



T.C.

**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AİLESEL AKDENİZ ATEŞ'Lİ VE PERİODONTAL HASTALIKLI
BİREYLERDE SALYA TOTAL OKSİDAN VE ANTiOKSİDAN
KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Arş. Gör. Dt. Gözde DİNÇ
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 4683-DU1-16 proje numarası ile
desteklenmiştir**

ISPARTA-2016

KABUL ve ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Gözde DİNÇ

Uzmanlık tez savunma tarihi: 24.10.2016

Tez adı: Ailesel Akdeniz Ateş'li ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salya Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Tez danışmanı: Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Üye: Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Üye: Prof. Dr. Meral GÜNHAN

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukardaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

BEYAN

“Ailesel Akdeniz Ateş’ li ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salya Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi” adlı bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Gözde DİNÇ

İmza

Danışman

Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, akademik anlamda tecrübelerini paylaşarak ve güvenini eksik etmeyerek benim için çok önemli fırsatlar sunan, evladiymışçasına her konuda desteğini hissettiğim ve hissedeceğim, samimiyeti, zerafeti ve akademik vizyonu ile de öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum sayın hocam Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU' na,

Eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini paylaşmaktan sakınmayan bölümümüz anabilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU' na,

Akademik anlamdaki paylaşımları ve gülyüzlü tavırları ile desteklerini her zaman hissettiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY ve Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ' a,

Tezin her aşamasında değerli görüş ve yardımlarıyla yanımızda olan sayın Uzm. Dr. Atalay DOĞRU ve Yrd. Doç. Dr. Özkan BAĞCI' ya,

İstatistiksel analizlerdeki yardımları için sayın Prof. Dr. Hikmet ORHAN' a,

4683-DU1-16 proje numaralı tez çalışmama maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne,

Sabır, sevgi ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili Dr. Dt. Gülin YILMAZ GÖZLÜKLÜ, Dr. Dt. Gizem TORUMTAY, Dr. Dt. Umut YİĞİT, ve Dr. Dt. Memduha TÖZÜM BULUT' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dt. Bilge ÇALIŞKAN KARCI, Dt. Elif TEKE, Dt. Mehmet Artuğ ÖNAL, Dt. Mustafa KAHRAMAN, Dt. Kübra KARAKOÇ GÜVENÇ ve Dt. Gökhan CENGİZ' e,

Süleyman Demirel Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı çalışanları Özge ORHAN ve Sibel ÇEVİK' e,

Yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman unutmayacağım her konuda yanlarında olabilmeyi umduğum Dt. Ayşe Rabia IŞIK ve Dt. Aykut TAN' a,

Eğitimim süresince çok güzel anılar paylaştığım canım arkadaşım Dt. Ceren GÖKÇE' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman desteğini hissettiğim hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan sevgili dostum Dr. Dt. Başak TEMELLİ' ye,

Sevgi ve anlayışlı yaklaşımları ile her zaman yanımda olan DİNÇ ailesine,

Hiçbir zaman borcumu ödeyemeyeceğim her konuda yanımda olan ve beni destekleyen idolüm canım anneme, kahramanım canım babama, ve canımın yarısı biricik kardeşime,

Yol arkadaşım, varlığı ile her konuda en büyük desteğim eşim Volkan DİNÇ' e

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

GÖZDE DİNÇ

Isparta, 2016

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
ÖNSÖZ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xivv
1. GİRİŞ	i
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)	3
2.1.1. Tarihçesi.	3
2.1.2. Hastalığın Etnik Kökeni Ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Genetik.	4
2.1.4. Patogenezi.	6
2.1.5. Klinik Bulguları.	10
2.1.6. Tanısı.....	12
2.1.7. Tedavisi	16
2.2. Periodontal Hastalık	16
2.2.1. Periodontal Hastalık Sınıflandırması	17
2.2.2. Periodontal Sağlık, Gingivitis,Kronk Periodontitis	18
2.2.2.1. Periodontal Sağlık.	18
2.2.2.2.Gingivitis	18
2.2.2.3. Kronik Periodontitis.....	19
2.2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi.	20
2.2.4. Periodontal Hastalıkta Genetiğin Rolü.....	22
2.3. Oksidan Ve Antioksidan Sistemler.	23
2.3.1. Oksidan Sistemler	23

2.3.1.1. Serbest Radikaller Tanımı Ve Oluşumu	23
2.3.1.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)' nin Üretilmesi Ve Şekillenmesi ...	24
2.3.1.3.ROT ve DNA Üzerine Etkileri	26
2.3.1.4.ROT ve Hücre Membranlarının Lipid Peroksidasyonu.....	27
2.3.2. Antioksidan Sistemler.....	27
2.3.3.Oksidatif Stres, Total Oksidan Seviye (TOS) Total Antioksidan Seviye (TAS) Oksidatif Stres İndeksi.....	29
2.4. Salya.....	29
2.5.AAA ve Oksidatif Stres İlişkisi.....	30
2.6. Periodontal Hastalık Ve Oksidatif Stres İlişkisi.....	30
2.7. AAA Ve Periodontal Hastalıkta Oksidatif Stres.....	31
2.8. Amaç.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Dizaynı, Test Ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	34
3.2. Salya Örneklerinin Hazırlanması	35
3.3. Plak İndeksi (Pİ)	35
3.4. Gingival İndeks (Gİ).....	35
3.5. Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK(%))	36
3.6. Periodontal Cep Derinliği (CD)	36
3.7. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	36
3.8. Klinik Periodontal Kayıtlar.....	37
3.9.Biyokimyasal İncelemeler.....	37
3.9.1. TOS Belirlenmesi.....	37
3.9.2. TAS Belirlenmesi.....	38
3.9.3. MDA Seviyelerinin Belirlenmesi.....	38
3.9.4. 8OHdG Seviyelerinin Belirlenmesi.....	39
3.10. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. ÖZET VE ABSTRACT	63
8.KAYNAKLAR	67

9.ÖZGEÇMİŞ.....	84
10.EKLER.....	85



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

8OHdG	: 8-hydroxydeoxyguanozin
AA	:Amiloid ilişkili protein
AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
AL	: Amiloid benzeri protein
ALT	: Alanin transaminaz
ASC	: Apoptozis nokta benzeri protein
AST	: Aspartat transaminaz
BPT	: Başlangıç periodontal tedavi
CARD	: Caspase recruitment domain
CC	: Coiled-coil
CD	: Cep derinliği
CINCA	: Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artiküler Sendrom
CPITN	: Community Periodontal Index of Treatment Needs
CRP	: C-reaktif protein
DD	: Death domain
DED	: Death effector domain
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FCU	: Ailesel Soğuk Ürtikeri
FMF	: Familial Mediterranean Fever
GI	: Gingival indeks
GSPx	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSSG	: Okside glutatyon

H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HbA1c	: Glikolize hemogloblin
HIDS	: Hiperimmünglobülin D Sendromu
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HNE	: 4-Hidroksi 2-Nonenal
HO	: Hidroksil radikali
HSP	: Hönoch Schönlein Purpurası
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmünoglobulin
KAK	: Klinik ataçman kaybı
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
LPO	:Lipid peroksidasyonu
LPS	: Lipopolisakkarit
MDA	: Malondialdehit
MEFV	: Mediterranean Fever Gene
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MS	: Mine sement sınırı
MWS	: Muckle-Wells Sendromu
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Redükte nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
O₂⁻	: Süperoksit radikali
O₂↑↓	: Tekil oksijen
O₂•—	: Süperoksit anyon radikali
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PFAPA	: Periyodik Ateş Adenopati Faranjit Aftöz Sendromu
PGE₂	: Prostaglandin E₂
PI	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonüleer lökosit
PYD	: Pirin parçası
ROT	: Reaktif oksijen türleri

SAA	: Serum amiloid A
s-ICAM-1	: Solubl adhezyon molekülü-1
SK (%)	: Sondlamada kanama yüzdesi
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TOS	: Total oksidan seviye
TRAPS	: Periyodik Ateş Sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. AAA' ne ait klinik bulgular

Tablo 2. Tell-Hashomer Kriterleri

Tablo 3. Livneh ve Ark., Tarafından Önerilen AAA Tanı Kriterleri

Tablo 4. AAA Hastalık Ağırlık Skorlaması

Tablo 5. Periodontal Hastalık Sınıflandırması (Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP)-1999)

Tablo 6. Grupların cinsiyet, periodontal durum ve toplam birey sayıları

Tablo 7. Gruplara Ait Bölgesel Yerleşim, Eğitim Durumu ve Fırçalama Sıklığına İlişkin Veriler

Tablo 8. Klinik Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Test Gruplarının Klinik Semptomları ve Atak Sayıları

Tablo 9. Gruplara ait Klinik Periodontal Parametreler

Tablo 10. Gruplara Arası Klinik Periodontal Parametre Verilerinin Karşılaştırılması
($p < 0.005$)

Tablo 11. Test Ve Kontrol Gruplarının Klinik Periodontal Parametre Verileri
Karşılaştırılması

Tablo 12. Gruplara Ait Oksidatif Stres Parametreleri

Tablo 13. Gruplar Arası Salya Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması
($p < 0.005$)

Tablo 14. AAA Ve Kontrol Gruplarının Periodontal Tanılarına Göre Klinik
Periodontal Ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri

Tablo 15. Periodontal Tanılarına Göre AAA ve Kontrol Grubu Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri

Tablo 16. AAA' li Grupta Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 17. AAA' li Grupta Salya Oksidatif Stres Parametlelerinin Korelasyonları

Tablo 18. Sistemik Sağlıklı Grupta Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 19. Sistemik Sağlıklı Grupta Oksidatif Stres Parametlerinin Korelasyonları

Tablo 20. AAA-Amlioidozis' li Grupta Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Tablo 21. AAA-Amlioidozis' li Grupta Oksidatif Stres Parametlerinin Korelasyonları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MEFV geni ve mutasyonları

Şekil 2. Pirin proteini

Şekil 3. Pirin ve ASC proteini etkileşimi

Şekil 4. Pirin ve kaspaz-1 etkileşimi

Şekil 5. ROT' nin protein lipid ve DNA hasarı sonucu oluşan ürünler

Şekil 6. Antioksidan savunma sistem belirteçleri

1. GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan karın, göğüs veya eklem ağrılarının eşlik ettiği ateş nöbetleri ile karakterize, genetik mutasyonu ilk tanımlanmış romatizmal ve otoinflamatuvar bir hastalıktır. Genin kodladığı proteinin bir biçimde antiinflamatuvar etkiyi arttırıcı ya da inflamasyonu baskılayıcı özelliği bulunmaktadır. Akdeniz ülkeleri arasında Türkiye’ de artmış prevalansı dikkat çekicidir (1:1075). AAA hastalarının özellikle atak dönemlerinde inflamatuvar belirteçlerinde artış görülürken, dokularda amiloid ilişkili protein birikimi ile ortaya çıkan sekonder amiloidozis AAA’ nin en önemli komplikasyonudur.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olarak görülen periodontal hastalık; epigenetik karakterleri de içeren multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinde ortak risk faktörleri göz önünde bulundurularak, bu ilişkinin ortak inflamatuvar mekanizmalarını aydınlatmaya odaklanmıştır. Birçok olası mekanizma ile lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörler kan sirkülasyonu yoluyla dolaşıma karışmaktadır. Bu durum konak hücrelerinin inflamatuvar cevap oluşturması ile uyarılmakta, böylece reaktif oksijen türleri (ROT)’ nin üretimi artmaktadır. ROT ile antioksidan seviyeler arasındaki dengesizlik sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres; günümüzde ateroskleroz ve periodontal hastalık da dahil olmak üzere pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli bir role sahiptir.

AAA hastalarının oksidatif durumları hakkında çelişkili görüşler bulunmakla birlikte, bu konu ile ilişkili çalışma sayısı çok azdır. Ülkemizin coğrafik konumu da dikkate alınarak, AAA ve periodontal hastalık patogenezindeki ortak mekanizmaların oksidatif stres yönüyle aydınlatılması çalışma hipotezimizi oluşturmaktadır. Dolayısıyla amacımız, periodontal hastalık ve AAA ilişkisinde klinik periodontal parametreler ve salya total antioksidan ve oksidan seviyeler ile, 8-hydroxydeoxyguanozin ve malondialdehit düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız, Isparta merkez olmak üzere Türkiye' nin Batı Akdeniz Bölgesi' nde AAA ve AAA ile ilişkili amiloidozise yönelik klinik verileri yansıtmaktadır. AAA ve periodontal hastalık ilişkisinde salya oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi yönüyle de ilk çalışma olması yanı sıra, bu ilişkide inflamatuvar mekanizmaların oksidatif stres yönüyle anlaşılması açısından da yeni bir adım olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

Ailesel Akdeniz ateşi, ‘familial Mediterranean fever’, ‘recurrent polyserositis’, ‘recurrent herediter polyserositis’, ‘maladie periodique’ adlarıyla anılan ve temel niteliği, periton, sinoviyum ve plevranın 12-96 saat süren, kendi kendine iyileşen akut inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. Ateş çoğu kez ataklara eşlik eder, bazen de hastalığın tek belirtisi olarak ortaya çıkar. Ataklar belirsiz aralıklarla tekrarlar ve hastalık yaşam boyu sürer [1, 2].

2.1.1. Tarihçesi

Hastalık ilk kez Janeway ve Mosenthal tarafından tekrarlayan karın ağrısı ve kusma ile karakterize ‘genel olmayan sendrom’ olarak tanımlanmıştır [3]. 1930’ lu yıllarda hastalık tanımlanmaya çalışılmış, kesin bir klinik tablo tanımlanması 1945 yılında Siegal tarafından yapılmıştır [4]. Ateşli, akut abdominal ve göğüs ağrılı 11 hasta bildiren Siegal, peritoneal ve plevral inflamasyona sekonder gelişen karın ve göğüs ağrılarını içeren bu tabloyu ‘benign paroksizmal peritonitis’ olarak adlandırmıştır [4]. Siegal’ ın yayınından bir yıl sonra Dr. Abrevaya Marmaralı söz konusu yazıya atıf yaparak ‘Garip Bir Karın Sendromu’ başlığı ile İstanbul’ da izlediği AAA hastasını Tıp Cemiyeti Mecmuası’ nda yayınlamıştır [5]. 1948’ de birbirinden farklı klinik özellikleri içeren ‘benign paroksizmal peritonitis’ olarak adlandırılan hastalar için ‘periyodik hastalık’ terimi kullanılmıştır. 1951’ de hastalığın ailevi özelliğine dikkat çekilmiş, hastalık ‘ailevi periyodik hastalık’ olarak anılmaya başlamıştır. Aynı yıllarda hastalığın amiloidozisle ilişkisi de gösterilmiştir [6, 7].

1958’ de hastalığın Akdeniz kökenli kişileri tuttuğu saptanarak ‘ailesel Akdeniz ateşi’ adı ortaya atılmıştır. Günümüzde bu isim sık olarak kullanılmakla birlikte, hastalığın periyodik ve serozal niteliklerini tanımlayamadığı için dünyada bu isim ile kabul edilmemekte ve daha önce bahsedilen diğer isimler de halen literatürde yer almaktadır [8].

2.1.2. Hastalığın Etnik Kökeni Ve Epidemiyolojisi

Hastalık en sık Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplarda görülürken, sıklık bu etnik grupların alt gruplarına göre de farklılık gösterebilmektedir. 15. yüzyılda İspanya'dan Doğu Akdeniz'e göç etmiş olan 'sefardik' adıyla anılan Yahudiler hastalığın en sık rastlandığı gruptur. 'Iraki' olarak isimlendirilen Babil kökenli Yahudiler ikinci sırayı almakta, buna karşın Avrupa, Avusturya, Güney Afrika kökenli Yahudileri kapsayan 'askenazi' lerde hastalık seyrek görülmektedir [9]. Arap' larda her ne kadar diğer bölgelerden de bildirilmişse de özellikle Fas, Tunus, Cezayir, Lübnan, Filistin, Libya, Mısır, Suriye ve Irak' taki ailelerde sık bildirilmektedir. Hastalığın özellikle açık tenli Arapları etkilediği görülmüştür. Türkler ve Ermeniler için alt gruplar söz konusu edilmemiştir [10].

Prevalansı en yüksek olan periyodik ateş sendromu olup, tüm dünyada 10.000'den fazla AAA hastası olduğu bilinmektedir [10, 11]. Sıklığı, Sefardik Yahudi' lerde 1/250-1000, Askenezi Yahudi' lerinde 1/73.000, Arap' larda 1/2660, Ermeni' lerde 1/500, Türk' lerde ise 1/1075' dir. Türk' lerde ortalama taşıyıcılık oranı 1/5 olarak belirlenmiştir. Özellikle Akdeniz kökenli kişilerde daha sık görülmektedir. [9, 12, 13].

Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık (E/K: 1,5–2/1) olduğu belirtilse de [9] Türk AAA çalışma grubu tarafından her iki cinste de benzer oranlarda gösterilmiştir (E/K:1,2/1) [12]. Yine ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise E/K:1,8/1 oranında bulunmuştur [14]. Hastaların %50-60' ı 10 yaşından küçük iken, %60-90' ı 20 yaşından küçüktür. Vakaların %5-10' unda hastalık başlama yaşı 20' nin üzerindedir. Hastaların yaklaşık %90' ı ilk atak deneyimlerini 20 yaşından önce geçirmektedir. Hastalığın 40 yaşından sonra başlaması nadirdir. Başlangıç yaşı ne kadar erken ise hastalığın o derecede şiddetli olduğu belirtilmektedir [12, 14]. Olguların %30–50' sinde aile öyküsü vardır. Hastalık birbirini izleyen jenerasyonlardan çok aynı jenerasyonun birkaç bireyinde ortaya çıkar [15, 16].

