ölçümler için serum, tükürük ve DOS örnekleri alındı.

Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapıp onay alındı (Sayı: 2009/22). Çalışmaya dahil edilen bütün bireylere araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair ve araştırmanın detaylarını içeren bilgilendirilmiş onay formu imzalatılarak izni alındı.

3-2 Periodontal Değerlendirme

Periodontal olarak tüm ağız değerlendirmesinde süt dişleri ve sürmesini tamamlamamış daimi dişler dahil edilmedi. Bölgesel olarak değerlendirme ise periodontal ölçümler sadece DOS örnekleri toplanan dişlerden alındı.

3-2.1 Gingival İndeks (Gİ)

Diş etindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Løe ve Silness'in tanımladığı Gİ kullanıldı (148). Gingival indekse göre derecelendirme;

0= Sağlıklı diş eti

1= Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği ve hafif ödem, sondlamada kanama yok

2= Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama var

3= Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$Gİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Gİ değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$$

3-2.2 Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Løe'nin tanımladığı Pİ kullanıldı (149). Bu indekse göre derecelendirme;

0= Diş eti bölgesinde plak olmadığını,

1= Serbest diş eti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak varlığını,

2= Diş eti cebi içerisinde ve diş eti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığını,

3= Diş eti cebi içerisinde ve diş eti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti varlığını gösterir.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki plak değeri toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}} \times 4$$

3-2.3 Periodontal Cep Derinliği (CD)

Bireylerin cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile ölçölmüştür. Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, diş eti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi.

$$CD = \text{Cep derinlikleri toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 6$$

3-3 Biyokimyasal analizler için örneklerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden alınan örnekler günün sabah saatlerinde toplandı. İlk olarak kan örnekleri alındı. Sonrasında tükürük örneklerinin toplanmasının ardından plak indeksi (PI) alındı. Akabinde DOS'nın toplanması sırasında filtre kağıt şeritlerin kanla kontaminasyonu olmaması için, DOS numuneleri, gingival indeks (GI) ve cep derinliği (CD) ölçümlerinden hemen önce alındı.

3-3.1 Serum Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerden DOS örneklemelerinin yapıldığı seansta antekubital bölgeden 5cc kan vakumlu biyokimya tüplerine (vakutainer) alındı. Hastaların bu işlem sırasında aç olmalarına dikkat edildi. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 5 dk süresince santrifüj (Nüve 1200 R) edildi. Oluşan serum örnekleri eppendorf tüplerine aktarıldı. Tüplerin dış ortamla teması parafilmle ile kesilerek, analizin yapıldığı tarihe kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3-3.2 Tükürük Toplanması

10:00 ve 12:00 saatleri arasında stimölasyon yapılmadan total tükürük örnekleri alındı. Hastalardan tükürük toplanmasından önce 2 saat herhangi bir gıda veya sıvı almamaları, oral hijyen ile ilgili bir işlem yapmamaları istendi. Öncelikle ağız su ile çalkatıldı, daha sonra tükürme metodu kullanılarak, hastaların her 60 sn'de bir plastik bir bardağa tükürmeleri sağlandı. Toplanan tükürük enjektör yardımıyla 1.5 ml'lik eppendorf tüplere aktarıldı. Daha sonra $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen üst faz otomatik pipetler yardımıyla yeni eppendorf

tüplerine alındı. Tüplerin dış ortamla teması parafilmlemler ile kesilerek, analizin yapıldığı tarihe kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3-3.3 DOS Toplanması

DOS örnekleri, maksillar santrallerin mezial ve distal bölgesi olmak üzere 4 numune standart kağıt şeritler (Periopaper, Proflow Inc, New York, USA) kullanılarak toplandı. Alınan örnekler Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) kullanılarak Periotron ünitesi cinsinden kaydedildi. Uygulama öncesi supragingival plak steril küretlerle uzaklaştırılarak, örnek bölgesi basınçlı hava ile kurutuldu ve pamuk rulolar yardımıyla tükürük izolasyonu sağlandı. Kağıt şeritler, hafif bir direnç hissedilinceye kadar periodontal cep içerisine yerleştirildi ve 30'ar sn bekletildi. Her bir hasta için önceden numaralandırılmış 400 µl pH: 7.4 PBS içeren 1.5 ml'lik eppendorf tüpüne 4 numune yerleştirildi. Tüplerin dış ortamla teması parafilmlemler ile kesilerek, analizin yapıldığı tarihe kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3-4 Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm örnekler biyokimyasal analizin uygulanacağı gün oda sıcaklığında erimeye bırakıldı. Erime sonrasında soğutmalı santrifüjde (Eppendorf MR5415) $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edilip yeni eppendorf tüplerine alındı. Daha sonra alınan serum, tükürük ve DOS örneklerinin MDA, TAS ve ferritin analizleri yapıldı.

3-4.1 MDA Analizi

Tüm örneklerin LPO düzeylerinin belirlenmesi, Placer ve ark. (150) bildirdikleri yöntemle göre tiyobarbitürük asit (TBARS) reaksiyonu (Resim-1) ile son derece hassas bir spektrofotometrede (SHIMADZU UV-1800, Japonya) yapıldı (Resim-2).

Deneyin yapılışı: 0.25 ml örneklerin her birisinden 1/9 (2.25 ml) oranında TBARS solüsyonu ile sulandırıldı. Kör olarak ise 0.25 ml fosfat tamponu ile 1/9 oranında TBARS karışımı kullanıldı. Örnekler ve kör, 20 dk süresince 100°C 'lik kaynar suda, su banyosunda tutuldu. Daha sonra çeşme suyu altında soğutuldu. 2500

devirde 5 dk santrifüj edildi. Üstteki pembe renkli sıvı otomatik pipetle hassas bir şekilde alınarak 1 cm ışık geçişine sahip 532 nm dalga boyundaki spektrofotometrede köre karşı okundu. Standart olarak ise yine aynı oranlarda hazırlanmış 1, 1, 3, 3 tetraethoxy propane solüsyonu kullanıldı. Testin ölçüm sonuçları konsantrasyon bazında mmol /ml birimi olarak belirlendi.



Resim-1: TBARS Assay kiti



Resim-2: SHIMADZU UV-1800 cihazı

3-4.2 Total Antioksidan statüsü (TAS)

Erel (151) tarafından geliştirilen bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan statüsünü ölçen bir metoddur (Resim-3). Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45µmol (NH₄)₂ Fe(SO₄)₂-6H₂O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Prensip Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturdu. Bu güçlü reaktif oksijen ürünü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturdu. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde (ARCHITECT 1600, Japonya) spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (Resim-4). Testin ölçüm sonuçları konsantrasyon bazında mmol Trolox eq/L birimi olarak belirlendi.



Resim-3: TAS Assay kiti



Resim-4: ARCHITECT 1600 cihazı

3-4.3 Ferritin Analizi

Reaktifleri - çözümler çalışma

M Streptavidin kaplı mikro (saydam kapaklı), 1 şişe, 6.5 mL: Streptavidin kaplı mikro, 0.72 mg / mL, koruyucu madde.

R1 Anti-Ferritin-Ab-biyotin (gri kapaklı), 1 bardak, 10 mL: Biyotinli monoklonal anti-ferritin antikor (fare), 3.0 mg / L; fosfat tamponu 100 mmol / L, pH 7.2 koruyucu madde.

R2 Anti-ferritin-abru (byp) ²⁺ (Siyah kapaklı), 1 şişe, 10 mL: Rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal anti-ferritin antikor (fare) 6.0 mg / L, fosfat tamponu 100 mmol / L, pH 7.2 koruyucu madde (Resim-5).

Test Prensipleri

- 1 İnkübasyon: 10µL numune, ferritine spesifik biyotinli monoklonal antikor ve rutenyum kompleksi (Tris (2,2 '-bipyridyl) rutenyum (II)-kompleks (Ru (byp)²⁺) ile işaretlenmiş spesifik monoklonal antikor bir sandviç kompleksi oluşturuldu.
- 2 İnkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale getirildi.
- Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutundukları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırıldı. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu foton sayacı (photomultiplier) ile ölçüldü (152) (Resim-6). Testin ölçüm sonuçları konsantrasyon bazında ng/mL birimi olarak belirlendi.



Resim-5: Ferritin kiti



Resim-6: COBAS e 601 analizörü

3-5 İstatistiksel Analiz

SPSS 17.0 for Windows® istatistik programı kullanıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası üçlü karşılaştırmada normal dağılım gösteren veriler; one-way ANOVA, normal dağılım göstermeyen veriler ise Kruskal-Wallis test yöntemi ile birlikte Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda ise bağımsız t - testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Periodontal parametreler ile ferritin, TAS ve MDA konsantrasyon düzeylerinin korelasyonları, Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm laboratuvar değerlikleri konsantrasyon bazında analiz edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada: yaş ortalaması $12,00 \pm 1,26$ olan TM'lü ve periodontal yönden gingivitisli (TM_G) 25 birey, yaş ortalaması $12,91 \pm 2,07$ olan TM'lü ve periodontal yönden sağlıklı (TM_S) 23 birey ve kontrol grubu (K) için yaş ortalaması $12,89 \pm 1,56$ olan sistemik ve periodontal yönden sağlıklı 25 birey olmak üzere toplamda 73 birey yer aldı (Tablo-5).

Tablo-5. Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

GRUP	GRUBUN TANIMI	YAŞ ORTALAMASI	CİNSİYET					
			ERKEK		KIZ		TOPLAM	
			SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
TM _G	TM'lü, periodontal yönden gingivitis'li	12,00±1,26	14	% 32,6	11	% 36,7	25	% 34,2
TM _S	TM'lü, periodontal yönden sağlıklı	12,91±2,07	13	% 30,2	10	% 33,3	23	% 31,5
K	Sistemik yönden sağlıklı, periodontal yönden sağlıklı olan kontrol grubu	12,89±1,56	16	% 37,2	9	% 30,0	25	% 34,2

Çalışma gruplarının Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında tüm ağız ve DOS örnekleme bölgesi bazında Gİ, Pİ, CD ve DOS hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p < 0.001$). (Tablo-6), (Tablo-7)

Tablo-6. Tüm ağız bazında periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

TÜM AĞIZ					
	K	TM _S	TM _G	P Kruskal Wallis	Bonferroni düzeltilmeli mann whitney U Testi Sonuçları
Pİ	0.22±0.06	0.24±0.05	2.25±0.19	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017
Gİ	0.21±0.03	0.22±0.05	1.85±0.26	0.000***	^x p>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017
CD (mm)	1.69±0.08	1.69±0.08	2.66±0.11	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p > 0.05$), *= Anlamlı ($p < 0.05$), **= Çok anlamlı ($p < 0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p < 0.001$)

x = K- TM_S, y = K- TM_G, z = TM_S- TM_G, p>0.017: Anlamlılık yok, P<0.017: Anlamlı

Tablo-7. Bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

BÖLGE					
	K	TM _S	TM _G	P Kruskal Wallis	Bonferroni düzeltilmeli mann whitney U Testi Sonuçları
Pİ	0.18±0.15	0.15±0.12	1.46±0.33	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017
Gİ	0.06±0.08	0.07±0.09	1.22±0.28	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017
CD (mm)	1.05±0.11	1.07±0.09	1.72±0.28	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017
DOS H. (µl)	0.40±0.02	0.41±0.02	0.67±0.08	0.000***	^x P>0.017
					^y P<0.017
					^z P<0.017

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p > 0.05$), *= Anlamlı ($p < 0.05$), **= Çok anlamlı ($p < 0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p < 0.001$)

x = K- TM_S, y = K- TM_G, z = TM_S- TM_G, p>0.017: Anlamlılık yok, P<0.017: Anlamlı

Çalışma gruplarının DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında DOS; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.001$). Bununla birlikte DOS; TAS seviyesinin değerleri açısından istatistiksel olarak çok anlamlı farklılıklar tespit edildi ($P<0.01$). (Tablo-8)

Tablo-8. Çalışma gruplarının DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

DOS	K	TM _S	TM _G	P Kruskal Wallis	Bonferroni düzeltmeli mann whitney U Testi Sonuçları
Ferritin (ng/mL)	3.61±2.45	16.1±10.23	19.47±9.28	0.000***	^x P<0.017
					^y P<0.017
					^z P>0.017
TAS (mmol T. eq/L)	0.24±0.06	0.20±0.02	0.19±0.02	0.003**	^x P<0.017
					^y P<0.017
					^z P>0.017
MDA (nmol/ml)	0.16±0.04	0.87±0.16	0.94±0.20	0.000***	^x P<0.017
					^y P<0.017
					^z P>0.017

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

x = K- TM_S, y = K- TM_G, z = TM_S- TM_G, p>0.017: Anlamlılık yok, P<0.017: Anlamlı

Çalışma gruplarının Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında Serum; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.001$).

Bununla birlikte Serum; TAS seviyesinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi ($P<0.05$). (Tablo-9)

Tablo-9. Çalışma gruplarının Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Serum</i>	K	TM_S	TM_G	P One way ANOVA	t-testi Sonuçları
Ferritin (ng/mL)	33.61±22.30	3128.59±2162.18	3940.47±2095.12	0.000***	^x P<0.001 ^y P<0.001 ^z P>0.05
TAS (mmol T. eq/L)	1.64±0.20	1.51±0.18	1.50±0.21	0.031*	^x P<0.05 ^y P<0.05 ^z P>0.05
MDA (nmol/ml)	1.16±0.38	2.53±0.67	2.52±0.81	0.000***	^x P<0.001 ^y P<0.001 ^z P>0.05

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok (p>0.05), *= Anlamlı (p<0.05), **= Çok anlamlı (p<0.01), ***=İleri düzeyde anlamlı (p<0.001)

x = K- TM_S, y = K- TM_G, z = TM_S- TM_G

Çalışma gruplarının Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında Tükürük; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi (p<0.001). Bununla birlikte Tükürük; TAS seviyesinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmedi (p>0.05). (Tablo-10)

Tablo-10. Çalışma gruplarının Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Tükürük</i>	K	TM_S	TM_G	P Kruskal Wallis	Bonferroni düzeltilmeli mann whitney U Testi Sonuçları
Ferritin (ng/mL)	2.19±2.26	47.79±38.41	39.39±22.46	0.000***	^x P<0.017 ^y P<0.017 ^z P>0.017
TAS (mmol T.eq/L)	1.83±0.96	1.31±.036	1.25±0.33	0.339 ^{ns}	^x P>0.017 ^y P>0.017 ^z P>0.017
MDA (nmol/ml)	0.13±0.10	0.29±0.13	0.36±0.11	0.000***	^x P<0.017 ^y P<0.017 ^z P>0.017

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok (p>0.05), *= Anlamlı (p<0.05), **= Çok anlamlı (p<0.01), ***=İleri düzeyde anlamlı (p<0.001)

x = K- TM_S, y = K- TM_G, z = TM_S- TM_G, p>0.017: Anlamlılık yok, P<0.017: Anlamlı

K ve TM_S ' in Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada tüm ağız ve DOS örnekleme bölgesi bazında $G\dot{I}$, $P\dot{I}$, CD ve DOS hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo-11), (Tablo-12)

Tablo-11. K ve TM_S ' in periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

TÜM AĞIZ			
	K	TM_S	P Mann Whitney U
$P\dot{I}$	0.22±0.06	0.24±0.05	0.262 ^{ns}
$G\dot{I}$	0.21±0.03	0.22±0.05	0.430 ^{ns}
CD (mm)	1.69±0.08	1.69±0.08	0.725 ^{ns}

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

Tablo-12. K ve TM_S ' in bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

BÖLGE			
	K	TM_S	P Mann Whitney U
$P\dot{I}$	0.18±0.15	0.15±0.12	0.262 ^{ns}
$G\dot{I}$	0.06±0.08	0.07±0.09	0.430 ^{ns}
CD (mm)	1.05±0.11	1.07±0.09	0.725 ^{ns}
DOS H. (μ l)	0.40±0.02	0.41±0.02	0.686 ^{ns}

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

K ve TM_S' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada DOS; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.001$).

Ayrıca DOS; TAS seviyesinde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.05$).
(Tablo-13)

Tablo-13. K ve TM_S' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>DOS</i>	K	TM_S	P Mann Whitney U
Ferritin (ng/mL)	3.61±2.45	16.1±10.23	0.000***
TAS (mmol T. eq/L)	0.24±0.06	0.20±0.02	0.017*
MDA (nmol/ml)	0.16±0.04	0.87±0.16	0.000***

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

K ve TM_S' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında Serum; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca Serum; TAS seviyesinde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). (Tablo-14)

Tablo-14. K ve TM_S' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Serum</i>	K	TM_S	P T testi
Ferritin (ng/mL)	33.61±22.30	3128.59±2162.18	0.000***
TAS (mmol T. eq/L)	1.64±0.20	1.51±0.18	0.022*
MDA (nmol/ml)	1.16±0.38	2.53±0.67	0.000***

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok (p>0.05), *= Anlamlı (p<0.05), **= Çok anlamlı (p<0.01), ***=İleri düzeyde anlamlı (p<0.001)

K ve TM_S' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında Tükürük; Ferritin ve MDA seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi (p<0.001).