2.1.3. Genetik

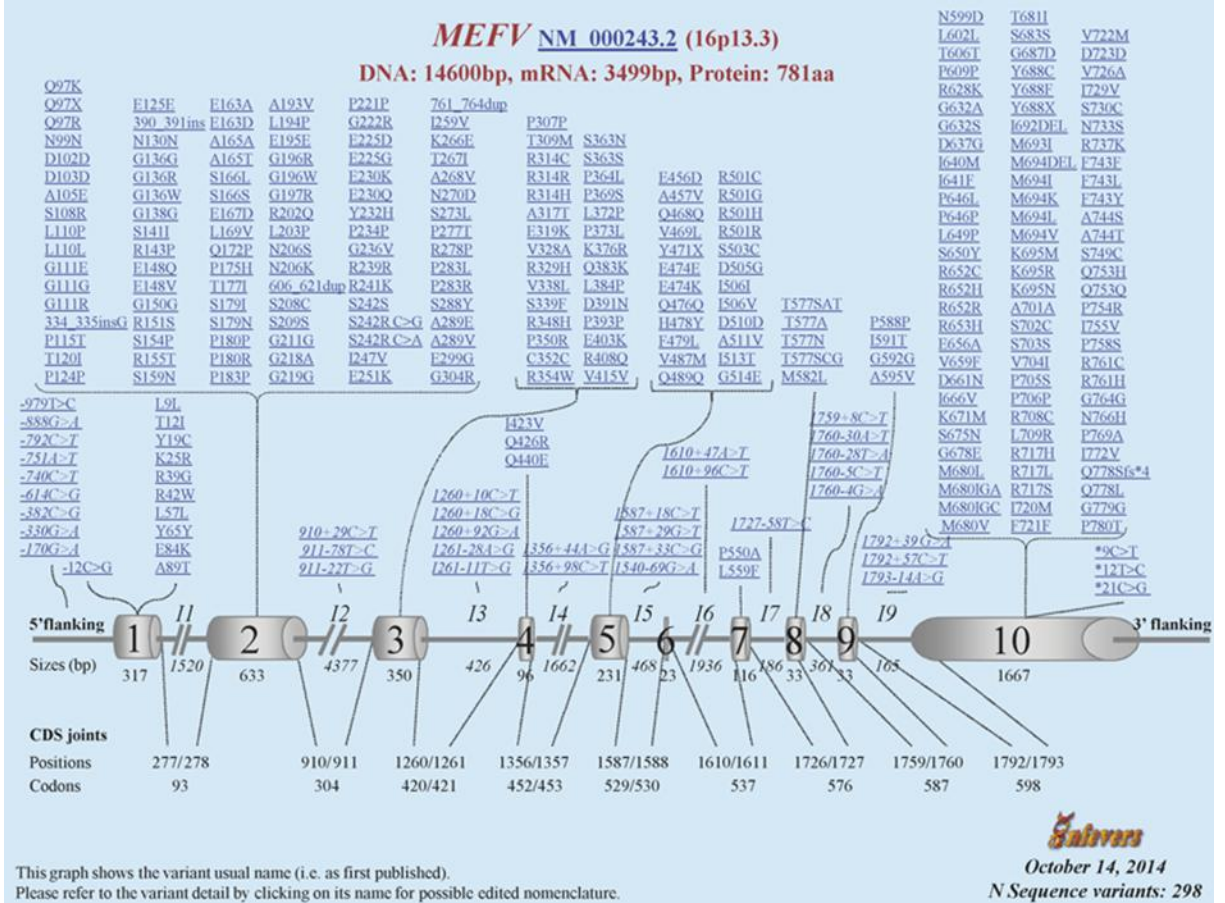
Uluslararası AAA Konsorsiyumu ve Fransız AAA Konsorsiyumu tarafından 1997 yılında AAA' dan sorumlu genin, birbirinden bağımsız olarak 16. kromozomun kısa kolunda klonlandığı ve AAA taşıyan kromozomlarda 4 nokta mutasyonu belirtilmiştir [16, 17]. AAA gelişiminden sorumlu tutulan bu gen MEditerranean FeVer (*MEFV*) geni olarak

adlandırılmaktadır. Ürünü olan proteine Uluslararası Konsorsiyum, ateş (pyrexia) patogenezindeki rolü nedeniyle ‘pyrin (pirin)’, Fransız Konsorsiyum’ u ise ‘marenostrin’ (Mare Nostrum, Akdeniz için ‘Bizim Deniz’) adını vermiştir [16, 17]. Pirin-marenostrin geni (*MEFV* geni) 10 kb uzunluğunda olup, 10 ekzondan oluşmuştur ve 781 aminoasitli pirin proteinini kodlamaktadır.

Pirin proteini başlıca nötrofiller, eozinofiller, monositler, deriden türev alan fibroblastlar ve dentritik hücrelerde, özellikle sinoviyum ve peritonda salınmakta ve hücre iskeletinde aktin ve mikrotübüller ile beraber yer almaktadır [18, 19]. N- terminal ucunda yaklaşık 92 aminoasitlik pirin domaini (PYD), C-terminal ucunda B30.2 / rfp / SPYD domaini ve bu iki domain arasına sıkışmış B-box ve CC (coiled-coil) segmentleri olmak üzere dört farklı domain içerir [20]. Pirin proteininin proinflamatuvar bir geni baskıladığı [21] veya antiinflamatuvar bir proteinin transkripsiyonel düzenini bozarak inflamasyonun baskılandığı ileri sürülmektedir [22]. Bu proteinin inflamatuvar yanıtı lökositlerin hücre iskeletinin organizasyonu düzeyinde etkilediği öne sürülmektedir [19]. Kısacası pirin-marenostrin proteininin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir. Defektif pirin proteini, lökositlerin serozal bölgelere göçünü artırarak uzamış inflamatuvar stimulus ve uygunsuz yanıtla inflamatuvar olaylara katılmaktadır [21]. *MEFV* genindeki herhangi bir mutasyon pirin proteininin antiinflamatuvar görevini engellemekte, sonuçta hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır [23]. Bu proteinin inflamasyonu baskılamadaki rolü araştırılırken pirinin apoptozisi uyardığına dair bulgular da saptanmıştır. PYD özellikle apoptoziste görev alan ‘death domain’ (DD), ‘death effector domain’ (DED) ve ‘caspase recruitment domain’ (CARD) bölümlerine benzemektedir. AAA ile ilgili mutasyonların çoğu B30.2 bölümünü etkilemektedir. Pirin parçası ‘apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain’ (ASC, apoptozis nokta benzeri protein) ile etkileşim halindedir. Pirin parçası ASC proteinin PYD bölümüne bağlanır. Böylece apoptozis tetiklenir ve nükleer faktör-kappa B aktive olur. Apoptozis proteinlerinden kaspaz 1 ve 5’ in ve aktive olması inflamasyonun en önemli sitokinlerinden olan interlökin (IL) –1 β ’ nın aktivasyonunu ve böylece apoptozis yolunun aktif hale gelmesini sağlar. Sonuç olarak AAA’ nde pirin proteinin ASC ile ilişkisi bozulur, apoptozis olamaz ve inflamasyon baskılanamaz [24].

Fransız AAA Konsorsiyumu kendi çalışma gruplarında taşıyıcı kromozomların %85’ inde hastalıkla ilgili 4 mutasyonu göstermiştir (M694V, M680I,

M694I, V726A) [17]. Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada en sık M694V (%51.4) mutasyonu saptanmış olup M680I ve V726A mutasyonu sıklığı sırasıyla %14.4 ve %8.6 olarak bildirilmiştir [12]. M694V mutasyonu Doğu Akdeniz’ den ilk olarak İspanya ve oradan Sefardik Yahudi’ lerinin göçü ile kuzey Afrika’ ya yayılmıştır [25]. Bu mutasyon Türkiye, Irak ve Ermenistan’ a uzanır. V726A mutasyonu Askenazi Yahudi’ leri ile yine bu ülkelere ve Doğu Avrupa’ ya yayılmıştır [26, 27].



Şekil 1: MEFV geni ve mutasyonları (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/inflamasyonevers/>)

2.1.4. Patogenezi

1997 yılında hastalıktan sorumlu genin varlığı gösterilene kadar hastalığın moleküler ve biyokimyasal kökeni ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüş, infeksiyöz ajanlar, psikosomatik ve doğumsal metabolik hastalıklar, C5a inhibitör eksikliği, lipokortin yetersizliği, katekolamin ve lipid metabolizması bozukluğu, gibi pek çok durum ile hastalık açıklanmaya çalışılmıştır [28] 1970’ li yıllarda hastalığın patogenezi ile ilişkili immünolojik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır [29]. AAA’ nde temel olay vücudun seröz

zarları olan sinoviya, periton ve plevranın inflamasyonudur. AAA patogenezi açıklanmaya yönelik bir çok hipotez öne sürülmüş olmasına rağmen altta yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamakta ve immünolojik olaylarının rol oynadığı düşünülmektedir. Bu inflamasyondan büyük oranda polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin artmış kemotaktik aktivitesi ve bu bölgelere aşırı makrofaj göçü sorumludur [26].

Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofil artışının gözlenmesi üzerine nötrofil fonksiyonları ile ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda AAA'nde nötrofil yapılarının normal olduğu, ancak AAA olmayan hastaların nötrofilleri ile karşılaştırıldıklarında bazı fonksiyonel farklılıkları olduğu gösterilmiştir [30, 31]. Asemptomatik AAA hastalarının nötrofillerinin ısı veya hipotonik uyarılar karşısında, normalden fazla lizozim salgıladığı gösterilmiştir [32]. AAA'li hastalarda nötrofil fonksiyonlarının normal bulunmasının yanı sıra nötrofillerden açığa çıkan lizozimlerde artış kemotaksis değişiklikleri, lipooksijenaz ürünlerinde artış ve C5a inhibitör eksikliği saptanmıştır [32]. Bugün için bu patolojik değişiklikleri açıklayacak en önemli hipotez, atakların inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki bir bozukluktan kaynaklandığıdır. Normalde peritoneal ve sinoviyal sıvılar komplemanın C5a fragmanının kemotaktik aktivitesini engelleyen inhibitör bir protein taşırlar. C5a önemli bir inflamatuvar mediyatör olup, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik etkiye sahiptir [15]. C5a inhibitör protein ise hem C5a'yı hem de güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8'i inhibe eder. AAA hastalarının eklem ve periton sıvılarında C5a inhibitör proteinin yetersiz olduğu ve inflamasyonun bu nedenle ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür [15]. Serum IL-8 düzeylerindeki artış ile ilişkili kontrolsüz IL-8 salınımının da proinflamatuvar yanıtta rol oynayabileceği düşünülmüştür [33].

1984 yılında Matzner ve ark., [34] AAA'li hastaların eklem ve peritoneal sıvılarında C5a inhibitör eksikliğinin tipik serozal atakların gelişiminde önemli rolü olabileceğini bildirmişlerdir. Daha sonra çok kuvvetli bir lökosit kemotaksis uyarıcı faktör olan C5a ilişkili inhibitör eksikliğinin serozal zarlardaki inflamasyondan sorumlu olduğunu, 'pyrin' ya da 'marenostin' isimli proteinlerin, subklinik bir hasarda dahi salınan C5a kemotaktik faktör inaktivasyonunda yetersiz kalarak, AAA'nin akut ataklarına sebep olduğunu rapor etmişlerdir [35].

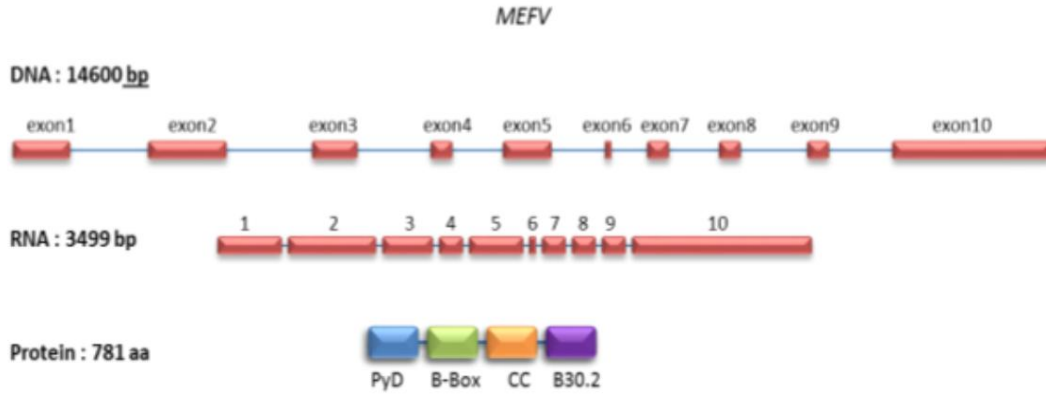
AAA atak döneminde C4 ve C5 ilişkili kompleman sisteminin etkilenmediği ancak C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının

arttığı belirtilirken [36], artmış serum IL-2, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) seviyelerinin [27] AAA' nin akut faz yanıtının sorumlusu olduğuna da dikkat çekilmiştir [37]. Ataksız dönemlerde de AAA hastalarında ve asemptomatik AAA taşıyıcılarında kontrol grubuna göre artmış serum CRP seviyeleri rapor edilmektedir [38, 39]. AAA' nde atak sırasında artmış akut faz reaktanlarının buz dağının sadece görünen kısmı olduğu, atak olmayan dönemde bile subklinik inflamasyonun devam ettiği düşünülmektedir [40]. Dolayısıyla proinflamatuvar sitokin ve akut faz cevabındaki değişikliklerin AAA patogenezinde esas neden olmaktan çok ikincil değişiklikler olduğu da kabul edilmektedir [41].

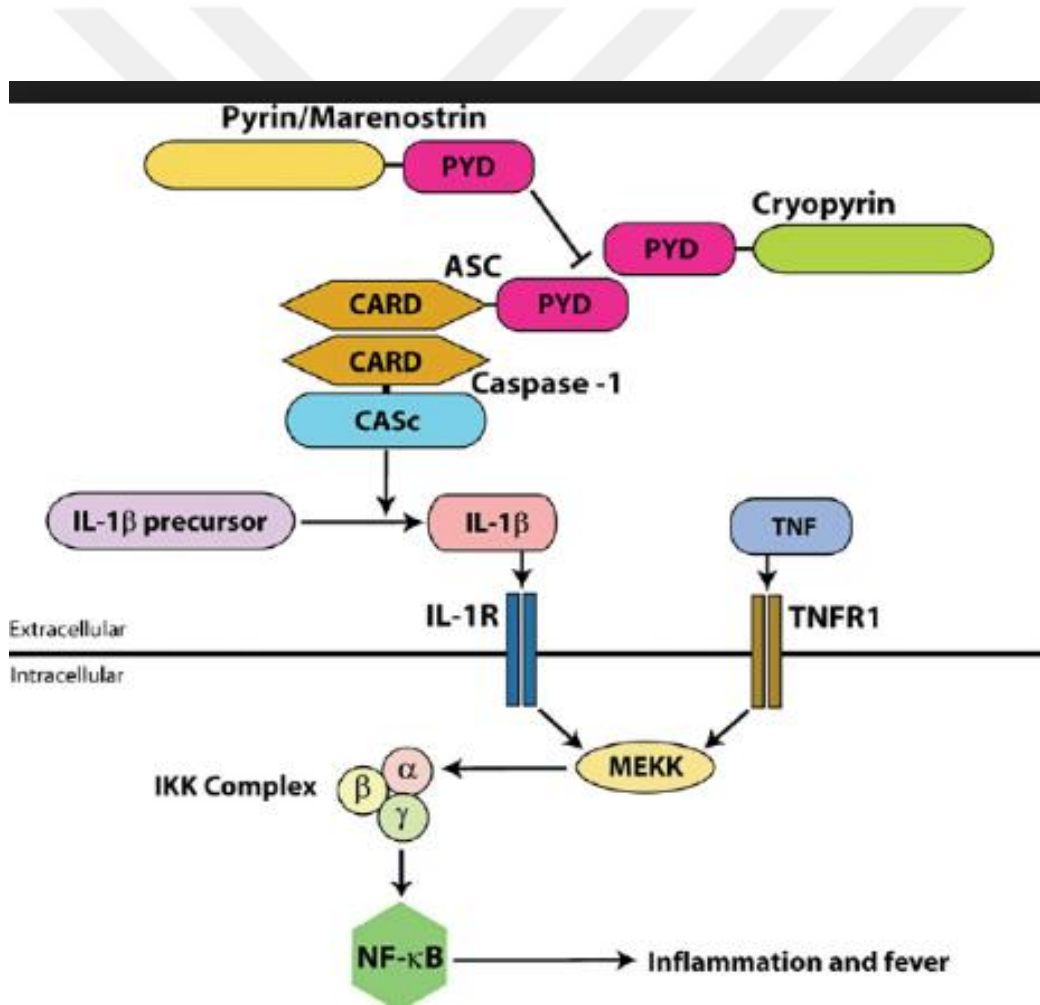
TNF- α ' nın hem hipotalamustaki ateş merkezini uyararak, hem de IL-1 yapımını arttırarak vücut ısısını yükselttiği, nötrofilleri aktive ettiği ve endotel hücre yüzeyinde adhezyon molekül ekspresyonunu indükleyerek, endotel hücrelerine lökosit adhezyonunu arttırdığı gösterilmiştir. TNF- α , IL-6 salınımını, akut faz yanıtlarını ve lökotrien oluşumunu da indüklerken, serum IL-1, IL-6 ve TNF- α ' nın atak sırasında ve ataklar arasında sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur [42].

Hastalıkta nötrofilden yoğun inflamasyon varlığına rağmen nötrofil yüzey adhezyon molekülleri alanında yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mege ve ark. [36] , siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDI)-1 β düzeyini AAA' li hastalarda normale göre çok düşük bulmuşlardır. Direskeneli ve ark. [33] ise AAA' li hastalarda hem ataklar sırasında hem de ataklar arası dönemde artmış inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak yüksek serum solubl intersellüler adhezyon molekülü (sICAM)-1 düzeyi bildirmişlerdir. AAA' nde artmış IL-8, sICAM-1 ve lökosit endotelial adhezyon molekülleri gösterilirken [33], bu iki adhezyon molekülü dışında inflamasyonda önemli rolü olduğu bilinen diğer kemotaktik adhezyon molekülleri konusunda henüz net bir bilgi bulunmamaktadır [43].

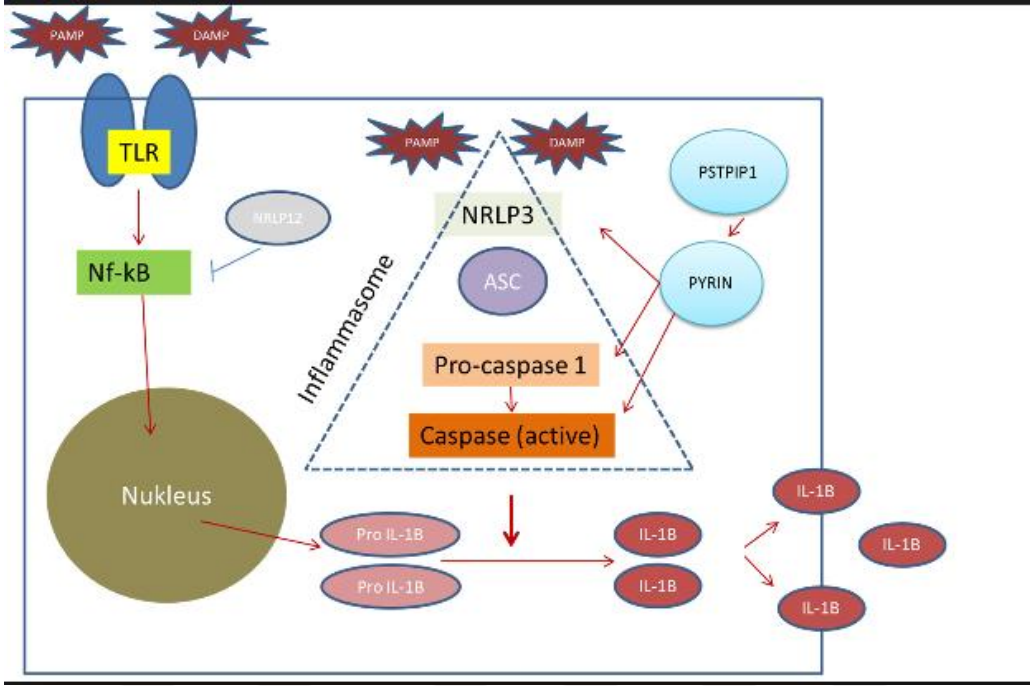
Sonuç olarak, AAA atakları ve ataklar arası dönem subklinik bir nötrofil aktivitesinden kaynaklanan, nötrofilden zengin serozal inflamasyonla seyretmekle birlikte, nötrofil fonksiyonlarında önemli bir bozukluk olmadığı görüşü de vardır. Bu durum AAA' li olgularda artmış kromozom kırıklarının bulunması ve AAA' li vaka plazmasının sağlıklı birey hücrelerinde kromozom hasarı yapabilmesi gözlemi ile, aktive olmuş nötrofillerden aşırı miktarda salınan oksijen radikallerine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır [41].