Bununla birlikte Tükürük; TAS seviyesinde anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). (Tablo-15)

Tablo-15. K ve TM_S' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Tükürük</i>	K	TM_S	P Mann Whitney U
Ferritin (ng/mL)	2.19±2.26	47.79±38.41	0.000***
TAS (mmol Trolox eq/L)	1.83±0.96	1.31±.036	0.316 ^{ns}
MDA (nmol/ml)	0.13±0.10	0.29±0.13	0.000***

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok (p>0.05), *= Anlamlı (p<0.05), **= Çok anlamlı (p<0.01), ***=İleri düzeyde anlamlı (p<0.001)

TM_S ve TM_G ' in Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada tüm ağız ve DOS örnekleme bölgesi bazında Gİ, Pİ, CD ve DOS hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0.001$). (Tablo-16), (Tablo-17)

Tablo-16. TM_S ve TM_G ' in periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

TÜM AĞIZ			
	TM _S	TM _G	P Mann Whitney U
Pİ	0.24±0.05	2.25±0.19	0.000***
Gİ	0.22±0.05	1.85±0.27	0.000***
CD (mm)	1.69±0.08	2.66±0.11	0.000***

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

Tablo-17. TM_S ve TM_G ' in bölge bazında periodontal parametrelerinin ve DOS hacimlerinin karşılaştırılması

BÖLGE			
	TM _S	TM _G	P Mann Whitney U
Pİ	0.15±0.12	1,46±0.33	0.000***
Gİ	0.07±0.09	1.22±0.28	0.000***
CD (mm)	1.07±0.09	1.72±0.28	0.000***
DOS H. (µl)	0.41±0.02	0.67±0.08	0.000***

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

TM_S ve TM_G' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyesinde anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo-18)

Tablo-18. TM_S ve TM_G' in DOS; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>DOS</i>	TM _S	TM _G	P Mann Whitney U
Ferritin (ng/mL)	16.1±10.23	19.47±9.28	0.093 ^{ns}
TAS (mmol T. eq/L)	0.20±0.02	0.19±0.02	0.260 ^{ns}
MDA (nmol/ml)	0.87±0.16	0.94±0.20	0.190 ^{ns}

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

TM_S ve TM_G' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada Serum; Ferritin, TAS ve MDA seviyesinde anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo-19)

Tablo-19. TM_S ve TM_G' in Serum; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Serum</i>	TM _S	TM _G	P T testi
Ferritin (ng/mL)	3128.59±2162.18	3940.47±2095.12	0.193 ^{ns}
TAS (mmol T. eq/L)	1.51±0.18	1.50±0.21	0.961 ^{ns}
MDA (nmol/ml)	2.53±0.67	2.52±0.81	0.988 ^{ns}

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

TM_S ve TM_G' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

Çalışma grupları arasında ikili karşılaştırmada Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0.05$). (Tablo-20)

Tablo-20. TM_S ve TM_G' in Tükürük; Ferritin, MDA ve TAS seviyelerinin karşılaştırılması

<i>Tükürük</i>	TM _S	TM _G	P Mann Whitney U
Ferritin (ng/mL)	47.79±38.41	39.39±22.46	0.877 ^{ns}
TAS (mmol T. eq/L)	1.31±.036	1.25±0.33	0.364 ^{ns}
MDA (nmol/ml)	0.29±0.13	0.36±0.11	0.068 ^{ns}

İstatistiksel farklılıklar

ns= Anlamlılık yok ($p>0.05$), *= Anlamlı ($p<0.05$), **= Çok anlamlı ($p<0.01$), ***=İleri düzeyde anlamlı ($p<0.001$)

KORELASYONLAR:

1) K Grubu Bulguları:

Bu çalışma grubunda herhangi bir klinik parametre ile Ferritin, MDA ve TAS seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Serum ve tükürük örnekleri ile Ferritin, MDA ve TAS seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

2) TMs Grubu Bulguları:

Bu çalışma grubunda herhangi bir klinik parametre ile Ferritin, MDA ve TAS seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

DOS ve serum; Ferritin ile MDA seviyeleri arasında güçlü korelasyonlar tespit edildi ($p<0.01$). Serum TAS; Serum Ferritin ve Serum MDA ile seviyeleri arasında negatif korelasyonlar tespit edildi ($p<0.05$). Tükürük; MDA ile Ferritin seviyesi arasında korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). (Tablo-21)

Tablo-21. TMs ' in DOS, serum ve tükürük; biyokimyasal parametreleri arası korelasyonlar

TMs	r	p
DOS MDA - DOS Ferritin	0.653	0.001**
Serum MDA – Serum Ferritin	0.884	0.000**
Serum MDA – Serum TAS	-0.460	0.027*
Serum TAS – Serum Ferritin	-0.493	0.012*
Tükürük MDA - Tükürük Ferritin	0.411	0.041*

* $p<0.05$ =korelasyon var, ** $p<0.01$ =Güçlü korelasyon

3) TM_G Grubu Bulguları:

Bu çalışma grubunda klinik parametreler kendi aralarında güçlü bir korelasyon tespit edildi ($p<0.01$). Klinik parametreler ile DOS hacmi arasında güçlü bir korelasyon tespit edildi ($p<0.01$). (Tablo-22)

DOS ve serum; Ferritin ile MDA seviyeleri arasında güçlü korelasyonlar tespit edildi ($p<0.01$). Serum TAS; Serum Ferritin ve Serum MDA ile seviyeleri arasında negatif korelasyonlar tespit edildi ($p<0.05$). Tükürük; MDA ile Ferritin seviyesi arasında korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). (Tablo-23)

Tablo-22. TM_G ' in bölge bazında periodontal parametreler ve DOS hacmi arası korelasyonlar

BÖLGE	r	p
Pİ – Gİ	0.000	0.970**
Pİ – CD	0.000	0.975**
Pİ – DOS hacmi	0.002	0.607**
Gİ – CD	0.000	0.970**
Gİ – DOS hacmi	0.000	0.827**
CD - DOS hacmi	0.000	0.823**

** $p<0.01$ =Güçlü korelasyon

Tablo-23. TM_G ' in DOS, serum ve tükürük; biyokimyasal parametreleri arası korelasyonlar

TM_G	r	p
DOS MDA - DOS Ferritin	0.607	0.001**
Serum MDA – Serum Ferritin	0.523	0.007**
Serum MDA – Serum TAS	-0.396	0.050*
Serum TAS – Serum Ferritin	-0.424	0.044*
Tükürük MDA - Tükürük Ferritin	0.430	0.032*

* $p<0.05$ =korelasyon var, ** $p<0.01$ =Güçlü korelasyon

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların temel etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olmasına rağmen, periodontal dokularda yıkıma yol açan etken mikrobiyal dental plaktaki patojen bakteriler ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimdir. Bakterilerin direk patolojik etkilerine ek olarak periodontal dokulardaki yıkım, büyük ölçüde bakteri konak etkileşiminin neden olduğu indirek mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Bu yüzden periodontal hastalıkların fizyopatolojisi ve etyopatolojisine yönelik çalışmalar günümüzde yerini periodontal hastalıkların patogeneğinde rol oynayan indirek mekanizmaların anlaşılmasına bırakmıştır (153). Periodontal hastalıklar sonucu oluşan sitokinler ve kemokinler, sistemik döngüye katılır ve sonunda vücudun periferik sistemine kadar ulaşarak vücutta yangısal ve immün cevap oluşur (154). Sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin katıldığı hücresel ve hormonal faktörlerin kompleks, çift yönlü, konakçı-mikrop arasında karşılıklı etkileşim dizisi yaratır. Etiyolojik ajan olan diş eti altındaki biofilm içindeki gram negatif anaerob veya fakültatif bakteri ürünlerinin etkisi ile periodontal doku yıkımına sebep olduğu şeklindedir (155). Daha açık bir ifade ile proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri ve ROT ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki homeostatik denge; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunma ve tamirinden sorumlu olduğu sanılır. Bu düzensizlik %32-82 genetik kaynaklıdır (156). Nitekim yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda periodontal hastalıklar ile genetik hastalıklar ve sistemik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (157-159).