Şekil 2: Pirin proteini [18]



Şekil 3: Pirin ve ASC proteini etkileşimi [44]



Şekil 4: Pirin ve kaspaz-1 etkileşimi [45]

2.1.5. Klinik Bulguları

AAA' nde ataklar arası süre düzensiz olup, atakların önceden kestirilmesi zordur. Değişik ataklar farklı klinik tabloya hakim olabileceği gibi, bazı hastalarda her zaman aynı semptomlar klinik tabloyu oluşturabilir [27].

AAA' nin sıklıkla çocukluk veya adolesan dönemde başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları ile ortaya çıkan fenotip I ve başlıca nefropatinin eşlik ettiği AA amiloidozis tablosu ile kendini gösteren fenotip II olmak üzere iki farklı fenotipi vardır [27].

AAA' nde klinik etnisitiye göre değişiklik gösterebilmekle birlikte klinik bulgular sıklık sırasına göre ateş, karın ağrısı, plevral ve perikardiyal semptomlar, oral aftların da görülebildiği dermatolojik semptomlar, eklem ağrısı ve amiloidozisdir. Türk AAA çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada peritonit %93.7, ateş %92.5, artrit %47.4, plörit %31.2, miyalji %39.6 ve erizipel benzeri eritem %20.9 oranında saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı 18 yaştan küçük olan hastalarda artrit, artralji, miyalji, erizipel benzeri eritem gibi semptomlardan oluşan ataklar daha siktir [12]. Dermatolojik semptomlarda oral aftların da bulunması dikkat çekicidir [46].

AAA hastalarında görülen klinik bulgular aşağıdaki şekilde özetlenmiştir [47].

KRİTER	ÖZELLİKLERİ
Ateş	%92,5-100 Koltuk altı ölçümde 38–40°C 12–72 saat , ≥ 3 atak
Karın Ağrısı	%82-96 6–72 saat süren, ≥ 3 atak
Göğüs Ağrısı	%25–50 plörit , %2.4 perikardit 6–72 saat süren, ≥ 3 atak
Erizipel Benzeri Eritem	% 3-46 24-48 saat süren
Artrit	24-48 saat süren, ≥ 3 atak, mono-oligo-poliartrit

Tablo 1. AAA' ne ait klinik bulgular

Amiloidozis; her ne kadar nadir görülen bir klinik bulgu olarak bildirilse de AAA' nin aynı zamanda prognozunu belirleyici, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili en önemli komplikasyonudur. AAA ilişkili amiloidozis, amiloid ilişkili protein (AA)' nin çeşitli dokularda ekstraselüler akümüasyonu ile karakterizedir. Sistemik sekonder amiloidozis olarak da adlandırılan AA amiloidoziste, amiloid fiberlerin prekürsör proteini SAA' dır. [48-50]. Günümüzde amiloidozise neden olan genetik faktörler tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, *MEFV* geninin M694V homozigot mutasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür [51]. Amiloidozis AAA' nin farklı bir fenotipik özelliği olup etnisiteye bağlı

olmakta ve prevalansı %7-80 arasında değişmektedir. Sefardik Yahudi' ler ve Türk' ler, amiloidozis gelişimine Ermeni' ler ve Askendik Yahudi' lerinden daha fazla yatkındır [15]. Türk popülasyonunda AAA' ne bağlı amiloidozis oranı %12.9 - %40' tır [12, 52]. Saatçi ve ark., [53] bu oranın %2.9' a kadar indiğini belirtmişlerdir. Geç başlangıçlı AAA hastalarının amiloidozis için düşük riske sahip oldukları, ancak 40 yaşından sonra AAA başlangıcı olan Türk hastaların da bu riski taşıdıkları rapor edilmektedir. Bu durum, kolşisin tedavisine geç başlanması ve yetersiz dozda uygulanması ile de ilişkilendirilebilmektedir. AAA'nin klinik özelliklerini göstermeksizin AA tipi amiloidozis gelişen ve AAA aile hikayesi pozitif olan fenotip II prevalansı oldukça düşüktür (yaklaşık %0.3). Renal amiloidozis kendini proteinüri ile göstermekte ve tabloya eşlik eden proteinüri aksi ispatlanıncaya kadar amiloidozisle ilişkilendirilmektedir. Yeterli tedavi yapılmazsa yaklaşık 7 yıl içinde nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir [12, 14, 22].

2.1.6. Tanısı

Spesifik laboratuvar testlerinin bulunmadığı AAA hastalığında tanı klinik, aile öyküsü, kolşisine yanıt ve diğer herediter periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konulmaktadır. Akut ataklar sırasında artmış lökosit, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, SAA ve fibrinojenin 3-7 gün içerisinde azalması ile ortaya çıkan laboratuvar sonuçları ve şiddetli bir atak sonrasında spontan ve tam iyileşme tanıda önemlidir [14, 54].

Konu ile ilgilenen araştırmacılar klinikte kullanılabilecek yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, kolay uygulanabilecek AAA tanı kriterleri belirlemişlerdir. AAA için ilk tanı kriterleri 1967' de Sohar ve ark. tarafından tanımlanmıştır [8]. Sonrasında Livneh ve ark. [55] tarafından önerilen kriterler geliştirilmiştir. Tell-Hashomer kriterleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Yalçınkaya ve Özen' in [56] AAA' nde yeni tanı kriterlerinin gözden geçirilmesine ilişkin çalışması son dönemdeki en önemli tanısal çalışmadır. Bu çalışma Tell Hashomer kriterlerinin çocuklarda tanısal yaklaşımda eksiklikleri nedeniyle yapılmış olup, hastaların klinik tanı almasını kolaylaştırmıştır. Fransız AAA çalışma grubu Yalçınkaya ve ark.' nın, önerdiği 2 kriter değil 3 kriter esas alındığında spesifitenin attığını göstermiştir. Yeni tanı kriterlerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 3' te gösterilmiştir. Klinikte tanıda en sık kullanılan Tell-Hashomer ve Livneh (Tablo 2) (Sheba Medical Center) kriterleridir [57]. *MEFV* geni mutasyonu, şüphelenilen hastalarda tanının desteklenmesi için kullanılır. Mutasyonların gösterilmesi

AAA tanısını göstermez. Bugüne kadar AAA ile ilişkili olarak tanımlanan 184 mutasyonun hepsini tarayarak tanı koyma olanağı bulunmamaktadır. Yalnızca en sık görülen mutasyonlar laboratuvarlar tarafından incelenebilmektedir. AAA tanısı için klinik semptomların olması gerekir. Bununla birlikte kolşisin tedavisine cevap veren bazı AAA hastalarında *MEFV* gen mutasyonları gösterilememiştir [14].

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği ateşli epizodlar	Tekrarlayan ateşli ataklar
Yatkınlaştırıcı bir hastalık olmaksızın, AA tipi amiloidozis varlığı	Erizipel benzeri eritem
Devamlı kolşisin tedavisine anlamlı yanıt	Birinci derece akrabalarda AAA olması
Kesin tanı: 2 major veya 1 major 2 minör kriter - Muhtemel tanı: 1 major ve 1 minör kriter	

Tablo 2. Tell-Hashomer Kriterleri [55]

Livneh ve arkadaşlarının tanı için yapmış olduğu kriterlerin spesifitesi %99, sensitivitesi %95 olarak bildirilmiştir [57] .

Majör Kriterler	Minör Kriterler	İnkomplet Ataklar	Destek Kriterleri
Yaygın peritonit	İnkomplet göğüs atakları	Vücut ısısının < 38°C	Uygun etnik gruptan olmak
Plörit (tek taraflı) veya perikardit	İnkomplet artrit atakları	Sürenin daha uzun veya kısa olması (6 sa-1 hf)	Şikayetler başladığında 20 yaşından küçük olmak
Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği)	Egzersizle ortaya çıkan bacak ağrısı	Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması	Atakların yatak istirahati gerektirecek kadar ağır olması
Yalnızca ateş (rektal ısının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması)	Kolşisine iyi yanıt	Lokalize abdominal ataklar	Atakların kendiliğinden geçmesi
İnkomplet abdominal ataklar		Spesifik eklemlerin dışındaki eklem tutulumu	Ataklar arasının semptomsuz olması
Tipik Ataklar 3'den fazla aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$)			Geçici inflamatuvar cevabın, lökositoz, eritrosit sed. hızı, SAA ve/veya fibrinojenden bir veya birkaçı ile gösterilmesi
			Ailesinde AAA bulunması
			Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri
			Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi
			Akraba evliliği
Kesin tanı için 1 major kriter veya; en az iki minör kriter veya; 1 minör 5 destekleyici kriter veya; 1 minör ve destekleyici kriterlerden ilk 5 tanesinin 4'ü gerekmektedir			

Tablo 3. Livneh ve Ark., Tarafından Önerilen AAA Tanı Kriterleri

AAA hastalarında hastalığın ağırlığını belirleyebilmek amacıyla aşağıdaki kriterler ve puanlama sistemi geliştirilmiştir [58].

Başlangıç Yaşı	Atak Sıklığı	Atakları Kontrol Eden Kolşisin Dozu	Eklem Tutulumu	Erizipel Benzeri Eritem	Amiloidozis
5 yaş altı: 3 puan	Ayda ikiden fazla atak: 3 puan	Yanıt yok: 4 puan	Uzamış artrit: 3 puan	Erizipel benzeri eritem varsa: 2 puan	Varsa: 3 puan
5-10 yaş arası: 2 puan	Ayda 1-2 atak: 2 puan	2 mg/gün: 3 puan	Akut eklem tutulumu: 2 puan		Fenotip II şeklinde ortaya çıkarsa: 4 puan
10-20 yaş arası: 1 puan	Ayda bir ataktan az: 1 puan	1,5 mg/gün: 2 puan			
20 yaş üstü: 0 puan		1mg/gün: 1 puan			
Hafif hastalık:2-5 puan-Orta ağırlıkta hastalık: 6-10 puan -Ağır hastalık: 10 puan ve üstü.					

Tablo 4. AAA Hastalık Ağırlık Skorlaması

Ayırıcı tanıda AAA haricindeki herediter periyodik ateş sendromları düşünülmelidir. Bunlar arasında Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik Ateş Sendromu (TRAPS), Hiperimmünoglobülin D Sendromu (HIDS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Ailesel Soğuk Ürtikeri (FCU), Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz ve Artiküler Sendrom (CINCA) ve Periyodik Ateş Adenopati Faranjit Aftöz Sendromu (PFAPA) sayılabilir [59].

2.1.7. Tedavisi

AAA hastalarının tedavisinde amaç akut atakları ve komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Kolşisin başlıca tedavi seçeneğidir [60]. ‘Colchicum autumnale’ (çayır safranı, acı çiğdem) isimli bitkinin soğanından elde edilen kolşisin, milattan sonra 6. yüzyılda kullanılmaya başlanmış ve günümüze kadar AAA dışında da birçok hastalık tedavisi için kullanılmıştır. 1972’ den bu yana AAA tedavisinde en etkili ajan olarak kullanılmaktadır [61].

Atak sıklığı, şiddeti ve süresi ile renal amiloidozis gelişimini azaltmakla birlikte, AAA atağı sırasında alınan kolşisinin etkisiz olduğu belirtilmektedir. Kolşisin, hafif proteinürili amiloidozis hastalarında böbrek hastalığı insidansını azaltırken, nefrotik sendrom gelişmiş AAA hastalarında hastalık progresyonunu önleyebilmektedir [50].

Kolşisinin en sık rastlanan yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgili olup, daha nadir olarak da kemik iliği baskılanmasına ve nöromiyopatiye yol açabilmektedir. Kolşisin doz aşımında; dehidratasyon, şok, akut böbrek hasarı, alopesi, kemik iliği baskılanması, hepatosellüler yetmezlik, yaygın damar içi pıhtılaşması ve epileptik nöbetler görülebilmektedir [60].

Ateş, peritonit ve plevrit gibi hastalığın başlıca semptomlarında ve amiloidozis gelişimini önlemede etkili olan kolşisine cevap vermeyen olgularda kortikosteroidler, biyolojik olmayan ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, interferon alfa ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılabilir [60].

2.2. PERİODONTAL HASTALIK

Periodontitis dentisyonun destekleyici yapılarını etkileyen, konak savunma sistemi ve periodontopatojenler arasındaki kompleks ilişkinin başlaması ve yayılması ile karakterize multifaktöriyel geri dönüşümsüz inflamatuvar bir hastalıktır [62].

İnflamatuvar periodontal hastalığın tüm formları periodontal dokuların kaybıyla sonuçlanan kronik inflamasyonla ilişkili olup, tedavi edilmediğinde etkilenen dişlerin kaybına neden olabilen doku yıkımı meydana getirebilmektedir. Kronik inflamatuvar periodontal hastalıklar dünya genelinde insanlarda en fazla görülen kronik inflamasyonlardır [63]. Diş kaybına neden olan şiddetli periodontal hastalıklar orta yaşlı (35-44 yaş) yetişkinlerin %15- 20’ sinde bulunur (WHO, Nisan 2012).

2.2.1. Periodontal Hastalık Sınıflandırması

Günümüzdeki periodontal hastalık sınıflandırılması şu şekildedir.

Gingival Hastalıklar
Plağa bağlı olan gingival hastalıklar
Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar
Kronik Periodontitis
Lokalize kronik periodontitis
Generalize kronik periodontitis
Agresif Periodontitis
Lokalize agresif periodontitis
Generalize agresif periodontitis
Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
Nekrotizan ülseratif gingivitis (NÜG)
Nekrotizan ülseratif periodontitis (NÜP)
Periodonsiyumun Apseleri
Gingival apseler
Periodontal apseler
Perikoronar apseler
Endodontik Lezyon İle İlişkili Periodontitis
Endodontik- periodontal lezyon
Periodontal- endodontik lezyon
Kombine lezyon
Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite Ve Durumlar
Lokalize diş ile ilişkili plağa bağlı gingival hastalıklar veya periodontitis
Diş etrafında mukogingival deformite ve durumlar
Dişsiz krette mukogingival deformite ve durumlar
Oklüzal travma

Tablo 5. Periodontal Hastalık Sınıflandırması (Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP)-1999) [64].

Periodontitisin en sık görülen iki formu, kronik periodontitis ve generalize agresif periodontitistir. Farklı periodontitis türlerinin ayırıcı tanısı yıkım tipi (örn. klinik ataçman kaybı, radyografik olarak belirlenen kemik kaybı), yıkım şiddeti (örn. klinik ataçman kaybı miktarına göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli), sondlama cep derinlikleri, dokuların

inflamatuvar durumu, hastaların yaşı ve hastalığın yaygınlığı (örn. etkilenen bölge /diş sayısı) gibi parametreler göz önünde bulundurularak yapılır [65].

2.2.2. Periodontal Sağlık, Gingivitis Ve Kronik Periodontitis

2.2.2.1. Periodontal Sağlık

Normal dişetinin klinik özellikleri açık pembe renk sıkı kıvam ile karakterize olup sondlamada kanamasız ve interdental aralığı dolduracak şekildedir. Çoğu zaman dişetinde portakal kabuğu görüntüsü izlenir. Az miktarda inflamatuvar infiltrat bağlantı epitelinin altında yer alsa da, dişeti klinik olarak sağlıklıdır. Bağlantı epitelinde birkaç nötrofil ve makrofaj vardır. Bağ dokusunda bulunan kollajen lifler, bağlantı epitelinin diş hemidesmozomlar aracılığı ile olan zayıf bağlantısını destekler.

Doku ile mikroorganizma ilk karşılaştığında dişeti klinik olarak sağlıklıdır. Henüz hastalık safhasına ilerleme söz konusu değildir. Konak ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşim sağlıklı dişetinden hastalığa geçişte önemli rol oynar. Yeterli plak birikimi olduğunda mikrobiyal ürünler inflamatuvar cevabı başlatır ve gingivitis oluşur. İmmün ve inflamatuvar sistemdeki değişiklikler dişeti inflamasyonu ile sonuçlanır [66].

2.2.2.2. Gingivitis

Gingivitis, dental plak bakterileri ve ürünlerine karşı diş çevresi yumuşak dokularda inflamasyon sonucu gelişir. Klinik olarak gingivada renk, kontur, içerik, yapı, sulkular ısı değişikliği, dişeti oluğu sıvısı (DOS) artışı ve sondlamada kanama gibi değişiklikler gözlenir [66, 67]. Doku yıkımının dişeti bağ dokusuyla sınırlı kaldığı ve çoğunlukla doku tamirinin mümkün olduğu gingivitis toplumun %90' ından daha fazlasını etkiler [68].

Histopatolojik olarak gingival kanamaya eğilim kapiller dilatasyonun, sulkular epitelde incelmenin ve ülserasyonların artışı ile karakterizedir. Periodontal sağlıklı durumdan gingivitise doğru geçişte inflamasyona bağlı vaskülarizasyonun artışı ve epitelyal keratinizasyonun azalması ile dişeti mercan pembesinden kırmızı ve mavimsi kırmızı renge doğru değişiklik gösterir. Kronik inflamasyonun şiddet ve süresine bağlı olarak gelişen fibrozis ve epitelyal proliferasyon konak cevabındaki immünogenetik faktörler ile periodontitise geçişi belirler [66].

2.2.2.3 Kronik Periodontitis

Subgingival ve supragingival plak birikimiyle ilişkili olarak diş destek dokuları olan periodontal ligament, alveol kemiği ve yumuşak dokulardaki inflamasyon sonucu yıkım ile karakterizedir. Eski sınıflamada erişkin periodontitis olarak adlandırılmasının nedeni 35 yaş sonrasında görüldüğünün kabul edilmiş olmasıdır. Ancak 1999’ da periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırılmasıyla ilgili uluslararası çalıştayda her yaşta, hatta hem primer hem de sekonder dentisyonda görüldüğünün kabul edilmesiyle ismi kronik periodontitis olarak değiştirilmiştir. Başlangıcı her yaşta olabilirken, en fazla yetişkinlerde tespit edilir. Hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar [64]. Genel olarak yavaş ilerleyen bir hastalıktır ancak plak birikimine karşı oluşan konak yanıtını değiştiren risk faktörlerinin varlığında daha şiddetli bir yıkıma neden olabilir. Bu risk faktörleri arasında: Bireyin yaşı (yaş ile doğru orantılı), cinsiyeti (kadınlara oranla erkeklerde daha fazla), ırksal farklılıkları (siyahlarda beyazlara oranla daha fazla), kişisel özellikleri (hijyen, kötü alışkanlıklar vb.) ve sistemik hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nötropeniye neden olan sendromlar, romatoid artrit, sistemik etkili bazı ilaçlar, osteopeni ve osteoporoz vb.) patojenik bakteriler ve dişler üzerindeki mikrobiyal etkenler gibi faktörler belirtilmiştir [69-72]. Kronik periodontitis her ne kadar bakteriyel plak tarafından başlatılsa da patogenezinde konak savunma mekanizmaları tamamlayıcı rol oynar [73].

Kronik periodontitisin klinik bulguları arasında diş taşı oluşumu, dişeti inflamasyonu, patolojik cep, alveoler kemik ve ataçman kaybı, dişetlerinde renk değişikliği, ödem, pürüklülük kaybı ve spontan veya sondlamada kanama sayılabilir. Marjinal dişeti dokularının fibrotik hal alarak inflamatuvar değişikliklerin maskelendiği de görülebilir. Kemik kaybının çok olduğu durumlarda klinik tabloya sıklıkla mobilitenin de eşlik edebildiği horizontal veya vertikal kemik kayıpları bulunabilir. Kronik periodontitis genellikle ağrısızdır ve hastalar sıklıkla durumun farkında olmayıp tedavi arayışı içinde değildirler [74].

Kronik periodontitis, klinik olarak yayılımına ve şiddetine göre sınıflandırılır. Genel bir kural olarak etkilenen dişlerin sayısı ağızdaki dişlerin %30’ undan az ise lokalize, %30’ undan fazla ise generalizedir. Hastalığın şiddeti tüm ağız, tek diş ve bölge için tanımlanabilir. Hastalık şiddeti, klinik ataçman kaybı (KAK) miktarı temel alınarak

KAK 1-2 mm ise hafif, KAK 3-4 mm ise orta, KAK 5 mm' den fazla ise şiddetli olarak kabul edilir [64].

2.2.3. Patogenezi

Periodontal sağlık, bakteriyel popülasyonun konakla beraber var olduğu, bakteri ve konak dokularının her ikisinde de onarılamaz hasarların oluşmadığı bir denge durumudur. Bu dengenin bozulması bakteri biyofilminin ve konağın her ikisinde de değişime ve sonuçta periodonsiyumda bağ dokusunun yıkımına ve periodontitisin gelişimine yol açmaktadır [75].

İnsanlarda bugüne kadar, oral kaviteden çok sayıda bakteri türü izole edilmiş olmasına karşın, bunların sadece %5' i periodontitis ile yakından ilişkilidir. Sağlıklı periodontal alanlardaki mikrobiyal dental plak esas olarak gram-pozitif bakterilerden oluşur. Mikrobiyal dental plak periodontal hastalığı başlatan ve onu tetikleyen faktördür [76]. Oral hijyen prosedürleri terk edildikten sonra, mikroorganizmalar hızlı bir şekilde temiz diş yüzeyinde kolonize olurlar. Kolonize olmuş bu mikroorganizmaların patojen özellik gösterebilmeleri için, periodontal dokularda, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşabilmeleri, doku yıkımını başlatabilecek maddeler salgılayabilmeleri gerekmektedir. Kolonizasyonu takiben birkaç gün içerisinde gingivitisle ilgili mikroskobik ve klinik inflamatuvar bulgular izlenmeye başlanır [77].

Bu inflamatuvar değişiklikler yeterli oral hijyen yeniden sağlandıktan sonra geriye döndürülebilir [77]. Mikrobiyal dental plak içeriği supra ve subgingival alanlarda farklılık göstermektedir. Gingivite subgingival bölgeden alınan plağın mikroskobik incelemesinde, yüksek düzeyde anaerobik (%90) gram negatif (%75) bakteri türlerine rastlanmıştır [78, 79]. Mikrobiyal dental plak olgunlaştıkça daha patolojik hale gelmeye başlar ve konağın inflamatuvar cevabı akut kroniğe doğru yön değiştirir [80]. Mikrobiyal birikimin artmasıyla marjinal dişetinde klinik olarak görülebilen inflamasyon başlar [81, 82]. Bakteri veya bakteri ürünleri epitel ile etkileşime girerek bağ dokusuna penetre olur. Bunun sonucunda artmış permeabilite ile damardan birleşim epiteline, oradan da dişeti oluşuna göç eden nötrofillerin sayısında artış gözlenir [83]. Gram-negatif periodontal patojenler çeşitli toksinler, proteazlar, lipopolisakkarit (LPS) ve O₂' ni içeren veziküller ortama salarken konağın kompleman sistemi, antikorlar ve nötrofiller gibi immün sistem elemanlarından kurtulabilecek yeteneklere de sahiptirler. LPS' ler doku

içine kadar ilerleyerek akut iltihabi cevabın başlamasına sebep olurlar. Bu cevabın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak cluster of differentiation (CD) 4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri de antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür [80]. Prostaglandin E₂ (PGE₂), IL-1, IL-6 ve IL-8, TNF- α , kollajenaz, tromboksan B₂ gibi inflamasyon mediyatörlerinin ortama salınmasıyla birlikte damarsal düz kas hücreleri, monositler, fibroblastlar ve matriks metalloproteinaz (MMP)' lar daha fazla üretilmeye başlar. Ayrıca bu mediyatörler kemik yıkımını uyuracak osteoklastları aktive ederler [84]. Proteazlar dokulardaki kollajen yapıyı yıkarlar ve böylece PMNL girişi için boşluklar meydana gelmiş olur [85]. Bu olaylarla birlikte konağın kontrolü altında doku yıkımı süreci başlamış olur. Periodontal doku kaybının seviyesi, doku yıkımını stimüle ve inhibe eden sitokinlerin arasındaki dengeye bağlıdır. Sitokinler, başta makrofajlar olmak üzere monositler, fibroblastlar ve epitel hücreleri gibi birçok hücreden salgılanabilirler. Bu moleküller, dokudaki diğer hücreleri uyurarak, kemik yıkımına yol açan PGE₂ ve bağ dokusu kaybından sorumlu MMP' ların sentezlemesine neden olurlar [86].

İlk olarak küçük miktarlarda kollajen ve diğer perivasküler ekstraselüler matriks elemanları hasara uğrar. Mikrobiyal birikim devam ederse birkaç gün içinde gingivitis oluşur. Bu aşamada ya konak savunmasının aktivitesi ile oluşan inflamasyon konağa zarar vermeden mikrobiyal birikimi yenecek ya da mikrobiyal birikim konak savunmasını yenip durumu daha da kötüleştirecektir. Bu olay gerçekleşirken subgingival plak dişeti olduğundan daha derine iner. Bu aşamada periodontal cep, ataçman ve kemik kaybı görülmemektedir. Ülsere cep epitelinin varlığı bakteri ürünlerinin bağ dokusuna ulaşmasını sağlarken sürecin periodontitise doğru ilerlediğinin de göstergesidir. [72]. Gingivitisin ve devamında periodontitisin gelişimi histopatolojik olarak; başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyon olmak üzere dört aşamada incelenmiştir. Erken ve yerleşmiş lezyon gingivitis, ilerlemiş lezyon ise periodontitis simgeler [87]. Periodontal dokularda ödem ve inflamasyon sonucu bu dokular dişe daha gevşek şekilde tutunurlar. Bağ dokusunun dişe olan ataçmanı ortadan kalktığı gibi periodontitiste epitelyal hücreler apikale doğru kök yüzeyi boyunca ilerleme gösterirler ve gingival sulkus derinleşerek periodontal cep haline gelir. Periodontal cep derinleştikçe subgingival plak birikimi artarak inflamatuvar moleküllerin periodontal dokudaki yıkıcı etkileri daha da belirginleşir [74]. Periodontopatojenler kontrol altına alınmazsa, periodontal cep derinleşmeye devam eder ve

flora artık daha fazla anaerobik hale gelir. Krestal alveol kemiğindeki osteoblastlar yok olur ve çok sayıda osteoklast krestal kemiği yıkarak periodonsiyumun destek esas fibrillerinin kaybına neden olur. Periodontal cep derinleşir, iltihabi granülasyon dokusu miktarı artar, alveol kemiği ve bağ dokusu yıkılarak dişin desteği azalır ve nihayet dişin kaybıyla bu süreç sonlanır. Periodontal hastalığın bireyler arasında göstermiş olduğu ilerleme hızı, yıkım şiddeti ve başlama zamanı gibi farklılıklar periodontal patojenlere karşı oluşan inflamatuvar cevabın her bireyde farklı nitelik ve nicelikte olduğunu gösterir [88, 89].

2.2.4. Periodontal Hastalıkta Genetiğin Rolü

Periodontal hastalık, primer olarak mikrobiyal dental plağın rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte; ekolojik plak hipotezine sağlanan kanıtlarla, günümüzde periodontal patojen-konak cevabı ilişkisindeki süreçte ortaya çıkan epigenetik karakterli bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [90]. Konağın genetik bilgi birikimi ve lokalize bakteriyel yapı arasındaki karmaşık etkileşim periodontal hastalığa olan duyarlılığın temelini oluştururken, bireysel klinik tablonun şekillenmesinde ana etken olduğu hipotezi gittikçe güç kazanmaktadır [91]. Periodontal hastalığın ilerlemesi ve konak immün yanıtıyla ilişkili genlerin rolüyle ilgili kayda değer pek çok kanıt ortaya konulmuştur [92]. Özellikle farklı alellerdeki değişiklikler dokunun yapısında, antikor yanıtında ve inflamatuvar mediyatörlerde varyasyonlara yol açmakta, periodontitis patogenezinde risk faktörü olarak dikkate alınmaları önerilmektedir. Günümüzde periodontitis patogenezinde ve klinik tablosunda sistemik ve çevresel faktörlerin belirleyici rol oynadığı kompleks bir genetik hastalık olarak düşünülmektedir [92].

Kronik periodontitisin genetik varyasyonların etkisini araştırmaya yönelik en popüler yöntem ikiz çalışmalarıdır. Michalowicz ve ark. [93], 16-70 yaş aralığındaki 110 çift ikizin periodontal durumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, ortalama periodontal cep derinliği ve klinik ataçman seviyelerinin monozigot ikizlerde daha az değişkenlik gösterdiğini bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise 64 çift monozigot ve 53 çift dizigot ikizin genetik ve çevresel varyasyonları ile kronik periodontitise yatkınlığı araştırılmış, tüm klinik ölçümlerde monozigot ikizlerin daha benzer olduğu gösterilmiş, periodontal hastalığın şiddeti ve dağılımıyla ilişkili istatistiksel anlamlı genetik varyans tespit edilmiştir [94].

Segregasyon analizi, ikiz çalışmaları ve tek nükleotidi içeren polimorfizm çalışmaları periodontal hastalıkta genetiğin rolüne dikkat çekerken IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin gen polimorfizmleri periodontitiste [95] ve periodontitis sistemik hastalık [96, 97] ilişkisinde modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Kronik periodontitisin şiddeti ve tekrarlama ile FcγRIIIa N-aleli arasında ilişki bildirilirken [98], TNF-α gen polimorfizmi, farklı etnik popülasyonlarda periodontitis için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [99]. Türkiye’ de yapılan bir çalışmada da kronik periodontitis için tek genetik risk faktörü olarak R-aleli taşıyıcılığı gösterilmiştir [100].

2.3. OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

2.3.1. Oksidan Sistemler

2.3.1.1. Serbest Radikaller Tanımı Ve Oluşumu

Serbest radikal, oksidan molekül veya en doğru adlandırma ile reaktif oksijen türleri (ROT), atomik veya moleküler yapılarında eşlenmemiş tek elektron içeren ve bu nedenle reaktif özellik taşıyan kimyasal türlerdir. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller, normal metabolik olayların seyri sırasında meydana geldiği gibi, organizmanın çeşitli dış etkenlere maruz kalmasıyla da oluşabilmektedir [101].

En önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (HO^-) ve tekil oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)’dir.

Süperoksit radikali (O_2^-): O_2^- , kendisi zayıf bir serbest oksijen radikali olmakla birlikte, H_2O_2 ’ in ana kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonlarını indirgeyici etkisi vardır. Mitokondride tüketilen oksijenin %1-5’ i süperoksit yapımı ile sonlanırken, aktive olan fagositik hücrelerde fazla miktarda O_2^- üretimi olmaktadır, dolayısı ile antibakteriyel etki için gerekli olan, O_2^- aynı zamanda daha reaktif olan radikallerin oluşumunu da tetiklemektedir [102].

Hidrojen peroksit (H_2O_2): Serbest radikal değildir. Ancak metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olduğundan oksitleyici olarak kabul edilmektedir. Kaynağını süperoksit radikallerinden alan, H_2O_2 proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile reaksiyona girerek yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Reaktif demir, hücre duvarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatmaktadır [102].

Hidroksil radikali (HO[·]): HO[·], en reaktif radikal olarak bilinir. Fagositoz ve çeşitli enzimatik reaksiyonlarda üretilen, normal biyolojik reaksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajan olan HO[·]'nin meydana getirdiği en önemli biyolojik reaksiyon, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur [102].

Tekil oksijen (O₂↑↓): Oksijenin uyarılmış şekline tekil (singlet) oksijen denir. Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve HO[·] kadar etkili bir lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır [102].

2.3.1.2. ROT Üretilmesi Ve Şekillenmesi

Mitokondri oksijen metabolizmasının gerçekleştiği tek organeldir. Hücrelerde oksijen tüketiminin yaklaşık olarak %85-90' ı burada gerçekleşir. Sürekli olarak oksijen metabolize eden mitokondri yan ürün olarak ROT üretir. Son yıllarda ROT teriminin, doğada radikaller olarak sayılmayan haricen ve hücre içi ortamlarda radikal şekilde olabilen H₂O₂, hipoklorik asit (HOCl) ve O₂↑↓ gibi molekülleri içine aldığı kabul edilmiştir. O₂^{·-} ve H₂O₂ gibi serbest radikaller mitokondriyal solunum zincir reaksiyon (oksifoz) sonucunda ortaya çıkmaktadır. Mitokondriyal solunum zincirinde oksijen metabolizmasının ilk ürünü olan O₂^{·-} elektron transport zincirinin spesifik alanında yani mitokondri membranı içinde oluşmaktadır. Radikallerin üretimiyle aktive olan mitokondriyal enzim süperoksit dismutaz (SOD) tarafından bu radikaller daha az zararlı olan H₂O₂' e dönüştürülür [103].

Aerobik organizmalarda oksijenin her yerde bulunduğu düşünüldüğünde ROT' nin farklı yapılardan kaynak aldığı ve hemen hemen tüm hücrelerde üretildiği tartışılmaz gerçektir. Dolayısı ile ROT normal metabolizma ürünü olarak yaşayan organizmalar (endojen kaynak) ve çevresel bileşiklerin açığa çıkmasıyla (eksojen kaynak) şekillenir. Sıcaklık, travma, ultrason, ultraviyole ışınları, ozon, sigara içilmesi, radyasyon, infeksiyon, aşırı egzersiz ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar ROT oluşumu için eksojen kaynaklar olarak gösterilirken, [104-107] bağ doku hücrelerinde (osteoklast, fibroblast, vb.) süperoksit şekillendiren mitokondriyal elektron transfer sisteminden elektron eksilmesi, endojen kaynakların temelini oluşturmaktadır [103, 104]. Endojen serbest radikal kaynaklarının bir diğeri yaklaşık olarak 500' ün üzerinde gen tarafından kodlanan endoplazmik retikulum sitokrom P450 enzim sistemidir [101].

Fagositik hücrelerin savunma mekanizmaları; ROT oluşumunun bir başka kaynağı ise inflamasyonda aktive olan PMNL' lerdir [108, 109]. Nötrofiller, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturmaları nedeni ile yangısal yanıtta en önemli rolü oynayan kan hücreleridir. Fagositik veya çözünebilir bir uyarının algılanmasının ardından nötrofil ve makrofajlarda 'solunum patlaması' meydana gelir. Solunum patlaması sırasında; oksijen tüketimi artar, heksoz monofosfat şantı aktive olur, serbest radikaller, reaktif türler ve bunların metabolitleri açığa çıkar. Kronik inflamasyonun olduğu bölgelerde serbest radikal ve reaktif türler aşırı miktarda üretilir [110].

Nötrofillerin membranında bulunan nikotinamid adenin dinükleotit (NADPH) oksidaz enzim sistemi süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$) oluşumu için önemli bir kaynaktır. Solunum patlaması olarak bilinen bu olay fagositlerin mikroorganizmaları yok etmelerinde temel mekanizmadır. $O_2^{\bullet-}$ ise SOD enzimi ile H_2O_2 ' e indirgenir. H_2O_2 ve klorür iyonunu $OHCl$ ' e dönüştürerek bakterisidal etki yaratan myeloperoksidaz enziminin sadece nötrofillere spesifik olması, nötrofillerin ilk savunma mekanizması olarak oksidatif streste rolünün en önemli kanıtıdır.

ROT etkileri; PMNL' lere ilave olarak, monositler, eozinofiller, lenfositler ve trombositler hatta fibroblastlarda üretilen ROT deoksi ribonükleik asit (DNA), lipid, protein ve karbonhidrat hasarı ile [103], doku nekrozu, aterosklerozis, infertilite, kötü gebelik sonuçları, erken yaşlanma, malignite ve mutasyonlar gibi pek çok patolojiye neden olmaktadır [111].

PROTEINS	LIPIDS	DNA
-SH groups	malondialdehyde	2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine
GSH/GSSG	8-isoprostaglandin	4,6-diamino-5-formamidopyrimidine
3-nitrotyrosine	F ₂ -isoprostane	8-hydroxyadenine
3-chlorotyrosine	TBARS	8-hydroxydeoxyguanosine
dityrosine	conjugated dienes	8-hydroxyguanosine
carbonylated proteins	4-hydroxy-2-nonenal	5-hydroxycytosine

Şekil 5: ROT' nin protein lipid ve DNA hasarı sonucu oluşan ürünler [112]

2.3.1.3. ROT ve DNA Üzerine Etkileri

ROT, DNA da farklı mekanizmalar ile; pirin ve pirimidin bazlarını oksitleyerek; baz modifikasyonları, delesyonları, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlanması gibi olaylara neden olur [113]. DNA da ROT tarafından oluşan oksidatif hasar, yaralanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immun sistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan pek çok patolojik durumun başlıca nedeni ve göstergesi olarak görülmektedir [114].

Hücre ve dokularda oksidatif hasara uğramış, birçok pirin ve pirimidin lezyonunun tespiti ve miktar analizi yapılmıştır. İlk defa 1984 yılında Kasai ve Nishimura [115] tarafından, oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak tespit edilen 8-hydroxydeoxyguanozin (8OHdG), ROT' nin DNA da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilineni iken diğer DNA baz hasar ürünlerinin ise daha az mutajenik oldukları bildirilmektedir [116]. Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olup ROT' nin başlıca hedefidir. Dolayısı ile DNA replikasyonu sırasında guanin-sitozinden adenin-timine dönüşümüne neden olarak mutasyona eğilimi artırır. Bu nedenle DNA daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilen [117] 8OHdG kronik inflamatuvar

hastalıklar için de bir belirteç olarak görülmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır [118, 119].

2.3.1.4. ROT Ve Hücre Membranlarının Lipid Peroksidasyonu

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipidlerinin peroksidasyonudur. Bu reaksiyonda serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerine, membranlardaki kolesterol ve lipoproteinlere saldırır. Enzimler ve redoks sensitif genler tarafından düzenlenen lipid peroksidasyonu her ne kadar fizyolojik bir süreç olsa da, kontrolsüz lipid peroksidasyonun geri dönüşümsüz bir hücre disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir [102].