Genetik ve aynı zamanda hematolojik bir hastalık olan Talasemi; otozomal resesif geçiş gösteren heterozigot formda taşıyıcılığa ve homozigot formda hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir (138). Globin zincirlerinin yapımındaki şiddetli dengesizlikler farklı talasemi fenotiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. Talasemik eritrositlerin serbest radikallerle oluşan oksidatif hasarı; LPO ve demir toksisitesi ile belirlenmiştir (122, 123). Bu çalışmada; Talasemi major teşhisi konulmuş hastaların kan serumunda, tükürük ve DOS'nda, enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen LPO ürünü MDA, antioksidan parametrelerden olan

TAS seviyelerinin ve transfüzyona bağı olarak değişen sistemik ferritin düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollere ait verilerle karşılaştırılması amaçlandı. Ek olarak, klinik periodontal parametreler ile MDA, TAS ve ferritin düzeylerinin serum, tükürük ve DOS düzeyleri arasındaki olası ilişkiler değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen grupların ortalama yaş aralıkları birbirine yakındı. Tüm grupların yaş ortalamalarının birbirine yakın olması, gruplar arasında sağlıklı karşılaştırma yapmamıza olanak sağladı. Transfüzyona giren vakalarda ileriki yaşlarda genellikle araya giren enfeksiyonlar, yüksek demir birikimine bağı olarak splenomegali meydana gelmekte ve sonucunda splenektomi operasyonu uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra TM'lü hastaların kalp yetmezliği sonucu erken yaşlarda kaybedilebilmektedir (51). Bu sebeplerden dolayı düzenli olarak transfüzyona giren hasta gurubunun yaş aralığı bu düzeyde seçilmiştir ($TM_G=12,00\pm 1,26$, $TM_S=12,91\pm 2,07$, $K=12,89\pm 1,56$).

Periodontal farklı skorlarla değerlendiren çok sayıda indeks mevcuttur. İdeal indeks sade, kolay, güvenilir ve tekrarlanabilir olmalıdır. Bu çalışma gibi birçok çalışmada tüm bu özelliklerden dolayı gingival sağlığı değerlendirmede; Silness-Löe'nin plak indeksi, Löe-Silness'in gingival indeksi ve cep derinliği indeksi tercih edilmiştir (148, 149).

Mikrobiyal dental plağın gingivitise sebep olduğu 1960'larda Löe ve ark (148) tarafından kesin olarak doğrulandıktan sonra gingivitisin gelişmesinde dental plağın rolü diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (30, 35). Periodontal hastalıklarda primer etkenin bakteriyel dental plak ve dental plağın patojenitesinde ise asıl nedenin yetersiz oral hijyen olduğunu ayrıca periodontal hastalıklarda dental plağa bağı gelişen durumların etkin tedavisi için oral hijyen eğitiminin önemi artık bilinmektedir (160). Tatakis ve Trobelli (5), plağa bağı gingivitisin oluşmasında bireylerin gingivitise yatkınlığı, lokal faktörler ve plağın mikrobiyal içeriğinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Her ne kadar periodontal hastalığın oluşmasında spesifik plak hipotezi geçerli olsa da, periodontal tedavi non-spesifik plak hipotezi temeline dayanmaktadır. Bunun nedeni periodontal hastalıkların oluşmasında rol alan

patojen mikroorganizmaların sayılarındaki artış ile plağın total kütle artışıyla birlikte görülmesidir. Dolayısıyla bu çalışmada da kullanılan plak miktarı ölçümleri gösteren Pİ skoru kaba bir metod olsa da oldukça pratik ve kabul edilir bir parametredir. Bu çalışmada K ve TM_S grubu TM_G grubuna göre Pİ skorları beklenildiği gibi hem tüm ağız hemde örnekleme alınan bölge bazında çok düşüktü (Tüm ağız: $K=0.22\pm0.06$, $TM_S=0.24\pm0.05$, $TM_G=2.25\pm0.19$), (Bölge: $K=0.18\pm0.15$, $TM_S=0.15\pm0.12$, $TM_G=1.46\pm0.33$). Eğer TM_G grubundaki plak skorları periodontal olarak sağlıklı iki gruba yakın olsaydı, gingivitisin oluşmasında hematolojik problemlerin ön plana çıkacağı fikrini güçlendirecekti. Ancak sonucun böyle olması gingivitisin oluşmasında Talasemi'nin etkisinin olmayabileceği fikrini desteklemektedir.

Diş etindeki enflamasyonu belirlemek ve periodontal hastalığın şiddetinin belirlenmesinde Gİ güvenilir ve pratik bir parametredir (149). TM 'lü hastaların laboratuvar analizlerinde inefektif eritropoeze bağlı olarak daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobin düzeyi gözlenir (54). Buna bağlı olarak Gİ miktarının daha düşük olması beklenirken bu çalışmada enflamasyon şiddetiyle paralel sonuçlar elde edilmiştir ($K=0.21\pm0.22$, $TM_S=0.22\pm0.05$, $TM_G=1.85\pm0.26$). Bu da inefektif eritropoeze bağlı olarak sistemik eritrosit sayısının azlığının lokal olarak etkilemediğini göstermektedir.

Kaybolan periodontal desteğin değerlendirilmesinde klinik ataçman seviyesi ve CD indeksi indeksleri kullanılır. Periodontal hastalık seyrini belirlemede kullanılan ataçman seviye ölçümü ise çalışmaya sadece ataçman kaybı görünmeyen gingivitis teşhisi konulan hastalar dahil edildiğinden, hastaların yaşlarının küçük olması, radyolojik muayenede kemik kaybının olmamasından ve kesitsel bir araştırma olduğundan kullanılmadı. Bu çalışmada da bulunduğu gibi CD skorlarının periodontal hastalığın derecesine göre artmaktadır ($TM_S=1.69\pm0.08$, $TM_G=2.66\pm0.11$) (161).

Literatürde talasemi majör hastalarında diş ve periodontal hastalıklara yönelik yeterli sayıda çalışma yoktur. TM 'lü hastalarda, sistemik probleme odaklanma, orafasiyal deformite, özellikle maksiller protrüzyon ve bu duruma bağlı maksiller

anterior dişlerin ilerde konumlanması (over-jet), dudakların kapanmamasına ve ağızdan solunumun benimsenmesine ve buna bağlı olarak ağız hijyenine gösterilen ilginin düşük düzeyde olduğunu belirtmişlerdir (140, 142). Fakat bu etkenler, dental plak oluşumunda predispoze faktörlerdir. Bununla birlikte TM'ün oral bulgularını ve periodontal hastalıklarla ilişkisini saptamaya çalışan Kaplan RI ark. (141) 50 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada maksiller büyümeye bağlı olarak hastanın ağızını kapatamaması nedeniyle maloklüzyon ve ağız kuruluğu meydana geldiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada gingival enflamasyonu olan 16 (%32), bir veya daha fazla periodontal cep varlığı olan 5 (%10), supra veya subgingival diş taşı olan 5 (%10) ve sadece supragingival diş taşı olan 2 (%4) hasta gözlenmiştir. Sonuç olarak 28 (%56) hastada gingivitis bulgusuna rastlanmıştır. Bu bulguların toplumdaki gingivitisli hastaların görülme sıklığına benzer oranda olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmada da bu bulgulara paralel olarak 48 TM'lü hastada, yaptığımız periodontal muayenede 25 (%52) hastalıklı ve 23 (%48) sağlıklı birey tespit edildi. Bu da bize gingivitisin görülme sıklığının TM' lü hastalar ile toplumdaki insidansının benzer olduğunu göstermektedir. Bu sonuçları destekler tarzda olan diğer bir çalışmada TM ile periodontal hastalığın ilerlemesinde TM'ün ilişkisini belirlemeye çalışmış bunun için 61 TM'lü ve 63 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 124 bireyin Gİ ve CD parametrelerini belirlemiştir. Periodontal hastalığın ilerlemesinin TM'la bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (143). Bununla birlikte Lugliè PF ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu bir araştırmada TM'lü hastaların oral hijyen seviyesi ve TM'lü hastaların plak seviyesi daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir.

ROT; oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal elektron transportu, ksenobiotik metabolizması ve enflamasyon gibi hücre süreçlerinin bir parçası halinde sürekli olarak oluşturulurlar. ROT, en kolay okside edilebilen substratın lipid olmasından dolayı, hücre membranında ve lipoproteinlerinde etkileşime girer ve LPO sürecini başlatır. LPO 3 temel üründen oluşur. Bunlar tiyobarbitürik asit reaktif substratı, malondialdehit ve isoprostandır. LPO reaksiyon zincirinin sonucunda, hücre bütünlüğüne hasar veren oksidatif stres gelişir. Oksidatif stres oluşumu ile LPO'nun

temel ürünü olan MDA en yüksek seviyelere ulaşır (110, 162, 163). Bizim çalışmamızda LPO'nu belirlemek için LPO'nun ürünü olan MDA seviyesi incelendi.

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen komponentlere antioksidanlar denir. Vücutta bulunan antioksidanlar etkileşim halindedirler. Genel olarak bu maddeler sinerjik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşmaktadır. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Bu yüzden antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü kullanılmaktadır (99-103). Bu çalışmada TAS seviyesi, sadece ortamda mevcut bağımsız antioksidanların konsantrasyonlarının toplamını göstermektedir. Bununla birlikte mevcut bilgilerimizle henüz tanımlanmamış ancak biyolojik olarak aktivite gösteren antioksidanların etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bunlara ek olarak antioksidanların teker teker değerlendirilmelerine oranla TAS seviyesinin tespiti daha ekonomiktir (115). Bundan dolayı bu çalışmada TAS seviyesinin belirlenmesi tercih edildi.

İnsan vücudundaki demir miktarı 3-4 gramdır. Vücutta major depo proteini olan ferritin, ortasında değişik miktarlarda ferik hidroksifosfat şeklinde demir depolayabilen bir moleküldür. Ferritin, vücuttaki hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur (164). Vücut demir depolarının seviyesini belirlemede en sık kullanılan gösterge serum ferritindir. Bu sebepten dolayı transfüzyona giren Talasemili hastalarda vücuttaki demir yükünün gösterilmesi amacıyla tanı yöntemi olarak serum ferritin konsantrasyon düzeyi belirlendi. Serum ferritin düzeyi normalde <300 ng/ml olup, 1000- 2500 ng/ml arası değerler orta, 2500 ng/ml üzerindeki değerler ağır demir yüklenmesine işaret eder (54). Ağır demir birikimine bağlı, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları yolu ile hidroksil (OH•) radikallerinin oluşumu sonucu oldukça toksik bir etki oluşturmaktadır (114, 117, 118). Oluşan ve çok toksik olan hidroksil radikali membran iskeletinde bozulma ile deformasyon, rijiditede artma, membran lipidlerinde peroksidasyon, antijenik değişme ile eritrositlerde erken yaşlanma, katyon değişiminde bozulma ile hücre içi K⁺ kaybı

gibi olaylara neden olmaktadır (115). Bu toksik etki, zar lipidleri ve proteinlerinin peroksidatif hasarına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik oksidatif stres ve hastalıklar ile sonuçlanmaktadır (119). Bu çalışmada sistemik olarak demir yükünün artmasına bağlı olarak ferritin düzeyindeki değişimlerin lokal etkilerinin incelenmesi, oksidatif stresle olan ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır.

Cep derinliği, plak indeksi, gingival indeks ve alveoler kemik kaybının radyografik ölçümü gibi klinik parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlarken, hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılamazlar (165). Bunun için salya, kan, bakteri plağı ve DOS gibi daha objektif parametrelerden yararlanılmaktadır. Bundan dolayıdır ki bu çalışmada DOS ve tükürük gibi oral biyolojik sıvılarda ve serum gibi sistemik biyolojik sıvılarda periodontal hastalıkların biyokimyasal belirtilerinin araştırılmasının önemi gösterilmeye çalışılmıştır.

Periodontal hastalığın ilerlemesi esnasında iltihapla birlikte arttığı kabul edilen enflamatuvar mediyatörleri, doku yıkım ürünleri ve konak kaynaklı enzimleri bünyesinde bulunduran DOS, en çok başvurulan örnekleme kaynaklardan birisidir (12, 13). Sağlıklı gingival dokularda eksuda minimal düzeyde ya da hiç yoktur. Gingival dokunun iltihabı arttıkça DOS akışı da artar. Ancak bu lineer bir artış göstermez (166). Buna rağmen normal vücut sıvılarına oranla DOS hacmi hem miktarının az olması, hem de değişken olduğundan, günümüze kadar çok farklı DOS örnekleme yöntemleri kullanılmıştır. Son zamanlarda DOS örneklemede yaygın olarak standart kağıt şeritler kullanılmaktadır. Yine DOS örnekleme süresi üzerinde farklı yaklaşımlar olmasına karşın literatürde daha çok 30 sn süreyle yapılan örnekleme tercih edilmektedir (167). Bu çalışmada da DOS değerlendirilmesinde standart kağıt şeritler kullanılmış olup, standart kağıt şeritlerin periodontal cep içerisinde literatürde en çok tercih edilen süre olan 30 sn bekletilmiştir. Örneklemedeki standardizasyon, tekrarlanan sıvı toplama işlemleri aynı sürede ve miktarda yapılarak sağlanabilmektedir (13). Örneklerin analizinde total miktar ve konsantrasyon ayrı ayrı incelenebilmektedir. Araştırma sonuçlarında ilgili parametrenin DOS'daki total miktarı ya da konsantrasyonun hangisinin kullanılacağı

halen tartışılmaktadır. Bu çalışmada ise, birden fazla biyokimyasal değerlendirmenin yapılmasından dolayı konsantrasyon bazında değerlendirilmiştir. DOS örneklemede ayrı sekstantlarda olan üst santral dişlerden alınmış olup standardize edilmiştir.

Brock ve ark. (114) DOS'nda antioksidan seviyelerini inceleyerek periodontitisli ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlardır. Kemilüminesens yöntemiyle yapılan bu çalışmada TAS seviyesi değerlendirilmiş ve periodontal hastalığa bağlı düşük antioksidan seviyelerinin lokal ve sistemik olabileceğini bildirmişlerdir. Kesitsel araştırmalarının sonuçlarına göre periodontal hastalığı olan bireylerde total antioksidan statüsü DOS'nda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu lokal düşüş periodontitisli hastaların plazma antioksidan kapasitesinde de benzer şekilde gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise serbest radikallerin periodontal dokuları yıkabildiği ve kemik rezorpsiyonunu kolaylaştırdığı kanıtlanmıştır. Kronik periodontitisli hastalar üzerinde yapılmış olan periodontal hastalığın durumunu belirten klinik parametreler ile DOS'ndaki MDA düzeyleri karşılaştırılan çalışmalarda klinik parametreler ile MDA değerlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (168, 169). Periodontal yönden hastalıklı bireylerin sağlıklı bireylere göre oksidatif stres belirteçlerindeki artış ve antioksidan kapasitesindeki düşüşün tespit edilmiş olması, periodontal hastalığın patogenezinde ROT'nin önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir (170). Bizim çalışmanın bulgularıda DOS'nda MDA seviyesinde artma ve TAS seviyesinde ise azalma saptanması nedeniyle yukarıdaki iki çalışmayı desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda istatistiksel olarak periodontal parametreler arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun temel sebebi; periodontal yıkımın gerçekleşmediği gingivitisli hastaların lokal oksidatif stres cevabının olmaması ve buna bağlı olarak antioksidan seviyelerinde ise etkin bir azalmanın olmaması şeklinde yorumlanabilir.

Bilgilerimiz dahilinde literatürde periodontal hastalıklı bireylerde DOS ferritin seviyesinin araştırıldığı az sayıda araştırma bulunmaktadır. Enhoş Ş. ve ark. (171) yapmış olduğu çalışmada demir eksikliği anemili ve kontrol grubunda periodontal tedavi sonrası DOS ferritin konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar

gözlenmiş fakat lokal ferritin azalması sistemik ferritin değerliğinde bir değişime neden olmamıştır. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaya uyumlu olarak, periodontal hastalığın nedenlerinden biri olan enflamasyon ile birlikte nispeten artan DOS ferritin seviyeleri saptanmıştır ($TM_S=16.1\pm 10.23$, $TM_G=19.47\pm 9.28$).

Tükürük lokal ve sistemik olarak salınan içinde oral ve periodontal doku artıkları bulunduran periodontal cepten salınan enflamatuvar medyatörleri içeren ve üzerinde biyokimyasal analizlerin uygulanabileceği bir vücut sıvısıdır (172). Tükürük toplumda periodontal durumlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir, zahmetsiz bir şekilde toplanılabilen, düşük maliyetli ve ileride de rutin olarak kullanılabilir bir çalışma materyalidir. Bu nedenle bu çalışmada araştırılacak materyallerden biriside tükürük olarak seçildi.

TM' lü hastalarda tükürüğü inceleyen Lugliè PF ve ark. (145) bu hastalardaki tükürüğün biyokimyasında fosfor, kalsiyum, sodyum ve potasyum seviyelerinde herhangi bir fark saptamazken, üre miktarında (ürik asit) belirgin bir azalış göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize tükürük içinde antioksidan molekül miktarları açısından en yoğun (%70) olan ürik asitin azaldığını ve buna paralel olarak antioksidan seviyesinin düştüğünü göstermektedir. Bizim çalışmamız da yukarıdaki bulguyu destekler niteliktedir. Tükürükte TAS miktarının periodontal hastalıkla ilişkisini saptamaya çalışan araştırmalardan Moore ve ark. (116) periodontal hastalığı olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı farklılık olduğunu bildirmelerine rağmen, çalışmada 7 bireyin incelenmiş olması ve periodontal durumlarının sadece tedaviye ihtiyacı olan ve olmayan olarak bildirilmesi, sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte tükürük TAS miktarının periodontal hastalıkla ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Kim SC ve ark. (173) gingivitis ve kronik periodontitisli olmak üzere 2 gruba yapılan periodontal tedavi sonrası tükürük TAS seviyelerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tedavi öncesi alınan tükürük TAS değerliği başlangıç nokta kabul edilip 3 aylık takibe alınmıştır. Gingivitisli grupta yapılan tedaviden hemen tükürük TAS değerliği düşmüş fakat 3 ay sonra tükürük TAS seviyesinde yükseliş gözlemlenmiştir. Aynı şekilde kronik periodontitisli hasta grubunda yapılan tedavi sonrası tükürük TAS değerliğinde bir azalma gözlenmiş fakat 3 ay sonraki tükürük

TAS değerliğine oranla bir değişim gözlenmemiştir. Bundan dolayıdır ki kronik periodontitiste yapılan periodontal tedavinin tükürük TAS değerliğinde bir etkisinin olmadığını bildirilmiştir. Her ne kadar yapmış olduğumuz çalışmada gingivitisli hastaların bulunması ve periodontal prosedürler uygulanmamış olsa da tükürük TAS seviyesinde bir değişim gözlenmemiştir.