Oksidatif hücre hasarında ana mekanizma olarak düşünülen lipid peroksidasyonu (LPO) yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomunun çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanması ile başlar. Oluşan lipid radikali kararsız bir kimyasal türdür ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikalının moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksid radikalleri oluşur [120].

Permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açan membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerin hasarına yol açar. O₂ çoklu doymamış yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına neden olan aldehitlerin en iyi bilineni son yıkım ürünü olan malondialdehit (MDA)'dır. LPO derecesiyle pozitif korelasyon gösteren MDA membran bileşenlerine çapraz bağlanarak polimerizasyona yol açmakta ve membran özelliklerini değiştirmektedir. MDA biyolojik materyallerdeki oksidatif hasar ölçümünde çoğunlukla kullanılır [121].

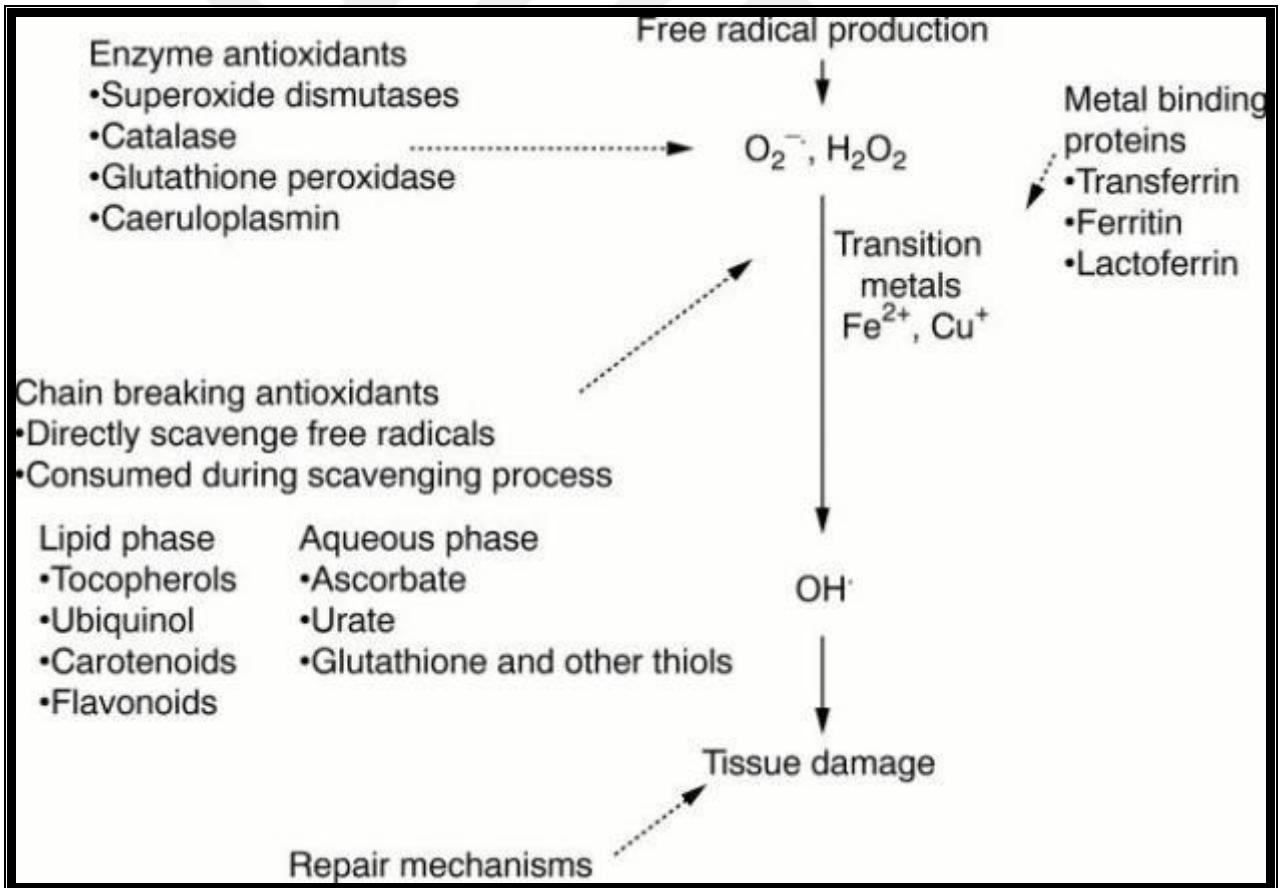
2.3.2. Antioksidan Sistemler

Vücutta oluşan serbest oksijen radikallerini metabolize eden, serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, temizlenmesini arttıran, oluşabilecek hasarı onaran veya önleyen savunma mekanizmaları antioksidan sistem olarak adlandırılmaktadır. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan maddeler ekzojen veya endojen kaynaklı olabilmektedir [122].

C vitamini, E vitamini, folik asit, N-asetil-sistein, mannitol, adenosin, demir şelatörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar ekzojen

antioksidanlara örnek olarak gösterilirken, SOD, glutatyon peroksidaz (GSPx), katalaz ve glutatyon transferaz enzimatik, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, seruloplazmin, transferin, ferritin ve glutatyon enzimatik olmayan endojen antioksidanları oluşturmaktadır. Oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturan antioksidanların oksidatif hasar ile ilişkili pek çok sistemik hastalıkla ilişkili patolojilerde azaldığı bildirilmektedir [123].

Enzimatik antioksidanlardan olan SOD fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmeleri ve granülosit fonksiyonu için oldukça önemli iken hidroksitlerin indirgenmesinden sorumlu bir enzim olan GSPx diğer antioksidanlarla birlikte, oksidatif patlama sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engellemektedir [124-126]. Glutatyon (GSH) ise aminoasit transportu, peroksid metabolizması, iskelet kas bütünlüğü ve birçok enzim aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu enzimatik olmayan bir antioksidandır [127].



Şekil 6 : Antioksidan savunma sistem belirteçleri [123]

2.3.3.Oksidatif Stres, Total Oksidan (TOS) Ve Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Organizmada ROT ve antioksidan savunma sistemleri, yıkım ve yapım mekanizmaları ile aşağı yukarı bir denge halinde olup, bu dengenin ROT lehine bozulması elektron yönünden zengin hücrel makromoleküller olan DNA, lipid, karbohidrat ve proteini hedef alan ‘oksidatif stres’ durumunu ortaya çıkarmaktadır [128]. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki etkileşimler ROT’ nin oksidatif etkileri ve antioksidanların ROT’ ne karşı tek başına yaptıkları etkinin toplamından çok daha fazla bir oksidan ve antioksidan etkiye neden olmaktadır.

TAS ve TOS ölçümü, antioksidanların veya oksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Tek tek ölçüm işlemi, zaman alıcı, pahalı, ve karmaşık teknikler gerektirmektedir [117, 129, 130]. TAS ve TOS ölçümü ile ortaya konulan oksidatif stres indeksi (OSİ) de kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir belirteç olarak tanımlanmaktadır [131].

2.4. SALYA

Bir ölçüde oral kavite ya da organizma sağlığının genel halini yansıtan ve oral ekosistemin sıvı ortamı olan salya serum bileşenlerine benzeyen bir gingival oluk sıvısı karışımıdır, tükürük bezlerinde üretilir ve salgılanır [132].

Bakteriyel ve antibakteriyel komponentleri barındırması sebebiyle oral kavite ve sistemik hastalıklar ile ilişkili patofizyolojik değişimlerin nitelik ve nicelik açısından bir göstergesi olan salya, oksidatif strese karşı savunmanın ilk hattını yapılandırabilir [133]. Salya peroksidaz sistemi, tükürük bezleri tarafından salgılanan en önemli enzimatik antioksidanlardan biri olup, ürik asit gibi enzimatik olmayan antioksidanların plazmada yüksek konsantrasyona ulaşması, salyanın antioksidanlar için aktif bir salgı sistemi olduğunun da göstergesidir [134]. Salyadaki oksidatif stres ölçümlerinin periodontal hastalıkta olduğu kadar [131, 135] bazı sistemik hastalıkların [oral kanser, diyabet, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi sendromu ve Human Immunodeficiency Virus (HIV), v.b.)] teşhis, izleme ve tedavisi için bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir [136-138]. Günümüzde uyarılmamış total salya nitelik ve nicelik açısından organizmanın genel sağlık ve hastalık durumunu yansıtmaması [117], yeni periodontal hastalık tedavi stratejilerinin gelişimi ve izlenmesi için invaziv olmayan bir tanılayıcı araç olarak kullanılmaktadır [139].

2.5. AAA VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

AAA' li bireylerde atak dönemlerinde bozulmuş nötrofil fonksiyonu ve lokal serozit bölgelerinde artmış nötrofil aktivasyonu sonucu PMNL' lerden NADPH oksidaz sisteminin indüklenmesiyle ROT üretimindeki artış [30] günümüzde oksidatif stres ve AAA ilişkisinin en önemli kanıtı olarak ortaya çıkmaktadır. Ataksız periyodlar her ne kadar semptomların görülmediği dönem olarak bilinse de subklinik bir inflamasyon varlığı [40] ile ilişkili artmış akut faz ve proinflamatuvar sitokin cevabı [38, 39] ataksız dönemde de oksidatif stres parametrelerinin artarak oksidatif hasarın devam ettiğine dair güçlü deliller sunmaktadır [40]. AAA hastalarında lipid metabolizması ile ilişkili bozukluğunun alternatif yollarla kompanse edilmeye çalışıldığı, ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve oksidanların hücre membranlarında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hasara neden olduğu ve tüm bu olayların atak sırasında ortaya çıkan poliserözitin nedeni olabileceği belirtilmiştir [140].

Serum total oksidan ve antioksidan kapasitenin değerlendirildiği çalışmalarda AAA' li bireylerde TAS' nde farklılık olmadığı, TOS' nin ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur [141, 142]. AAA' li hastalar sistemik sağlıklı bireylere göre artmış DNA hasarı gösterirken [143-145], AAA ve oksidatif stres ilişkisinde lipid peroksidasyon göstergesi olan serum MDA düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar da dikkat çekicidir [142, 146].

2.6. PERİODONTAL HASTALIK VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Periodontal hastalık bakteriyel patojenler tarafından dişeti kolonizasyonu ile başlar [147, 148]. Konak aracılığı ile lökositlerin hiperaktivitesi, sitokin ve eikozanoid ve MMP' ların oluşumu ile periodontal dokulardaki yıkımla devam eder [62]. Subgingival plak tarafından inflamasyonun ve immün cevabın uyarılması hastalık gelişimindeki en önemli faktördür. Hastalığın gingival sulkusta fagositleri aktive eden ROT üretimi ile karakterize olduğu, ROT' nin ise bağ doku yıkımını başlatabilme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir [149-151]. Bu süreç, yeterli antioksidan savunması eksikliğinden dolayı periodontal hastalıklı bireylerdeki serbest radikal üretiminin artmasına bağlı olarak ev sahibi dokuda hasarla sonuçlanır [152]. Aynı zamanda *Fusobakterium nucleatum* gibi

periodontopatojenler tarafından PMNL'lerin uyarılması yoluyla ROT' nin hücre içi üretimi ve hücre dışı salınımı oluşabilmektedir [103, 107].

Periodontal ve sistemik hastalık arasındaki ilişkide oksidatif stresin rolüne dikkat çeken pek çok çalışma mevcuttur. Günümüzde sigara [153, 154], kötü gebelik sonuçları [155], menapoz [156], preeklamsi [157] ve tip II diyabet [158] oksidatif stres ile ilişkilendirilmektedir. Fentoğlu ve ark., periodontitisli orta metabolik kontrollü hiperlipidemik bireylerde sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre artmış serum 8OHdG seviyeleri bildirirken [159], diyabetik periodontitisli bireylerde azalmış salya ürik asit, TAS ve GSPx aktivitesi ile artmış salya 8OHdG ve MDA seviyesi rapor edilmiştir. [160].

Serumda oksidatif stres ve periodontal hastalık ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmakla birlikte [119, 155, 159-163]; TAS, TOS [161, 162, 164] ve 8OHdG [165, 166] gibi oksidatif stres belirteçlerinin periodontal hastalıkla olan ilişkisi salyada da gösterilmiştir. Kronik periodontitisli bireylerde özellikle salya MDA seviyelerinde artış bildirilirken [131, 164], Torumtay ve ark., cerrahisiz periodontal tedavinin metabolik sendromlu ve kronik periodontitisli hastalarda serum ve salya OSİ ve IL-6 düzeylerini düşürerek, TAS değerlerini ise arttırarak her iki hastalıkla ilişkili metabolik kontrolü düzelttiğine dikkat çekmişlerdir [167]. Doğan ve ark., antioksidan vitaminlerin periodontal doku yıkımının engellenmesinde ve normal fizyolojik olayların sürdürülmesinde önemli rol oynadıklarına dikkat çekmektedir [168].

2.7. AAA, PERİODONTAL HASTALIK VE OKSİDATİF STRES

Ulaşılabilir kaynaklar incelendiğinde, AAA ve periodontal hastalık ilişkisi ile ilgili tüm dünyada 8' i (1 tanesi vaka raporu, 7 tanesi klinik araştırma) uluslararası yayın [169-176], 1 tanesi ise TÜBİTAK desteği ile Fentoğlu tarafından yürütülerek sonuçlandırılmış (Mayıs-2016, Isparta) geniş kapsamlı genetik bir araştırma olmak üzere toplamda sadece 9 tane çalışma yer almaktadır.

İlk olarak 1998' de AAA' li hastalarda salya sekretuar immünoglobulin-A aktivitesi ile ilişkili oral kavitede etkilenim [169] rapor edilirken, Cengiz ve ark., 2009 ve 2011 yıllarında AAA ilişkili sekonder amiloidozisli hastalarda artmış klinik periodontal parametreler bildirmişlerdir. Fentoğlu ve ark., E148Q taşıyıcısı renal amiloidozisli ve nefrotik sendromlu bir hastada generalize agresif periodontitis rapor etmişlerdir. Araştırmacılar dişetinde amiloid (AA) veya amiloid benzeri (AL) materyal birikimi olmasa

bile amiloidozisle ilişkili söz konusu vakada da görülen SAA gibi akut faz reaktanlarındaki artışın periodontal hastalık ile ilişkili sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini vurgulamışlardır. Bostancı ve ark., AAA' li hastalarda sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre artmış gingival indeks ,azalmış cep derinliği ve klinik ataçman kaybı seviyeleri bildirirlerken, başka bir çalışmalarında AAA' li bireylerde periodontal tedavi öncesi DOS sitokin [175] TOS ve OSİ' nde [174] azalma rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar AAA' li hastalarda serum sitokin profili ve gingival inflamasyon arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Sezer ve ark., M694V homozigot taşıyıcısı olan hastalarda periodontitis gelişme riskinin 3.5 kat arttığını bildirmişlerdir [176].

TÜBİTAK tarafından (1001 projesi-114S509) desteklenen ve Fentoğlu tarafından yürütülen bir proje ile Isparta merkez olmak üzere Batı Akdeniz ile ilişkili AAA hastalarına yönelik ilk AAA prevalansı ve klinik özellikleri yanı sıra, bir altın standart olarak gösterilen DNA sequencing metodu kullanılarak AAA' li hastaların *MEFV* geni ile ilişkili ekzon 2 ve 10' da bulunan bütün mutasyonlarının tarandığı genetik bazlı bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Proje sonuç raporunda *MEFV* geni ile ilişkili bazı mutasyonların periodontitis ve AAA' nin klinik bulgularına ve seyrine önemli ölçüde etki ettiği, AAA ve amiloidozisli bireylerin AAA ve sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre artmış klinik periodontal parametreler, SAA ve yüksek sensitiviteli (hs) CRP seviyeleri gösterdikleri rapor edilmiştir (TÜBİTAK- 1001 -114S509-Mayıs 2016).

AAA hastalarının oksidatif durumları ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma ve periodontal hastalıkta oksidatif stresin arttığına dair çok sayıda veri her iki hastalık patogenezinin oksido-redüktif potansiyelde oksidan ve antioksidan belirteçlerdeki değişikliklerle ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

2.8. AMAÇ

- ✓ AAA ve periodontitisin epigenetik karakterleri [17, 96],
- ✓ AAA ve periodontitisin ortak modifiye edilemeyen risk faktörlerine sahip olması (cinsiyet [9, 14, 70], ırksal faktörler [70, 173], epigenetik karakter [92], IL-1 gen polimorfizmleri [100, 177]),
- ✓ Fagositik hücreler ve özellikle nötrofillerdeki fonksiyonel bozukluklarla ilişkili oksidatif stres, bu iki hastalık arasındaki ilişkide ortak bir patogenetik mekanizmaya dikkat çekmektedir [30, 110].

Ulaşılabilir kaynaklar incelendiğinde, AAA ve periodontal hastalık ilişkisinde salya oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile her ikisi de inflamatuvar hastalık olan AAA ve periodontitis ilişkisinin patogenez basamaklarının oksidatif stres yönüyle aydınlatılması hedeflenmektedir. Dolayısı ile bu çalışmadaki amacımız AAA' li ve periodontal hastalıklı bireylerde salya TAS, TOS, OSİ, 8OHdG ve MDA seviyelerinin değerlendirilmesidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi (S.D.Ü.) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (23.03.2016/66). Çalışma popülasyonunu S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı (A.D.) (Romatoloji Bölüm) polikliniğine ve S.D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.' na başvuran AAA' li ve sistemik sağlıklı bireyler oluşturdu. Çalışma, kesitsel olarak AAA hastalığına sahip (test grubu) ve sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda gerçekleştirilmek üzere planlandı. Tüm bireyler 'aydınlatılmış hasta onam formu' nu okuyarak, detaylı tıbbi ve periodontal muayeneden geçirildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri, metabolik bir hastalık hikayesi (bozulmuş glikoz toleransı, diyabet, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve tiroid hastalığı), başka bir romatolojik hastalık (romatoid artrit ve ankilozan spondilit), kardiyovasküler hastalık, malign hastalık öyküsü, hamilelik, laktasyon, son 3 ay antibiyotik ve/veya antiinflamatuvar ilaç kullanmış olmak, son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olmak, eski veya halen hazırda sigara içicisi olmak, ağızda 8' den az diş mevcudiyeti ve AAA hastalarının atak döneminde olması şeklinde belirlendi.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI, TEST VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, fırçalama sayısı ve sıklığı ile eğitim durumunu da içeren demografik özellikleri (EK-1 anket formu) kaydedildi. Test ve kontrol grupları (AAA' li ve sistemik sağlıklı) sadece hastalardan alınan anamnezler doğrultusunda değil, aynı zamanda detaylı tıbbi muayene kapsamında yapılan biyokimyasal incelemeler sonrasında oluşturuldu. Bu bağlamda, tüm bireylerden başlangıç kan örnekleri alınarak, açlık kan glikozu, glikolize hemoglobin (HbA1C), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST) ve böbrek fonksiyon testleri (kan üre nitrojen, kreatinin) ni içeren incelemeler yapıldı. Bireylerin semptomları biyokimyasal verileri ve genetik incelemeleri değerlendirilerek AAA tanısı konuldu. Tanı için Livneh ve ark.,

tarafından belirlenen kriterlere bakıldı [57]. AAA hastalarının ve sistemik sağlıklı bireylerin tıbbi durum ve takipleri aynı hekim (A.D.) tarafından gerçekleştirildi.