Sculley ve ark. (174) tarafından periodontitis ve gingivitisin artmış oksidatif hasar ve bozuk tükürük antioksidan savunmasıyla ilişkisini belirlemek amacıyla 129 bireyin dâhil edildiği kohort bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Tükürük total antioksidan statüsü, tükürükteki askorbat, urat ve albüminle birlikte oksidatif hasar seviyesinin belirlenmesi için de protein karbonil konsantrasyonları incelenmiştir. Periodontal hastalıklı bireylerde tükürük protein karbonil seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli sonucu periodontal hastalık şiddetiyle oksidatif hasar arasında önemli bir bağlantının gözlenmesidir. Bunun aksine Öztürk LK ve ark. (175) LPO'nun oral hijyen ve gingival statüsü üzerinde olan etkisini değerlendirdikleri çalışmada tükürük MDA'nın oral hijyenle ilişkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da tükürük MDA'nın oral hijyenle ve periodontal parametrelerle bir ilişkisi saptanmamıştır. Bulguların buna paralel olarak sonuçlanmasının temel nedeni tükürüğün lokal etkinliğinin oral kavitedeki direkt değişimlere bağlı olarak farklılıklar göstermesi ve bu değişimde serum ve DOS'nın primer olarak etkisinin olmamasından kaynaklanmaktadır.

Çakmak A ve ark. (176) TM'lü hastalarda oksidatif stresin arttığını, Selek S ve ark. (177) serum TAS seviyesinin sağlıklı bireylere oranla daha az olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da serum TAS seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu da bize sistemik hastalık olan TM'ün vücudu oksidatif stresten koruyan antioksidan sistemin etkinliğini azalttığını göstermektedir. Yapılan farklı çalışmalarda serum TAS seviyesinde kronik periodontitisli hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda TAS seviyesi değerlendirilmiş ve periodontal hastalığa bağlı düşük antioksidan seviyelerinin lokal ve sistemik olabileceğini bildirmişlerdir (114, 168). Sobaniec ve ark. (178) deneysel periodontitis esaslı çalışmalarında, periodontitisli hastalarda kan

MDA konsantrasyonlarını periodontal yönden sağlıklı olanlara göre daha yüksek saptamışlardır. Yaptığımız çalışmada ise alınan hasta grubunun sistemik yönden sağlıklı olmaması ve periodontal açıdan ise kemik ve doku yıkımının gerçekleşmediği bir form olan gingivitisli hasta grubunun tercih edilmesi bu sonuçları desteklememektedir. Bununla birlikte yaptığımız çalışmayla paralellik gösteren Wei D ve ark. (169) yapmış olduğu araştırmada kronik periodontitisli hastaların periodontal tedavileri yapılmış, tedavi öncesi ve sonrası MDA değerliklerinin serum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta serum MDA ile klinik parametreler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Naithani R ve ark. (179) TM'lü çocuk hastalarda serum ferritin ile serum MDA aktivitelerini incelemiş ve bu seviyelerin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı şekilde Cighetti G ve ark. (122) ve Kassab-Chekir A ve arkadaşlarının (123) yapmış oldukları çalışmalarda serum; MDA ve ferritin arasında ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları buna paralellik göstermektedir. Bu bulgu doğrultusunda; hematolojik bir hastalık olan TM'de transfüzyona bağlı dolaşımdaki demir miktarını gösteren ferritin seviyesindeki artış, demirin hücre ve dokular üzerindeki yıkıcı etkisi ve buna bağlı olarak artan oksidatif stresle birlikte MDA seviyesinin yükselmesi şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan literatürel araştırmamda TM'lü hastaların DOS parametresini çalışan tek araştırmacı olan Tsalikis ve ark. (180) TM'lü 44 hastanın serum ve DOS'nda doku hasarının belirlenmesinde kullanılan intrastoplazmik enzimlerin ilişkisini incelemiştir. Bunun için oral hijyen eğitimi sağlanan TM'lü hastaların intrastoplazmik enzimlerden olan laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve alenin aminotransferaz (ALT) değerlikleri ön plana alınmıştır. Bu çalışmada bakılan parametrelerde serum ile DOS arasında ilişki bulunamamış fakat kan ALT, AST ve LDH seviyeleri birbirleriyle pozitif korelasyon göstermiş ve DOS; ALT ve AST seviyeleri arasında da pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bizim bu çalışmamızda da TM_S ve TM_G gruplarında serum, DOS ve tükürükte; MDA ile ferritin arasında pozitif bir korelasyon ve serum; MDA ve TAS seviyeleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. Bu bulgu transfüzyona bağlı

sistemik olarak artan demir iyonu birikimi ve bu birikim sonucu dolaşımda artan ferritin düzeyini göstermektedir. Bununla birlikte oksidatif stresin artmasıyla antioksidan savunma etkisinin azalmasını göstermektedir. Lokal olarak DOS değerlendirildiğinde; TAS'nün MDA ve ferritin ile korelasyonun olmamasının sebebi, incelediğimiz TAS'nün içeriğinde olmayan fakat farklı antioksidanların mevcudiyeti söz konusu olabilir. Aynı zamanda güncel bilgilerimizle henüz tanımlanmamış ancak biyolojik olarak aktivite gösteren, farklı lokal veya sistemik antioksidan savunma mekanizmalarının varlığından kaynaklı olabileceği kanısındayım.

6- SONUÇ

Talasemi major'lü bireylerde kan, tükürük ve DOS, enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen LPO ürünü MDA, antioksidan parametrelerden olan TAS seviyelerinin ve transfüzyona bağlı olarak değişen sistemik ferritin düzeylerinin belirlenmesi ve bununla birlikte klinik periodontal parametreler ile MDA ve total antioksidan statüsünün kan, tükürük ve DOS düzeyleri arasındaki ilişkilerinin araştırılması amacıyla planlanan çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. TM_S ve TM_G gruplarının ile serum, tükürük ve DOS'ndaki ferritin ve MDA seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam bulunamamasından dolayı
2. TM_S ve TM_G gruplarının serum, tükürük ve DOS'ndaki TAS seviyesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlam bulunamamasından dolayı
3. TM_G grubunun klinik parametreler ile serum, tükürük ve DOS'ndaki bakılan biyokimyasal veriler arasında bir ilişki bulunamamasından dolayı
4. Kontrol grubuna göre TM 'lü hasta gruplarında sistemik ve lokal olarak ferritin düzeyinde artış gözlenilmesinden ve periodontal parametrelerle ilişkisi bulunmamasından dolayı
5. Daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte TM 'ün periodontal hastalıklara direkt risk faktörü olmadığı kabul edilebilir.
6. İleride yapılacak çalışmalarda, çalışmaya dâhil edilecek bireyler seçilirken, bireylerin daha farklı yaş aralıklarında, periodontal hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu, periodontal tedavinin yapıp lokal olarak değişkenlerin belirlendiği ve daha fazla bireyin değerlendirildiği daha geniş epidemiyolojik araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review. *JADA* 2000; 131: 1580-92.
2. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
3. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2002; 398-402.
4. Flemming TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 32-7.
5. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 229- 38.
6. Macphee T, Cowley G. Classification of periodontal disease. In: Macphee T, Cowley G, editors. *Essentials of periodontology and periodontics*. Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell scientific publications; 1981; 127-34.
7. Pilot T, Barmes DE, Leclercq MH, McCombie BJ, Sardo Infirri J. Periodontal conditions in adolescents, 15-19 years of age: an overview of CPITN data in the WHO Global Oral Data Bank. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 336- 38.
8. Califano JV. Periodontal diseases of children and adolescents. *Pediatr Dent* 2005; 27: 189-96.
9. Matsson L. Periodontal conditions in children and adolescents. In: Koch G, Poulsen S, editors. *Pediatric dentistry*. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2001; 235-52.
10. Carranza FA. Gingival diseases in childhood. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Clinical periodontology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company: 2002; 308-13.
11. Özmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta* 2004; 343: 1-16.
12. William VG, Khalaf FAS, David PS. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal diseases activity. *Periodontology* 2000, 2003; 31: 125- 34.
13. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol*. 1997; 2(1): 123-37.
14. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 1-11.
15. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP,

- Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore: Williams Wilkins, 1999; 1405-48.
16. Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003; 1843-54.
 17. Forget BG. Thalassemia Syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 485-510.
 18. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1):44-84.
 19. Orkin SH, Nathan DG. The thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 842-920.
 20. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202: 199-211.
 21. Carranza FA. The Normal Periodontium In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Clinical periodontology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2002; 16-35.
 22. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000, 2002; 28: 12–55.
 23. Beck JD and Arbes SJ. Epidemiology of Gingival and Periodontal Diseases In“Carranza's Clinical Periodontology” Ed. by Newman MG, Takei HH, Carranza FA, 9th ed, 2002; 5: 74-94.
 24. Nunn M. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000, 2003; 32: 11–23.
 25. Carranza FA. The Normal Periodontium In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Clinical periodontology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2002; 63-94.
 26. Pilot T. The periodontal disease problem. A comparison between industrialised and developing countries. *Int Dent J*. 1998; 48: 221-32.
 27. Heasman PA, Waterhouse PJ. Periodontal diseases in children. In: Welbury RR, Duggal MS, Hosey MT, editors. *Paediatric dentistry*. Oxford: Oxford University Press; 2005; 231-56.
 28. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000, 1993; 2: 57-71.

29. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman K. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions, *Periodontology* 2000, 1997; 14: 216–47.
30. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (Fourth Edition) 2003; 198-208.
31. Armitage GC. Classifying periodontal diseases -a long-standing dilemma. *Periodontology* 2000, 2002; 30: 9-23.
32. Mombelli A, Gusberti FA, van Oosten MA, Lang NP. Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4- year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology* 1989; 16: 451–6.
33. Vettore MV, Leao ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 394-402.
34. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 789-94.
35. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease, *Periodontology* 2000, 2001; 25: 8–20.
36. Armitage GC. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 2003; 74(8):1237-47.
37. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 216-29.
38. Nualart-Grollmus ZC, Morales-Chávez MC, Silvestre-Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 211-15.
39. Ciancio SG. Medications: a risk factor for periodontal disease diagnosis and treatment. *J Periodontol*. Nov; 2005; 76(11 Suppl):2061-5.
40. Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ and Sanz M. Periodontal Microbiology In“Carranza’s Clinical Periodontology” Ed by Newman MG, Takei HH and Carranza FA, 2002; 97-112.
41. Van Dyke TE and Dave S. Risk Factors for Periodontitis *J Int Acad Periodontol*, January, 2005; 7(1): 3–7.
42. Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK. Periodontal Disease Progression *J Periodontol* Oct, 2000; Vol. 71, No. 10: 1583-90.

43. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts, *J Periodontol*, 1992; 63: 338-55.
44. Dinçol G. Thalassemia. *Türkiye Klinikleri J Haematol* 2004; 2(2):144-52.
45. Thompson M, Mcinnes RR, Willard HF. *Genetics in Medicine*. 5th ed. Philadelphia: B.Saunders Comp. 1991; 247-70.
46. Burtis C, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Aslan D, ed. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005.
47. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR and Wood WG. *The Hemoglobinopathies*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Volume 3. 8th edition, U.S.A: International Edition, 2001; 4571-627.
48. Lukens JN. The abnormal hemoglobins: General principles. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Poraskev F, Greer J, Rodgers Gm. Eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed, Egypt: Mass Publishing Co. 1999; 1329-43.
49. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. 4th ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 2001; 224-5.
50. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JV and Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9th Ed. Lea&Febiger, Philadelphia, 1993; 1102-145.
51. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin Disorders. In: Behman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1623-34.
52. Olivieri NF, Weatherall DJ. Thalassemias. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds), *Pediatric Hematology*. 3 rd ed. Blackwell Publishing. Oxford UK. 2006; 281-301.
53. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 413-50.
54. Cappellini MA, Cohen A, Eleftheiou A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). *Thalassemia International Federation. Iron overload. Guidelines for the clinical management of thalassemia*. 2nd edition. Cyprus: Team up Creations Ltd, 2007: 31-63.
55. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with desferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101: 4632-39

56. Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. *Thalassemia Sendromları*. 2003.
57. Pootrakul P, Sirarikapracha P, Hemsorach S, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis and erythroid precursor apoptosis in thai patients with thalassemia. *Blood* 2000; 96 (7): 2606-12.
58. Erel Ö. A Novel method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 2004; 37: 112-9.
59. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
60. Aslan R, Şekeroğlu R, Bayıroğlu F. Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 1995; 2: 137-42.
61. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18(9): 567-79.
62. Yerer MB, Aydoğan S. Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2000; 9(1): 49-53.
63. Kazanç MB. Antioksidan vitaminler. *Sendrom* 1997; Temmuz:14-23.
64. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya: 1995; 1-95.*
65. Halliwell B. Oxidation of low-density lipoproteins: questions of initiation, propagation, and the effect of antioxidants. *Am J Clin Nutr*, 1995 Mar; 61: 670-7.
66. Shibamoto T. Analytical methods for trace levels of reactive carbonyl compounds formed in lipid peroxidation systems. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; Apr 11; 41 (1): 12-25.
67. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Dicle Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-9.
68. Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 2005; 15: 316-28.
69. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chemistry* 1995; 41: 1819-28.
70. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bhat R, Pollack S, Horowitz S, Davis JM. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 436-41.
71. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors* 1997; 6: 391-397.

72. Byung PY. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews* 1994; 74 (1):139-72.
73. Oberley LW. Representative of Polypeptid Structure of Bovine CuZnSOD. *Superoxide Dismutase*, 1982; 1: 28.
74. Pal Yu B. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews* 1994; 74 (1): 139-62.
75. Clarkson MP. Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35: 131-41.
76. Murray RK, Granner DK, Mayes P, Rodwell V. *Harper Biyokimya*. 25. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 2004; 13: 133-4.
77. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255–271.
78. Matthews GM, Butler RN. Cellular mucosal defense during *Helicobacter pylori* infection: a review of the role of glutathione and the oxidative pentose pathway. *Helicobacter* 2005; 10(4): 298-306.
79. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1: 441–5.
80. Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçıoğlu M. E vitamini ve klinik önemi. *İbni Sina Tıp dergisi* 2001; 6: 1–5.
81. Smith EL, Hill RL, Lehman LR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A. *Principles of Biochemistry*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1983; 382–3.
82. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–95.
83. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176–86.
84. Brent JA, Rumack BH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. II. Are free radicals the cause of toxin-induced liver injury? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 173–96.
85. Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. *Anal Biochem* 1989; 183: 16–20.
86. Bendich A, Machlin LJ, Scandurra O, Burton GW, Wayner DM. The antioxidant role of vitamin C. *Adv. Free Radical Biol Med*, 1986; 2: 419-44.
87. Niki E. Vitamin C as an antioxidant. *World Rev Nutr Diet*, 1991; 64: 3-30.
88. Niki E, Kawakami A, Yamamoto Y, Kamiya Y. Oxidation of lipids. VIII. Synergistic inhibition of oxidation of vitamin E and vitamin C. *Bull Chem Soc Japan*, 1985; 58: 1971-8.

89. Tanaka K, Hashimoto T, Tokumaru S, Iguchi H, Kojo S. Interactions between vitamin C and vitamin E are observed in tissues of inherently scorbutic rats. *J Nutr*, 1997;127(10):2060-4.
90. Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem Phys Lipids*, 1987; 45: 251-68.
91. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res* 2005; 39(7): 671-86.
92. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem*, 2002; 40: 463-70.
93. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161–208.
94. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982; 107: 397-418.
95. Bast A, Haenen G, Doelman C. Oxidants and antioxidants. State of art. *Am J Med* 1991; 91(3C): 2-12.
96. Mayes PA. Biologic oxidation. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper's Biochemistry*, 25th ed. London: Appleton-Lange, 2000; 130–7.
97. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287-317.
98. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999; 32: 263–8.
99. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF, et al., Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53: 11, 861-74.
100. Qanungo S, Sen A, and Mukherjea M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta*, 1999; 285: 1-2, 1-12.
101. Bolisetty S, and D.N.et. al, Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86: 36-40.
102. Romay C, Pascual C, and Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29: 2, 175-83.
103. Stocker R. and Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002: 2, 238-44.