3.2. SALYA ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI

Tüm bireylerden, sabah saatlerinde yemek yedikten en erken 1 saat sonra, koltukta dik oturur pozisyonda, başı steril bir petri kutusunun içerisine eğilerek, burnundan nefes alması ve ağzını açık bırakması istenerek, 10 dakikalık uyarılmamış total salya toplandı [178]. Salya hacmi steril enjektör ile ölçülerek mL cinsinden kaydedildi. Eppendorflara alınan salya örnekleri analiz tarihine kadar -80°C ' de saklandı.

3.3. PLAK İNDEKSİ (Pİ)

Plak ölçümünde Sillness ve Loe' nin [179] Pİ sınıflandırması kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Dişeti bölgesinde plak yok

1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak varlığı,

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığı,

3: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti varlığı

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.4. GİNGİVAL İNDEKS (Gİ)

Dişetindeki inflamasyonu belirlemek amacıyla Loe ve Sillness' in [180] Gİ sınıflandırması kullanıldı. Gİ' e göre;

0: Sağlıklı dişeti

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

2: Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama yok.

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

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.5. SONDLAMADA KANAMA YÜZDESİ (SK(%))

Dişetinde kanama varlığı, periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer ile belirlendi. Toplam değerin ortalaması yüzde (%) olarak hesaplandı [181].

3.6. PERİODONTAL CEP DERİNLİĞİ (CD)

Periodontal cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüldü. Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi. Ortalama CD, cep derinlikleri toplamının mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

3.7. KLİNİK ATAÇMAN SEVİYESİ (KAS)

Dişe ait KAS değeri, mine-sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçülerek belirlendi. Her dişte altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüm yapıldıktan sonra ortalama KAS değeri, toplam KAS değerlerinin tüm dişlere ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

3.8. KLİNİK PERİODONTAL KAYITLAR

Klinik periodontal kayıtlar, kendi içinde kalibre olmuş tek bir araştırmacı tarafından (G.D.) , üçüncü molar dişler hariç, Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanarak gerçekleştirildi.

AAA' li ve sistemik sağlıklı bireyler periodontal durumlarına göre kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı olarak aşağıdaki şekilde gruplandırıldı [64].

1. Periodontal sağlık: Klinik muayenede $GI < 1$, $SK (\%) \leq \%25$ ve klinik ataçman kaybı bulunmaması,
2. Kronik periodontitis: Dört veya daha fazla dişte 5 mm cep derinliği ve en az 2 mm ataçman kaybı bulunması.

AAA' li hastalara uygulanan tıbbi tedavi protokolleri hiçbir değişikliğe uğratılmazken, periodontal hastalıklı tüm bireylere diş yüzey temizliği, polisaj işlemi ve oral hijyen motivasyonunu içeren başlangıç periodontal tedavi uygulandı. Daha sonra bireyler gereksinimlerine göre cerrahi olmayan ve/veya cerrahi periodontal tedaviye alındı. 36 AAA' li birey ve 28 sistemik sağlıklı bireye gerekli tedavi protokolleri anlatılarak istekleri doğrultusunda tedavileri yapıldı. AAA' li periodontal hastalıklı bireyler takipleri altındaki romatoloji hekiminin (A.D.) önerileri doğrultusunda profilaksi uygulanarak periodontal tedaviye alındı.

3.9. BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Hastalardan toplanan salya örnekleri hacimleri ölçüldükten sonra etiketlenerek 2 mL' lik eppendorflara bölünerek, analiz tarihine kadar $-80^{\circ}C$ ' de saklandı. 10 dakika boyunca 1500 rpm' de santrüfuj edilerek analizleri yapıldı.

3.9.1. TOS Belirlenmesi

Total oksidan kapasite piyasada kullanılan kit olan Relassay, Turkey kullanılarak ölçüldü. Örneklerde bulunan oksidanlar ferrik iyonla birleşik ferrous iyon-o-dianisidine ile oksidize haldeydi. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon mediumunda bolca gliserol molekülü bulunması ile arttırıldı. Asidik mediumdaki ksenol turuncusu ile karışık renkli ferrik iyonları üretildi. Renk yoğunluğu, örneklerdeki total oksidan molekül miktarı ile ilişkili spektrofotometrik olarak ölçüldü. Örnekler H_2O_2 ile kalibre edildi ve her litreye denk gelen

mikromolar H_2O_2 ' e ($\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ equivalent/L}$) göre ifade edildi. Total oksidan durum ölçümü için yeni otomatik ve kolormatik yöntem kullanılmıştır [129].

3.9.2.TAS Belirlenmesi

Total antioksidan kapasitenin ölçümü Özcan Erel tarafından geliştirilen yöntemle yapılmıştır. İndirgenmiş 2,2'-azino-bis (ABTS) molekülü asidik ortamda H_2O_2 kullanılarak $ABTS^{+}$ 'ya yükseltgenir. $ABTS^{+}$ molekülleri asetat tamponunda (Asetat tamponu 30mmol/l pH 3.6) uzun bir süre stabil kalabilir. Tampon pH' ı daha yüksek daha konsantre bir asetat tamponuyla dilüe edildiğinde (Asetat tamponu 0.4 mol/l pH 5.8) renk yavaşça kendiliğinden açılır. Numunedeki antioksidanların konsantrasyonlarına bağlı olarak bu renk açılma hızı alevlenir. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak monitorize edilebilir ve renkteki açılma oranı numunenin total antioksidan kapasitesiyle ters orantılıdır. Yöntem %3' ten daha düşük mükemmel hassasiyet değerine sahiptir. Reaksiyon total antioksidan kapasitelerinin ölçümlerinde geleneksel olarak standardı sağlamak için kullanılan Trolox ile kalibre edilmiştir. Ölçümün sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak birimlendirilmiştir [130].

3.9.3. MDA Seviyesinin Belirlenmesi

Salya MDA seviyeleri tiyobarbitürik asit (TBA) ile 90-100°C' deki reaksiyon bazlı metod [182] (ZORBAX Eclipse XDB-C18; 4.60 150mm; Agilent Technologies, Agilent 1100 series HPLC systems, Waldbronn, Germany) ile çalışıldı. TBA test reaksiyonunda, MDA ya da MDA benzeri yapılar ve TBA ile 532 nm' de maksimum absorpsiyonu ile pembe pigment üretimi ile tepkimeye sokuldu. Reaksiyon pH 2-3' de 90°C' de 15 dakika çalışıldı. Örnek, protein çöktelleri için iki hacimlik soğuk %10' luk (w/v) trikloroasetik asit ile karıştırıldı. Çökelti santrifüj cihazına yerleştirildi, ve sıvının üst fazı %0.67 (w/v) TBA eşit hacimlerle 10 dakika boyunca kaynayan suda yıkanırken reaksiyona sokuldu. Soğuduktan sonra, absorbans 532 nm' de okundu. Sonuçlar nemli bölgede nmol/g cinsinden eksprese edildi.

3.9.4. 8OHdG Seviyesinin Belirlenmesi

8OHdG enzim bağlantılı immunosorbent kit (ELISA) (Rel Assay, Turkey) ile üretici önerileri doğrultusunda çalışıldı.

3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ;

İstatistiksel analizler, SPSS 17.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, Ortalama \pm Standart Sapma (SS) olarak verildi. Verilerin dağılımlarının değerlendirilmesi Kolmogorov-Smirnow testi kullanılarak yapıldı. Çalışma grupları arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için One-way ANOVA testi ve t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kategorik parametreler için Ki-Kare testi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesiyle birlikte Mann-Whitney U testi uygulandı. Periodontal parametreler ve salya oksidatif stres parametrelerinin korelasyonları, ana gruplar arasında Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hesaplamalarda kritik değer $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kesitsel bir çalışma planı ile gerçekleştirilen araştırmamızda 124 AAA' li (13' ü AAA-amiloidozisli), 128' i sistemik sağlıklı olmak üzere 252 birey değerlendirildi ancak dahil etme kriterimize uyan ve 'aydınlatılmış hasta onam formu' nu okuyup imzalamış olan yaşları 18 ve 60 arasında değişen AAA' li 81 birey (E:32, K:49), AAA-amiloidozise sahip 9 birey (E:4, K:5) ve sistemik sağlıklı 85 birey (E:36, K:49) çalışma popülasyonumuzu oluşturdu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (cinsiyet için p:0.937, yaş için p:0.623) (Tablo 6).

	Birey Sayısı (n)	Cinsiyet	Periodontal Durum	Yaş (ort.) ±SS
AAA	81	E: 32	Periodontal sağlıklı: 43 15E/28K	31.62±10.72
		K: 49	Periodontitis: 38 17E/21K	
AAA-amiloidozis	9	E: 4	Periodontal sağlıklı: 1 1K	35.00±10.13
		K:5	Periodontitis: 8 4K/4E	
Sistemik sağlıklı (kontrol)	85	E: 36	Periodontal sağlıklı: 48 17E/31K	32.37 ±9.77
		K: 49	Periodontitis: 37 19E/18K	
Toplam	175	175	175	

Tablo 6. Grupların cinsiyet, periodontal durum ve toplam birey sayıları

Tablo 7' de gruplara ait bölgesel yerleşim, eğitim durumu ve fırçalama sıklığına ilişkin veriler gösterilmektedir. Bireylerin çoğu Isparta merkezden olup, Burdur, Antalya ve Afyon' dan da katılımcılar mevcuttur. Lise ve lisans eğitimine sahip bireyler AAA grubunda fazla iken, AAA ve amiloidozisli hastaların 4' ü ilköğretim 4 tanesi ise lise eğitimi almıştır. Sistemik sağlıklı kontrol grubunda ise ilköğretim, lise ve lisans eğitimi alan birey sayıları birbirine çok yakın iken, ortaokul eğitimi alan bireylerin sayısı daha

azdır. Fırçalama sıklığı incelendiğinde, AAA ve sistemik sağlıklı kontrol grubunda ‘arada bir fırçalama’ sıklığı fazla iken AAA ve amiloidozis grubunda bireylerin çoğu dişlerini hiç fırçalamamaktadır.

		AAA (n:81)		AAA-amiloidozis (n:9)		Kontrol (n:85)	
		n	%	n	%	n	%
Bölgesel yerleşim (%)	Isparta	60	74	6	66.6	64	75.2
	Burdur	13	16	2	22.2	10	11.7
	Antalya	6	7.4	-	-	11	12.9
	Afyon	2	2.4	1	11.1	-	-
Eğitim durumu (%)	İlköğr.	16	19.7	4	44.4	25	29.4
	Ortaokul	12	14.8	1	11.1	10	11.7
	Lise	20	24.6	4	44.4	26	30.5
	Lisans	33	40.7	-	-	24	28.2
Fırçalama sıklığı (%)	Hiç	16	19.7	6	66.6	22	25.8
	Arada bir	39	48.1	2	22.2	34	40
	Günde bir	15	18.5	-	-	15	17.6
	Günde iki	11	13.5	1	11.1	14	16.4

Tablo 7. Gruplara Ait Bölgesel Yerleşim, Eğitim Durumu ve Fırçalama Sıklığına İlişkin Veriler

Periodontal tanılarına göre gruplandırılmış, AAA’ li ve AAA-amiloidozisli grupların AAA’ ne özgü tanı kriterlerine (ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı ve deri lezyonları) ve son bir yılda geçirmiş oldukları atak sayılarına göre dağılımları Tablo 8’ de sunuldu. Ateş ve karın ağrısı, AAA-periodontitis ve AAA-amiloidozisli bireylerin tamamında görülürken bu oran AAA-periodontal sağlıklı bireylerde sırasıyla %81.3 ve %72.9’ du. Eklem ağrısı en sık AAA-amiloidozisli bireylerde görülmüştür. Deri lezyonları ise AAA-periodontitisli grupta diğer gruplara göre yüksek orandadır.

		AAA- periodontitis	AAA- periodontal sağlıklı	AAA- amiloidozis
Ateş,	n (%)	38 (100)	35 (81.3)	9 (100)
Karın ağrısı,	n (%)	38 (100)	31 (72.09)	9 (100)
Eklem ağrısı,	n (%)	25 (65.7)	20 (46.5)	8 (88.8)
Deri lezyonları,	n (%)	14 (36.8)	2 (4.6)	1 (11.1)
Atak sıklığı yılıda (%)	1-2	3 (7.8)	12 (27.9)	-
	3-4	9 (23.6)	16 (37.2)	2 (22.2)
	5-6	11 (28.9)	10 (23.2)	2 (22.2)
	7-8	3 (7.8)	2 (4.6)	2 (22.2)
	9-10	8(21.05)	2 (4.6)	-
	11>	4 (10.5)	1 (2.3)	3 (33.3)

Tablo 8. Klinik Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Test Gruplarının Klinik Semptomları ve Atak Sayıları

Tablo 9 gruplara ait klinik periodontal parametreleri göstermektedir. AAA, AAA-amiloidozis ve sistemik sağlıklı kontrol grupları arasında CD ve KAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

AAA-amiloidozis grubunda CD değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ($p:0.44$), AAA-amiloidozis grubunda KAS değeri hem AAA hem de sistemik sağlıklı kontrol gruplarına göre artış gösterdi (sırasıyla $p:0.006$, $p:0.019$) (Tablo 10).

Klinik periodontal parametreler (ort. \pm SS)	AAA (n:81)	AAA-amiloidozis (n:9)	Kontrol (n:85)	<i>p</i> değeri
PI	1.10 \pm 0.48	1.20 \pm 0.38	1.20 \pm 0.42	0.623
GI	1.08 \pm 0.55	1.12 \pm 0.40	1.14 \pm 0.45	0.395
SK (%)	45.73 \pm 36.29	53.62 \pm 32.43	50.55 \pm 28.96	0.738
CD (mm)	3.00 \pm 0.93	3.38 \pm 1.02	2.73 \pm 0.86	0.048
KAS (mm)	3.15 \pm 1.22	4.13 \pm 1.51	2.96 \pm 1.10	0.021

Tablo 9. Gruplara ait Klinik Periodontal Parametreler

Klinik peridental parametreler (ort. ± SS)	Gruplar	p değeri
CD (mm)	AAA+amiloidozis ↔ Kontrol	0.044
KAS (mm)	AAA+amiloidozis ↔ AAA	0.006
	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	0.019

Tablo 10. Gruplar Arası Klinik Periodontal Parametre Verilerinin Karşılaştırılması ($p < 0.005$)

Tüm AAA' li bireyler değerlendirildiğinde AAA grubunda CD ve KAS sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p:0.047$, $p:0.046$) (Tablo 11).

Klinik Periodontal Parametreler (ort. ± SS)	AAA (n:90)	Kontrol (n:85)	p değeri
Pİ	1.18±0.47	1.20±0.42	0.614
Gİ	1.09±0.52	1.14±0.45	0.421
SK (%)	48.64± 33.21	50.55±28.96	0.684
CD (mm)	3.10±0.78	2.73±0.86	0.047
KAS (mm)	3.67±1.23	2.96±1.10	0.046

Tablo 11. Test Ve Kontrol Gruplarının Klinik Periodontal Parametre Verileri Karşılaştırılması

Oksidatif stres parametrelerinin gruplara göre ortalama değerleri Tablo 12' de sunuldu. TAS, TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ değerleri AAA, AAA-amiloidozis ve sistemik sağlıklı kontrol grubunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$). TAS kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, diğer dört parametre (TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ) AAA ve AAA-amiloidozis gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Salya parametreleri (ort. ± SS)	AAA (n:81)	AAA-amiloidozis (n:9)	Kontrol (n:85)	<i>p</i> değeri
TAS (µmol/l)	0.73±0.35	0.66±0.24	1.14± 0.51	<0.001
TOS (mmol/l)	23.78±13.69	39.42±15.31	12.90± 11.05	<0.001
8OHdG (pg/mL)	82.80± 82.09	130.35±87.70	12.78±19.88	<0.001
MDA (µmol/l)	2.70±1.15	4.12±1.41	1.70±0.72	<0.001
OSİ (TOS/TAS)	32.57	59.72	11.31	<0.001

Tablo 12. Gruplara Ait Oksidatif Stres Parametreleri

TOS, 8OHdG ve MDA AAA-amiloidozis grubunda AAA (sırasıyla p:0.001, p:0.027, p:<0.001) ve kontrol gruplarına (p:<0.001) göre yüksek iken, TAS kontrol grubunda hasta grupları (AAA ve AAA-amiloidozis)' na göre yüksekti (sırasıyla p:<0.001, p:0.002). AAA-amiloidozis grubu kontrol grubuna göre artmış OSİ (p:<0.001), AAA grubu da, kontrol grubuna göre artmış TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ seviyeleri gösterdi (p:<0.001) (Tablo 13).

Salya parametreleri (ort. ± SS)	Gruplar	<i>p</i> değeri
TAS (µmol/l)	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	0.002
	AAA ↔ Kontrol	<0.001
TOS (mmol/l)	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ AAA+amiloidozis	0.001
8OHdG (pg/mL)	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ AAA+amiloidozis	0.027
MDA (µmol/l)	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ AAA+amiloidozis	<0.001
OSİ (TOS/TAS)	AAA +amiloidozis ↔ Kontrol	<0.001
	AAA ↔ Kontrol	<0.001

Tablo 13. Gruplar Arasın Salya Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması (*p*<0.005)

AAA ve kontrol gruplarının periodontal tanılarına göre klinik periodontal ve salya oksidatif stres parametreleri Tablo 14’ te gösterildi. CD ve KAS hem AAA hem de kontrol grubunda periodontitis hastalarında anlamlı derecede yüksekti. AAA-periodontitis grubunda AAA-periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek 8OHdG, MDA ve OSİ seviyeleri mevcuttu (sırasıyla p:0.037, p:0.043, p:0.042). TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ ise kontrol grubunda periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p:<0.001, p:0.007, p:<0.001, p:<0.001).

Klinik Periodontal Ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri (ort. ± SS)	AAA (n:90)			Kontrol (n:85)		
	Periodontitis (n:45)	Periodontal sağlıklı (n:45)	<i>p</i> <i>değeri</i>	Periodontitis (n:37)	Periodontal sağlıklı (n:48)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Pİ	1.31±0.47	0.92±0.41	0.335	1.43±0.35	1.02±0.39	0.282
Gİ	1.33±0.57	0.86±0.44	0.298	1.38±0.36	0.96±0.43	0.186
SK (%)	63.45±34.66	24.90±24.83	0.164	66.89±25.86	23.95±22.80	0.693
CD (mm)	3.77±0.83	2.16±0.55	0.013	3.40±0.64	2.40±0.42	0.007
KAS (mm)	3.88±1.15	2.18±0.57	<0.001	4.12±0.93	2.40±0.42	<0.001
TAS (µmol/l)	0.66±0.31	0.79±0.37	0.145	0.70±0.39	1.47±0.30	0.072
TOS (mmol/l)	29.09±14.13	19.22±11.63	0.115	20.19±11.35	7.27±6.73	<0.001
8OHdG (pg/mL)	105.19±91.34	63.52±68.57	0.037	19.59±27.48	7.53±7.97	0.007
MDA (µmol/l)	3.04±1.23	2.42±1.00	0.043	2.12±0.80	1.38±0.44	<0.001
OSİ (TOS/TAS)	44.07	24.32	0.042	28.84	4.94	<0.001

Tablo 14. AAA Ve Kontrol Gruplarının Periodontal Tanılarına Göre Klinik Periodontal Ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri

Tablo 15’ de bireyler periodontal tanılarına göre AAA ve kontrol grubu olarak, klinik periodontal ve salya oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirildi. Periodontitis grubunda AAA ve kontrol grupları arasında CD ve KAS açısından anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla p:0.038, p:0.033). Periodontal sağlıklı bireylerde TAS seviyesi AAA grubunda anlamlı derecede düşüktü (p:<0.001). Hem periodontitis hem de periodontal sağlıklı olan AAA’ li bireylerde kontrol grubuna göre TOS, 8OHdG, MDA (p:<0.001) ve OSİ (sırasıyla p:0.048, p:<0.001) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Klinik Periodontal Ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri (ort. ± SS)	Periodontitis (n:82)			Periodontal sağlıklı (n:92)		
	AAA (n:45)	Kontrol (n:37)	<i>p</i> değeri	AAA (n:44)	Kontrol (n:48)	<i>p</i> değeri
PI	1.31±0.47	1.43±0.35	0.232	0.92±0.41	1.02±0.39	0.244
GI	1.33±0.57	1.38±0.36	0.679	0.86±0.44	0.96±0.43	0.507
SK (%)	66.89±25.86	63.45±34.66	0.635	23.00± 22.83	24.95±24.80	0.464
CD (mm)	3.77±0.83	3.40±0.64	0.038	2.16±0.55	2.40±0.42	0.060
KAS (mm)	4.41±1.34	4.12±0.93	0.033	2.18±0.57	2.40±0.42	0.092
TAS (µmol/l)	0.66±0.31	0.70±0.39	0.610	0.79±0.37	1.47±0.30	<0.001
TOS (mmol/l)	29.09±14.13	20.19±11.35	<0.001	19.22±11.63	7.27±6.73	<0.001
8OHdG (pg/mL)	105.19±91.34	19.59±27.48	<0.001	63.52±68.57	7.53±7.97	<0.001
MDA (µmol/l)	4.31±1.37	2.12±0.80	<0.001	2.58±1.00	1.38±0.44	<0.001
OSİ (TOS/TAS)	44.07	28.84	0.048	24.32	4.94	<0.001

Tablo 15. Periodontal Tanılarına Göre AAA ve Kontrol Grubu Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri

GRUPLAR ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Tablo 16’ da AAA’ li gruba ait klinik periodontal ve oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendi. Pİ, Gİ, CD ve KAS, TAS ile anlamlı derecede negatif korelasyon gösterirken, Pİ ve SK (%) dışındaki klinik periodontal parametreler TOS ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Tüm klinik periodontal parametreler 8OHdG ve MDA ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, TAS ile MDA arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 17).

		rho	p değeri
Pİ	TAS (µmol/l)	-0.295	0.004
	TOS (mmol/l)	0.109	0.169
	8OHdG (pg/mL)	0.250	0.013
	MDA (µmol/l)	0.198	0.039
Gİ	TAS (µmol/l)	-0.256	0.011
	TOS (mmol/l)	0.205	0.034
	8OHdG (pg/mL)	0.236	0.018
	MDA (µmol/l)	0.311	0.003
SK (%)	TAS (µmol/l)	-0.181	0.056
	TOS (mmol/l)	0.164	0.074
	8OHdG (pg/mL)	0.239	0.017
	MDA (µmol/l)	0.223	0.024
CD (mm)	TAS (µmol/l)	-0.355	0.001
	TOS (mmol/l)	0.240	0.016
	8OHdG (pg/mL)	0.323	0.002
	MDA (µmol/l)	0.275	0.007
KAS (mm)	TAS (µmol/l)	-0.375	<0.001
	TOS (mmol/l)	0.276	0.007
	8OHdG (pg/mL)	0.271	0.007
	MDA (µmol/l)	0.262	0.009

Tablo 16. AAA’ li Grupta Klinik Periodontal Parametreler ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

		rho	p değeri
TAS (µmol/l)	TOS (mmol/l)	0.069	0.271
TAS (µmol/l)	8OHdG	-0.053	0.321
TAS (µmol/l)	MDA (µmol/l)	-0.232	0.019
TOS (mmol/l)	8OHdG	0.113	0.158
TOS (mmol/l)	MDA (µmol/l)	0.050	0.329
8OHdG (pg/mL)	MDA (µmol/l)	0.064	0.285

Tablo 17. AAA’ li Grupta Salya Oksidatif Stres Parametlerinin Korelasyonları

Kontrol grubuna ait klinik periodontal ve salya oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 18 ve 19’ da sunuldu. Tüm klinik periodontal parametreler TAS ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi. TOS ve MDA tüm klinik periodontal parametreler ile anlamlı pozitif korelasyonda iken, 8OHdG, SK (%), CD ve KAS ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. (Tablo 18). TAS ile diğer salya parametreleri arasında anlamlı negatif ilişki görülürken, TOS-8OHdG ve TOS-MDA arasındaki anlamlı ilişki pozitif (Tablo 19).

		rho	p değeri
Pİ	TAS (µmol/l)	-0.357	<0.001
	TOS (mmol/l)	0.293	0.003
	8OHdG (pg/mL)	0.114	0.149
	MDA (µmol/l)	0.233	0.016
Gİ	TAS (µmol/l)	-0.345	0.001
	TOS (mmol/l)	0.242	0.013
	8OHdG (pg/mL)	0.165	0.066
	MDA (µmol/l)	0.207	0.028
SK (%)	TAS (µmol/l)	-0.348	0.001
	TOS (mmol/l)	0.243	0.012
	8OHdG (pg/mL)	0.215	0.024
	MDA (µmol/l)	0.182	0.048
CD (mm)	TAS (µmol/l)	-0.596	<0.001
	TOS (mmol/l)	0.599	<0.001
	8OHdG (pg/mL)	0.318	0.002
	MDA (µmol/l)	0.545	<0.001
KAS (mm)	TAS (µmol/l)	-0.595	<0.001
	TOS (mmol/l)	0.687	<0.001
	8OHdG (pg/mL)	0.286	0.004
	MDA (µmol/l)	0.507	<0.001

Tablo 18. Sistemik Sağlıklı Grupta Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

		rho	p değeri
TAS (µmol/l)	TOS (mmol/l)	-0.385	<0.001
TAS (µmol/l)	8OHdG (pg/mL)	-0.259	0.008
TAS (µmol/l)	MDA (µmol/l)	-0.238	0.014
TOS (mmol/l)	8OHdG (pg/mL)	0.313	0.002
TOS (mmol/l)	MDA (µmol/l)	0.420	<0.001
8OHdG (pg/mL)	MDA (µmol/l)	0.119	0.139

Tablo 19. Sistemik Sağlıklı Grupta Oksidatif Stres Parametlerinin Korelasyonları

Tablo 20 ve 21’ de AAA-amiloidozisli gruba ait klinik periodontal ve salya oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyonlar görülmektedir. AAA-amiloidozisli grupta CD, KAS ve TAS ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, KAS ile MDA arasındaki anlamlı ilişki pozitifdir.

		rho	p değeri
Pİ	TAS (µmol/l)	-0.383	0.155
	TOS (mmol/l)	-0.152	0.348
	8OHdG (pg/mL)	-0.230	0.276
	MDA (µmol/l)	0.050	0.449
Gİ	TAS (µmol/l)	-0.575	0.053
	TOS (mmol/l)	0.097	0.402
	8OHdG (pg/mL)	-0.119	0.380
	MDA (µmol/l)	0.035	0.465
SK (%)	TAS (µmol/l)	-0.498	0.105
	TOS (mmol/l)	0.145	0.366
	8OHdG (pg/mL)	-0.314	0.224
	MDA (µmol/l)	-0.484	0.112
CD (mm)	TAS (µmol/l)	-0.931	<0.001
	TOS (mmol/l)	0.408	0.138
	8OHdG (pg/mL)	-0.112	0.387
	MDA (µmol/l)	0.481	0.095
KAS (mm)	TAS (µmol/l)	-0.699	0.018
	TOS (mmol/l)	0.532	0.070
	8OHdG (pg/mL)	0.049	0.450
	MDA (µmol/l)	0.884	0.001

Tablo 20. AAA-Amlioidozis’ li Grupta Klinik Periodontal ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

		rho	p değeri
TAS (µmol/l)	TOS (mmol/l)	-0.385	0.153
TAS (µmol/l)	8OHdG (pg/mL)	0.180	0.322
TAS (µmol/l)	MDA (µmol/l)	-0.553	0.061
TOS (mmol/l)	8OHdG (pg/mL)	0.380	0.156
TOS (mmol/l)	MDA (µmol/l)	0.487	0.092
8OHdG (pg/mL)	MDA (µmol/l)	0.296	0.220

Tablo 21. AAA-Amlioidozis’ li Grupta Salya Oksidatif Stres Parametlerinin Korelasyonları

5. TARTIŞMA

Günümüzde periodontal ve sistemik sağlık fenomeni yaşam kalitesinin en önemli göstergesi olarak tanımlanırken [183], gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kronik hastalıklar ile ilişkili artmış mortalite ve morbidite oranları, araştırmacıları kronik hastalıkta genetik faktörlerin rolü ve gen modülasyon stratejileri ile periodontal ve sistemik hastalığın önlenmesine yöneltmiştir. Periodontal-sistemik hastalık fenomeninin coğrafik, ırksal ve genetik yatkınlık (IL-1, TNF- α , Fc reseptör, MMP ve katepsin C gen polimorfizmleri v.b.) gibi modifiye edilemeyen risk faktörlerinin varlığında çok daha kompleks hale gelmesi, epigenetik karakterli [16, 17, 92, 95, 98-100, 184] ve kronik hastalıklar olan AAA ve periodontitisin Akdeniz ülkelerindeki yüksek oranları [54, 185, 186] (WHO, 2012) ülkemizin coğrafik durumu da dikkate alındığında AAA ve periodontitis ilişkisinde salya oksidatif stres ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızın hipotezlerinin en belirleyici gerekçeleri olarak sunulabilir.

Periodontal hastalığın epigenetik karakteri yanında, multifaktöriyel etiyojisi ve genotip-fenotip etkileşimlerinin periodontal ve sistemik hastalık [187] üzerine olan etkileri düşünüldüğünde çalışma popülasyonunun özellikleri büyük önem kazanmaktadır. Sistemik hastalıkların (diabet, romatoid artrit, vb.) ve kötü alışkanlıkların (sigara ve alkol kullanımı) da oksidatif stresi belirgin şekilde etkilediğine dair kanıtlar [153, 155, 188, 189] da dikkate alınarak, çalışma popülasyonumuzun klinik ve genetik testler ile tanı konularak oluşturulmasının sonuçlarımızın daha objektif yorumlanmasına olanak sağladığını düşünmekteyiz.

AAA' nin inflamatuvar, kalıtsal ve kendini sınırlayabilen karakteri [190], ırksal ve coğrafik özellikler taşımaktadır. Türkiye' deki prevalansı (1/1075) ve taşıyıcılık oranı (1/5) oldukça yüksektir [12].

Çalışma popülasyonumuzu, büyük çoğunluğu Isparta merkezinden olmak üzere Isparta ve çevre illerden (Burdur, Antalya, Afyon) bireyler oluşturmuştur. Daha önce Türkiye' nin çeşitli bölgelerinde AAA prevalans çalışmaları bulunmakla birlikte [12, 191-194], Isparta ve çevresindeki illeri kapsayan bölgede AAA ile ilişkili ilk prevalans verileri Fentoğlu ve ark., tarafından rapor edilmiş olup; 1/2000 olarak belirlenmiştir (TÜBİTAK-114S509 no'lu proje). Bu oran diğer prevalans çalışmaları ile benzerlik gösterirken, sadece

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi' ne başvuran ve takip edilen hastaların oluşturduğu tek merkezli bir kesitsel çalışmanın tahmini prevalans oranlarını yansıtabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Epigenetik faktörlerin cinsiyet üzerine olan etkileri dikkate alındığında AAA' nin erkeklerde kadınlara oranla daha sıklıkla görülmesi dikkat çekicidir [9, 12, 14]. Çalışmamızda AAA' li grupta kadın ve erkek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kadın hasta sayısı daha fazladır (36E/54K). Bu oranlar farklı çalışmalarda 1.5-2/1 [9], 1.2/1 [12] ve 1.8/1 [14] olarak verilmekle birlikte bölgesel farklılıkların da cinsiyet açısından sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir.

Genellikle klinik olarak orta ağırlık AAA skoruna sahip olan çalışma popülasyonumuzda eklem ağrısı en sık AAA-amiloidozisli grupta görülürken, ateş ve karın ağrısı periodontitis varlığında AAA' li hastaların tamamında gözlemlendi. Deri lezyonlarının ise AAA-periodontitisli grupta yüksek oranı dikkat çekici idi. Bu durum her iki hastalığın patogenezinde görülen subklinik bir inflamasyonun [26, 50, 72] sistemik etkileri olarak düşünülmeli ve hipotezimizin de subjektif kanıtları olarak vurgulanmalıdır.

AAA ilişkili amiloidozisli bireylerde diğer gruplara göre düşük sosyo-kültürel düzey ve eksik fırçalama alışkanlığı çalışmamız ile ortaya konulan veriler arasındadır. AAA ilişkili amiloidozisli hastalarda AAA tanı zamanının geç olduğu, kolşisini düzenli kullanmadıkları bildirilirken düşük sosyo-kültürel seviyenin AAA' nin klinik semptomları ve prognozunda etkili olduğu rapor edilmiştir [49]. Bulgularımız da dikkate alındığında AAA ve periodontal hastalıkla ilişkili sosyo-demografik özelliklerin her iki hastalığın ortak kazanılmış davranışsal risk faktörlerine de sahip olabileceğini düşündürebilir.

AAA' nin en önemli komplikasyonu olarak ortaya çıkan sekonder amiloidozis AAA' li hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli bir bulgudur [195]. AAA ve sekonder amiloidoziste bazı ortak gen mutasyonlarının mevcudiyeti iki hastalığın ortak patogenezinine ilişkin güçlü kanıtlar sunmaktadır [196]. Türk popülasyonunda AAA' ne bağlı amiloidozis oranı %12.9 - %40' tır [12, 52]. Saatçi ve ark., [53] bu oranın %2.9' a kadar indiğini belirtmişlerdir. Bizim popülasyonumuzda klinik değerlendirmeye alınan 124 AAA hastasının 13 tanesi amiloidozisli olarak tanı almış ve %10.4' lük bir oranda AAA' ne bağlı amiloidozis geliştiği çalışmamız sonuçları ile ortaya konmuştur. Sonuçlarımız daha önce AAA ilişkili amiloidozis prevalansına ilişkin çalışmalar ile paralellik göstermiştir [52, 197, 198].

Genetik mutasyonu ilk tanımlanmış hastalık olan AAA *MEFV* gen mutasyonları ile ilişkilidir [16, 17]. Irksal ve coğrafik farklılıklarla da ilişkili klinik bulgulara ek olarak *MEFV* geninin 2. (E148Q ve R202Q) ve 10. (M694V, M680I, V726A ve M694I) ekzonlarında bulunabilen mutasyonlar ile tanımlanan AAA' nin patogenezinde özellikle M694V mutasyonlarının rol oynadığı vurgulanmaktadır [12, 17]. AAA ile ilişkili sekonder amiloidoziste *MEFV* mutasyonlarının rolü henüz tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte M694V homozigot mutasyonunun AA amiloidozisi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [196]. Isparta merkezli olarak Fentoğlu tarafından yürütülen ve bir altın standart olarak kabul edilen DNA sequencing metodu [199] kullanarak AAA' li hastalarda ekzon 2 ve 10' daki mutasyonların değerlendirildiği projede M694V/R202Q homozigot mutasyonlarının AAA' li bireylerde AAA kliniği ve amiloidozis ilişkili komplikasyonlarından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışma popülasyonumuzda M694V mutasyonu bütün AAA ve AAA-amiloidozis hastalarında mevcut olup tıp literatürü ile uyumludur.

Amiloidozisi bulunmayan sadece AAA ile ilişkili M694V mutasyonunu klinik periodontal parametreler ile ilişkisini gösteren ilk rapor söz konusu mutasyonunun periodontitis riskini 3.5 kat arttırdığına dikkat çekmiştir. Araştırmacılar polimeraz chain reaction (PCR) metodu kullanarak sadece 5 mutasyonu (E148Q, M694V, M680I, M694I ve V726A) ve yalnız AAA' li hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında AAA' li hastalarda artmış Pİ, Gİ ve KAS bildirmişlerdir [176]. Söz konusu ilk rapordan farklı olarak Fentoğlu ve ark., DNA sequencing metodu kullanarak ekzon 2 ve 10' da bulunan tüm mutasyonları hem AAA' li hem de sistemik sağlıklı bireylerde değerlendirdikleri vaka kontrollü çalışmalarında M694V mutasyonuna ek olarak R202Q mutasyonun da klinik periodontal parametreler üzerinde etkisi olduğunu ilk kez rapor etmişlerdir. Tamamını M694V mutasyonuna sahip olan hastaların oluşturduğu çalışmamızdaki AAA grubundaki artmış klinik periodontal parametreler de bu bulgulara kanıt olarak gösterilebilir.

AAA, sekonder amiloidozis ve periodontal hastalık ile ilişkili literatürdeki çalışmaların hemen hepsinin Türk popülasyonlarında yapılmış olması [170, 171] ve sekonder amiloidozisten farklı olarak öncü proteinini amiloid benzeri protein (AL)' den alan ve plazminojen gen mutasyonları ile ortaya çıkabilen primer amiloidozisin dışınde görülmesi ile karakterize olan lignöz periodontitis vakalarının ilk olarak Günhan ve ark., tarafından olmak üzere, Türkiye' den bildirilmiş olması dikkat çekicidir [200-203]. Fentoğlu ve ark., E148Q heterozigot AAA taşıyıcısı olan primer renal amiloidozisli

hastada generalize agresif periodontitis olgusu rapor etmişlerdir [172]. Bu olgudan yola çıkılarak AAA, amiloidozis ve periodontal hastalık ilişkisi genetik yönüyle ilk olarak Fentoğlu ve ark., tarafından araştırılmış, amiloidozisin C185Y ve Y283S gibi amiloid ilişkili gen mutasyonlarından bağımsız olarak M694V mutasyonunun Isparta ve bölgesindeki amiloidozis ve periodontal hastalık ilişkisindeki rolüne dikkat çekilmiştir [204, 205]. Cengiz ve ark., sekonder amiloidozisin en fazla AAA' ne bağlı olarak ortaya çıktığını ve bu popülasyonda periodontitis prevalansını %47.5 olarak bildirirlerken [171], AAA-amiloidozisli grupta AAA ve kontrol gruplarına göre yüksek serum akut faz reaktanları (CRP, fibrinojen), Gİ ve Pİ rapor etmişlerdir [170]. Aynı araştırmacılar periodontal tedavi sonrası azalan serum akut faz reaktanlarının AAA ilişkili sekonder amiloidozis riskini azaltabileceğini bildirmişlerdir [170, 171]. Fentoğlu ve ark., AAA-amiloidozis grubunda artmış klinik periodontal parametreler, SAA ve hs-CRP değerleri rapor etmişlerdir (TÜBİTAK-1001 114S509). Söz konusu raporlar AAA-amiloidozis grubunda AAA ve sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre artmış CD ve KAS seviyeleri gösteren çalışma bulgularımız ile desteklenmektedir.