104. Kantarc A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol*, 2003; 74(1): 66-75.
105. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*, 1992; 119(6): 598-620.
106. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis*, 2000; 6(3): 138-51.
107. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86(8): 718-22.
108. Carr AC, MC Call, M.R., Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20(7): 1716-23.
109. Cao CF and Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol*, 1989; 16(1): 17-20.
110. Hall TJ, Schaeublin M, Jeker H, Fuller K, Chambers TJ. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 207(1): 280-7.
111. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34(7): 558-65
112. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM . Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 2005; 40(5): 378-84.
113. Chapple IL. Oxidative stress, nutrition and neutrogenomics in periodontal health and disease. *Int J Dent Hyg* 2006; 4 Suppl 1: 15-21; discussion 50-2.
114. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31(7): 515-21.
115. Chapple IL, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SR, Whitehead TP. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*, 1997; 34: 412-21.
116. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res*. 1994; 21 (6): 417-25.
117. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi* 2004; 15: 91-6.

118. Hruszkewycz A M. Lipid peroxidation and mt DNA degeneration. *Hypo Mut Res* 1992; 275: 243-8.
119. Reiter R J. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *Faseb* 1995; 9: 526-33.
120. Zwart De LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicin*, 1999; 26: 202-26.
121. Fridovich I. Oxidative Stres. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2001.
122. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini M.D. Oxidative Status and Malondialdehyde in β -thalassaemia Patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002; 32: 55-60.
123. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Khelil A.H, Feki M, Amri F, Semli H, Bejaoui M, Miled A. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clinica Chimica Acta*, 2003; 338: 79-86.
124. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L. Iron Release, Oxidative Stres and Erythrocyte Ageing. *Fre Rad Bio Med*, 2002; 32(7): 568-70.
125. Seymen HO, Özçelik D, Gülyaşar T, Mengi M, Seymen P, Yiğit G. Effect of iron overloading on the tissue levels of iron. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30: 207-13.
126. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 1: 118- 26.
127. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005; 118: 957-67.
128. Kukreja RC, Hess ML. The oxygen free radical system: From equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 641-55.
129. Alidoost F, Gharagozloo M, Bagherpour B, Jafarian A, Sajjadi SE, Hourfar H et al. Effects of silymarin on the proliferation and glutathione levels of peripheral blood mononuclear cells from β -thalassemia major patients. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1305–10.
130. Amer J, Goldfarb A, Fibach E. Flow Cytometric Analysis of the Oxidative Status of Normal and Thalassemic Red Blood Cells. *Cytometry A* 2004; 60: 73–80.
131. Das N, Das Chowdhury, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassemic erythrocytes by vitamin E. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 85-96.

132. Walter PB, Fung E, Killilea DW, Jiang Q, Hudes M, Madden J, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with β -thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006; 135: 254-63.
133. Chiou S, Chang T, Tsai S, Jang RC, Lin SK, Lee SC et al. Lipid peroxidation and antioxidative status in β -thalassemia major patients with or without hepatitis C virus infection. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1226–33.
134. Şimşek F, Öztürk G, Kemahlı S, D Erbaş, A Hasanoglu. Oxidant and antioxidant status in beta thalassemia major patients. *Ank Üni Tıp Fak Mec* 2005; 58: 34-8.
135. McCullough K, Bartfay J. The Dose-Dependent Effects of Chronic Iron Overload on the Production of Oxygen Free Radicals and Vitamin E Concentrations in the Liver of a Murine Model. *Biol Res Nurs*. 2007; 8: 300-4.
136. Hutter JW, Van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RAM, Hoek FJ, Loos BG. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 930–6.
137. Thomas B, Ramesh A, Ritesh K. Relationship between periodontitis and erythrocyte count *JISP* 2006; 10: 288-91.
138. Tadmouri GO, Başak AN. β -thalassemia. in Turkey; A review of the clinical epidemiological molecular and evolutionary aspects. *Hemoglobin*. 2001; 25(2): 227-39.
139. Parkin SF. Dental treatment for children with thalassaemia. *Oral Surg Oral Medicine and Oral Pathology* 1968; 25 (1) : 12-8.
140. Cannel H. The development of oral and facial signs in β -thalassaemia major. *Br Dent J* 1988; 164: 50-1.
141. Kaplan RI, Werther R, Castano FA. Dental and oral findings in Cooley's anemia: A study of fifty cases. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119: 664-1.
142. De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, Rubini G, Laforgia A, Schettini F. Oromaxillofacial changes in thalassemia major. *Minerva Pediatr* 1996; 48: 11-20.
143. Al-Wahadni AM, Taani DQ, Al-Omari MO. Dental diseases in subjects with β -thalassaemia major. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 418-22.
144. Caliskan U, Canatan D, Ciris M, et al. Comparison of iron load of the liver and gum of patients with thalassemia major. *J Am Soc Hematol*, 2005; 106: 3813.
145. Lugliè PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D. Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of *Streptococcus mutans* in thalassemic patients. *Clin Oral Investig*, 2002 Dec; 6(4): 223-6.

146. Siamopoulou-Mavroidou A, Movridis A, Galanakis E, Vasakos S, Fatourou H, Lapatsanis P. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major. *Int J Pediatr Dent* 1992; 2 (2): 93-7.
147. Ay ZY, Oruçoğlu A, Kiliç G, Öztürk M, Kilbaş A, Uskun E, Bozkurt FY, Canatan D. Does the periodontal health of thalassaemia major patients have an impact on the blood lipid profiles? A preliminary report *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Oct; 29(10): 694-9.
148. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967; 38(6): 610-6.
149. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.
150. Placer ZA CL, Johnson BC. Estimation of products of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*, 1966;16: 359-64.
151. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004; 37: 277-85.
152. Thorpe SJ, et al. Automated immunoassay methods for ferritin: recovery studies to assess traceability to an international standard. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(10): 1450-7.
153. Rose FL, Genco JR, Cohen W, Mealey LB *Periodontal Medicine* In Genco JR. Ed. Risk factors for periodontal disease. B.C. Decker Inc. Hamilton, London, Saint Louis 2000; 11-33.
154. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 2005; 38: 33-62.
155. Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol*, 1996; 1: 926-32.
156. Michalowicz BS, Appeli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JG, Segal NL, Bouchard TJ, Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*, 1991; 62: 293-9.
157. Scannapieco F.A. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *Journal of Periodontology*, 1998; 69: 841-50.
158. Mealey B.L. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontology* 2000, 1999; 21: 197-209.
159. Holmstrup P., Poulsen A.H., Andersen L., Sculdbol T., Fiehn N.E. Oral infections and systemic diseases. *Dental Clinics of North America*, 2003; 47: 571-98.
160. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*, 1999; 4(1): 7-17.

161. Carranza FA. Clinical diagnosis In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. Clinical periodontology. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2002; 432-53.
162. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(4): 316-28.
163. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(4): 458-76.
164. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi. In: Soysal T, Soycan L (eds). *Anemiler*.1. baskı. İstanbul: Kaya Basımevi; 2001; 23-7.
165. Giamopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*, 2003; 30: 145-53.
166. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology* 2000, 2003; 31: 43-54.
167. Üstün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent*. 2007 Oct;1(4): 236-9
168. Canakcı V, Yıldırım A, Canakcı CF, Eltas A, Cicek Y, Canakcı H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol*, 2007; 78(8): 1602-11.
169. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*. 2010 Mar; 55(1): 70-8.
170. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000, 2007; 43: 160-232.
171. Enhoş Ş. Duran I, Erdem S, Buyukbas S. Relationship between iron-deficiency anemia and periodontal status in female patients. *J Periodontol*. 2009 Nov; 80(11): 1750-5.
172. Kaufman, E. & Lamster, I. B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 453–65.
173. Kim SC, Kim OS, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci*. 2010 Aug;40(4): 164-71.

174. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci*, 2003; 105: 167–72.
175. Öztürk LK, Furuncuoğlu H, Atala MH, Uluköylü O, Akyüz S, Yarat A. Association between dental-oral health in young adults and salivary glutathione, lipid peroxidation and sialic acid levels and carbonic anhydrase activity. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Nov; 41(11): 956-9.
176. Cakmak A, Soker M, Koc A, Aksoy NJ *Clin Lab Anal*. Prolidase activity and oxidative status in patients with thalassemia major, 2010; 24(1): 6-11.
177. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clin Biochem*. 2007; 40(5-6): 287-91.
178. Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska ME. Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit* 2000; 6(5): 875-81.
179. Naithani R, Chandra J, Bhattacharjee J, Verma P, Narayan S. . Peroxidative stress and antioxidant enzymes in children with beta-thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jun; 46(7):780-5.
180. Tsalikis LE, Kaklamanos EG, Kavadia-Tsatala S, Chasapopoulou E, Pidonia-Manika I: Association of gingival crevicular fluid and serum intracytoplasmic enzyme levels in periodontally healthy homozygous (major) b-thalassemia patients. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 356–63.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Antalya'nın Kaş ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Aydın'da tamamladım. 2005 yılında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinden mezun oldum. 2006 yılı eylül ayında D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu doktora sınavını kazanarak doktora programına başladım. Halen D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evliyim.

Email: ahmetgunay@dicle.edu.tr