Genel olarak çalışma bulgularımız AAA' li hastalarda artmış klinik periodontal parametreler yönüyle zaten çok sınırlı sayıda yapılan klinik çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermekle birlikte, amiloidozisi bulunmayan sadece AAA' li bireylerin değerlendirildiği; aynı popülasyonun 3 ayrı raporla sunulduğu çalışma sonuçları ile farklılık göstermektedir [173-175]. Söz konusu birinci raporda genetik analizler yapılmaksızın sadece Tell-Hashomer kriterlerine göre tanı alan AAA hastalarını dahil eden Bostancı ve ark., klinik periodontal parametreler ve periodontal hastalık şiddeti açısından AAA ve sistemik sağlıklı kontrol grubunda 'şiddetli periodontitis' prevalansının farklılık göstermediğini, CD ve KAS açısından anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir [173]. Aynı araştırmacılar AAA' li ve sistemik sağlıklı bireylerde başlangıç ve periodontal tedaviyi takiben 6. hafta kontrollerinde serum sitokin (IL-1 β , IL-1ra ve IL-10) seviyelerinin AAA ve sistemik sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir [175]. Bostancı ve ark., kendi sonuçlarını AAA' li hastaların aldıkları kolşisin tedavisinin periodontal hastalık ve DOS sitokin [175] ve oksidatif stres [174] seviyeleri üzerindeki koruyucu etkisi ile açıklamışlardır. Çalışmamıza dahil edilen AAA' li hastaların büyük çoğunluğu orta ağırlık AAA skoruna sahip olup, çalışmamızda da tüm hastaların günlük 1.5 gramlık kolşisin tedavisi altında oldukları bilinmektedir.

Kolşisin, nötrofil ve endotelyal hücrelerin yüzey adhezyon moleküllerine ve mikrotübüllerine zarar vererek nötrofillerin migrasyonunu inhibe etmekte ve antiinflamatuvar etki yaratmaktadır. Böylece lökositler arası ilişki de inhibisyona uğratılmaktadır [29]. Öte yandan kolşisinin periodontitis üzerindeki etkisini değerlendiren deneysel bir model de bulunmamaktadır. Bostancı ve ark.,'nın kolşisinin periodontal hastalığıdaki rolü ile ilişkili hipotezlerinden tamamen farklı olarak; zaten primer olarak nötrofil fonksiyonları ile ilişkisi kanıtlanmış AAA' inde, etki mekanizması sadece nötrofil apoptozisi ile kanıtlanmış olan kolşisinin DOS sitokin seviyeleri üzerindeki koruyucu etkisinden ziyade; kesitsel bir çalışma dizaynı ile ancak inflamasyonu maskeleyebilen ve uzun dönemdeki etkilerinin dikkate alınmasının vurgulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışma popülasyonlarının farklı demografik özellikleri ve örneklem büyüklüğü gibi faktörler yanı sıra, AAA gibi geniş bir mutasyon profiline sahip olabilen genetik bir hastalığın sadece klinik tanı ile oluşturulmuş bir popülasyonda yapılmış olması, farklı AAA mutasyonlarının lokal ve sistemik fenotip üzerine olan etkileri de dikkate alındığında çalışma sonuçlarımız arasındaki farklılıkları büyük ölçüde açıklayabilecektir.

Çalışmamız AAA, AAA' ne ilişkin amiloidozis, periodontal hastalık ve salya oksidatif stres ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Oral ve sistemik hastalıklar için yeni bir tanılayıcı araç olarak kullanılan salya, invaziv olmayan yöntemler ile elde edilmesi en kolay vücut sıvılarından biridir [206]. Salyanın lokal ve sistemik biyobelirteçleri içermesi periodontal hastalıklar açısından da hastaya spesifik diagnostik niteliğinin kanıtıdır [206, 207]. Kronik periodontitisli hastaların salyalarında bağ doku yıkımını ve kemik re-modellingini gösteren belirteçler gibi inflamatuvar göstergeler tespit edilmiş olup, kardiyovasküler hastalıklı bireylerin salyalarında CRP, TNF- α ve myeloperoksidaz gibi inflamatuvar belirteçler bulunduğu rapor edilmiştir [208-210]. Sözü edilen birçok çalışma ile desteklendiği üzere diagnostik bir araç olabilmesi ve örnek eldesinin bireyler için en az travmatik olan vücut sıvısı olması AAA ve periodontal hastalık ilişkisini değerlendirmeye yönelik verilerin salya ile elde edilebileceği düşüncesini desteklemektedir.

Uyarılmamış total salya kompozisyonunun nicelik ve dolayısıyla nitelik açısından objektif diagnostik değere sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [211, 212]. Uyarılmış salya akışının salya hacmini arttırıp konsantrasyonunu düşürürken, doku degradasyonunda önem teşkil edebilecek doku metabolitleri ve DOS' na ait bazı

elementler içerdiği de bilinmektedir [211, 213]. Uyarılmış salya mastikasyon prosesi ile, periodontal ceplerden DOS' nın yüksek miktarda atılımı ve plazma içeriğindeki artışa bağlı olarak test edilen belirteçlerin seviyelerini gölgeleyebilir [188]. Çalışmamızda uyarılmamış salya modeli kullanılmış olup, gruplar arasında salya hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Genel olarak salya, serum ve DOS açısından periodontal hastalıklı bireylerde TAS, TOS ve 8OHdG seviyeleri farklılık göstermemektedir. Üstelik, MDA' nın serum seviyeleri periodontal sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, salya ve DOS' ndaki artmış seviyeleri çeşitli çalışmalar ile desteklenmiştir [131, 155, 161, 164]. Torumtay ve ark., günümüzde metabolik hastalıklar ve periodontal hastalık ilişkisinde salya inflamatuvar belirteçlerinin seruma kıyasla daha diagnostik bir belirteç olabileceğine dikkat çekmişlerdir [167]. Özellikle peroksidaz sistemiyle de [214] dentogingival ünitenin en önemli savunma mekanizması olan salyanın periodontal hastalık patogenezindeki rolü de dikkate alınarak çalışmamızda oksidatif stres parametrelerinin salyada değerlendirilmesinin uygun olabileceği düşünülmüştür.

Oksidatif stres organizmada oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu oluşan, periodontal dokuları da etkileyebilen sistemik bir yıkım mekanizmasıdır. Oksidatif stres antioksidanlar ve sıklıkla lipid, protein ve DNA' te oluşan oksidatif hasar ürünlerinin ölçümü ile yapılır [215]. Oksidatif modifikasyon ürünlerinin ölçümü oksidatif stresin en etkili şekilde değerlendirilmesini sağlamakla birlikte, TAS ve TOS ölçümü ile oksidatif hasar az miktarda örnek ile pratik ve çok yönlü değerlendirilirken [129], oksidan-antioksidan dengeye ilişkin aydınlatıcı bir veri olan OSİ, periodontal hastalık için de oksidatif stresin saptanmasında uygun ve geçerli bir parametre olarak görülmektedir [131]. Oksidatif stresi açıkça tanımlamak için spesifik belirteçler gösterilmiş olmasına rağmen farklı oksidan moleküllerin ayrı ayrı değerlendirilmesi, oksidatif hasarın tespitinde bilgi kirliliğine neden olabilir [155]. Bu yönüyle çalışmamızda TAS ve TOS ölçümü yapılmıştır. Oksidatif hasarın oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluştuğu düşünüldüğünde TAS, TOS ölçümü ve OSİ oranının belirlenmesi ile söz konusu denge hakkında yorum yapabilmemiz olanaklı hale gelmiştir.

Yaşam süreleri kısa ve tespiti kolay ürünler olmadığı bilinmekle birlikte ROT son derece toksiktir; mikrobiyal ajanlara öldürücü etkisi yanı sıra, hücrelerde LPO gibi etkiler de yaratır. Sürekli tekrar eden LPO üretimi oksidatif strese neden olarak, membran başta olmak üzere hücre yapısına zarar verir. LPO oksidatif strese neden olurken bu süreç çeşitli

belirteçlerin izlenmesi ile tespit edilebilir [216, 217]. Oksidatif stres artışını indükleyen poliansatüre yağ asit peroksidasyon ürünü olan MDA Periodontoloji Bilim Alanı da dahil olmak üzere en önemli ve çok çalışılan oksidatif stres göstergesidir [122, 131, 161, 164]. ROT ilişkili doku hasarının ölçümünde MDA gibi son LPO ürünlerinin kullanılabileceği bildirilirken [217, 218], kronik apikal periodontitisli dişler çevresindeki dokularda artmış MDA seviyeleri periodontal hastalık ve LPO ilişkisinin net bir kanıtı olarak gösterilmektedir [219]. Akalın ve ark., periodontitiste serumdan ziyade salya MDA seviyelerinin periodontal hastalık şiddeti ile yakından ilişkisini vurgulamışlardır [164].

Salya ve periodontal hastalık olası ilişkisi azalan antioksidan ve artan oksidatif hasarla açıklanmaktadır [188, 211, 213]. Chapple ve ark., [188] periodontal hastalıklı bireylerde azalmış salya TAS seviyeleri bildirirlerken, periodontal hastalığın TAS' yi 4.5 kat düşürme olasılığını rapor etmişlerdir. Benzer olarak Sculley ve ark., [211] da periodontal hastalığı oral kavitedeki azalan salya antioksidan durum ve artan oksidatif hasar ile ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamızda sistemik sağlıklı periodontitisli grupta periodontal sağlıklı kontrol grubuna göre TAS için anlamlı bir farklılık görülmezken, salya TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ seviyeleri periodontitis grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız kronik periodontitisli hastalarda artmış salya TOS, MDA [131, 164] ve OSİ [131] seviyeleri ile TOS ve MDA arasında pozitif korelasyon [164] bildiren çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

8OHdG DNA hasarı öncülüğünde oksidatif hasara neden olurken [220], kronik inflamatuvar hastalıkları da içeren birçok hastalıkta DNA hasarı ile ilişkili oksidatif stres ölçümünde en çok kullanılan belirteçtir [221]. Birçok çalışmada salya ve/veya DOS 8OHdG seviyeleri periodontal hastalıkla ilişkili bulunurken [108, 118, 119, 122, 166, 222, 223], salyada artan 8OHdG konsantrasyonu periodontal tedavi altındaki dişlerde kötü prognoz göstergesi olarak da sunulmuştur [222]. Çanakçı ve ark., [165] sistemik sağlıklı kronik periodontitisli hastalarda artmış salya MDA ve 8OHdG seviyelerini periodontal inflamasyonla artan oksijen radikal aktivitesi ile ilişkilendirmişlerdir. Gingivitisli hastaların da dahil edildiği bir çalışmada kronik periodontitisli bireyler kontrol gruplarına göre artmış salya 8OHdG düzeyi göstermişlerdir [166]. Kronik periodontitisli hastalarda gerçekleştirilen söz konusu çalışmalara [165, 166, 222] paralel olarak çalışmamızda da sistemik sağlıklı kontrol grubunda periodontitisli bireylerde artmış 8OHdG seviyeleri görülürken, tüm klinik periodontal parametreler ile salya 8OHdG ve MDA seviyeleri arasında anlamlı korelasyonlar saptandı.

LPO ve DNA hasarı ile ilişkili oksidatif stres sadece periodontal hastalığıdaki rolü ile değil periodontal ve sistemik hastalık arasındaki ilişkide de gösterilirken [224, 225], periodontitis ve oksidatif stres ilişkisi hamilelik [155], preeklemsi gibi kötü gebelik sonuçlarında [157], diyabet [160] ve hiperlipidemi [122] gibi pek çok sistemik durumda vurgulanmıştır. Son yıllarda 6. majör komplikasyonu kronik periodontitis olan diyabetin periodontal hastalık ile olan ilişkisi oksidatif strese dayandırılmakta ve diyabet periodontitis çift yönlü ilişkisinde her iki hastalık için prognozu etkileyebilen bir risk faktörü olabileceği vurgulanmaktadır [155, 157, 158].

Son yıllarda periodontitis de dahil olmak üzere diyabet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkide insülin direncinden çok LPO ve DNA hasarı ile ilişkili oksidatif hasar üzerinde durulmaktadır. Bozulmuş lipid metabolizması ile tetiklenen artmış reaktif lipid radikallerinin peroksidasyonu ile nötrofillerde oluşan fonksiyonel bozukluklar [226, 227], diyabetik komplikasyonlarda ve periodontal hastalıkta hiperglisemiden çok hiperlipideminin rolünü vurgulayan çalışmalar [228] ile desteklenmektedir [229-232]. Nitekim çoğu zaman LPO ile başlayan oksidatif stres, belki de lipoksijenaz yolunun uyarılmasıyla ileri inflamasyon çözücü lipid mediyatörleri ile kontrol altına alınabilecektir [233, 234]. Günümüzde lipidlerin proinflamatuvar ve ileri çözücü mediyatörlerinin oransal değişimlerinin agresif periodontitis için bir risk faktörü olabileceği bildirilirken [235], Doğan ve ark., hiperlipidemi ve periodontitis ilişkisinde artmış serum lipoksinA4 seviyesi ve nötrofil/lenfosit oranına dikkat çekmişlerdir [236].

Hücre membranlarının lipid yapısı ve membran yüzey reseptörlerinin hücreler arası etkileşimdeki rolleri dikkate alındığında LPO ve DNA hasarı ile ilişkili artmış monositik fenotipin, genetik mutasyonu tanımlanmadan önce 'lipid metabolizma fonksiyon bozukluğu' ile de ilişkili olabileceği bildirilen AAA hastaları için de son derece önem kazandığı düşünülmelidir.

MEFV genindeki herhangi bir mutasyonun pirin proteininin antiinflamatuvar görevini engellediği ve hastalık bulgularını ortaya çıkardığı tespit edildiğinden bu yana [17], AAA ile ilgili çalışmalar inflamatuvar belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle atak dönemde artmış sitokin, SAA, CRP, fibrinojen gibi serum parametreleri gözlenirken, ataksız dönemde bile akut faz reaktanlarının sistemik sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu da bilinmektedir [37, 39]. Yıldırım ve ark., ataksız dönemdeki AAA hastalarında yüksek serum IL-1 β seviyesi rapor etmişlerdir [146]. Söz konusu araştırmacılar bir başka çalışmada ise ataksız dönemdeki AAA hastalarını sistemik sağlıklı

kontrolleriyle karşılaştırdıklarında serum eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, SOD ve MDA seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır [237].

Yaşam kaliteleri büyük ölçüde düşen atak dönemindeki AAA hastalarına yapılacak herhangi bir girişimin hastalığın prognozunu olumsuz etkileyeceği düşünülerek, hastalar ataksız periyotlarında çalışmamıza dahil edilmiştir. Bireylerin salya örneklerinin eldesi ve klinik periodontal ölçümleri ataksız dönemde yapılmıştır. Atak dönemi sonrası serum inflamatuvar sitokin ve akut faz reaktanları düzeylerinin yaklaşık 2 ay boyunca yüksek seviyede kaldığı rapor edilmektedir [238]. Çalışmamızda da bireylerden elde edilen örneklerin en son ataktan 2 ay sonra alınmasına dikkat edilmiştir.

AAA' li hastalar sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldıklarında, bazı nötrofil fonksiyon farklılıkları olduğu gösterilmiştir [30]. Ataklar sırasında inflamasyonun bulunduğu bölgelerde nötrofil artışının gözlenmesi, nötrofil fonksiyonları ile ilişkili çalışmalara ağırlık verilmesine neden olmuştur. Pirin-marenostrin proteinin görevi, nötrofil aktivasyonunu baskılayarak inflamasyonu inhibe etmektir [23]. ROT antioksidan mekanizmalar tarafından nötralize edilmesine rağmen, oksidan antioksidan denge bozulduğunda nükleik asit, lipidler ve proteinlere karşı oksidanların zararlı etkileri görülmektedir. Serbest radikallerin dolayısı ile ROT' nin en önemli kaynağı olan nötrofillerin AAA' nde anahtar rol oynadığı söylenebilir. Sarkasian ve ark. [144] , AAA hastalarının plazmalarında PMNL' lerden üretilen O_2^- ' nin kontrol grubuna göre fazla olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda PMNL' lerin ortaya çıkardığı O_2^- ile yıkıcı etkinin pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Kırkcali ve ark., [143] PMNL' lerdeki DNA hasarını ataksız dönemdeki AAA hastalarında ve AAA olmayan kontrol bireylerinde değerlendirmişlerdir. AAA grubunda kontrol grubuna göre PMNL' lerden izole edilen DNA üzerinde anlamlı derecede daha fazla lezyon gözlemlemişlerdir. Söz konusu çalışmalar nötrofillerin sürekli aktivasyonu ile serbest radikallerin yüksek miktarda üretiminin DNA hasarında artışa neden olduğunun kanıtları olarak sunulmuştur.

AAA' li bireylerde atak dönemlerinde artmış nötrofil aktivasyonu her ne kadar ortaya çıkan semptomlarla gözle görülür hale gelse de, ataksız dönemde AAA için bahsedilen subklinik inflamasyon oksidatif stres veya oksidan/antioksidan dengenin bozulması ile de ilişkilendirilmiştir [239]. Daha önceki çalışmalarda remisyon dönemlerinde de oksidatif stresin arttığına dair veriler ortaya konulmuştur [141, 143, 144, 238, 240, 241]. Savran ve ark., ataksız periyod dönemindeki 51 AAA' li hasta ile kontrol grubunu oluşturan 30 bireyi karşılaştırdıklarında AAA' li grupta kontrol grubuna göre

serum TOS' nin anlamlı derece arttığını, TAS' nin farklılık göstermediğini bildirmişlerdir [141]. Başka bir çalışmada da ataksız dönemdeki 120 AAA' li hastada artmış OSİ ve TOS bildirirlerken TAS' in değişmediği rapor edilmiştir [142].

Çalışmamız AAA ve AAA ilişkili sekonder amiloidoziste salya oksidatif stres parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması yanı sıra, DNA hasarı ürünü 8OHdG' nin de değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sonuçlarımız AAA' li grupta kontrol grubuna göre artmış salya TOS, OSİ, 8OHdG ve MDA düzeyleri gösterirken, düşük TAS seviyesi göstermiştir. Literatürdeki sınırlı veriler değerlendirildiğinde, bulgularımız AAA hastalarında yüksek serum MDA ve TOS seviyeleri rapor eden çalışmalar yanı sıra, AAA hastalarının DNA' larında oksidatif hasar gösteren çalışmalarla da desteklenmektedir [143-145].

Çalışmamızda AAA-amiloidozisli grupta hem AAA hem de sistemik sağlıklı kontrol gruplarına göre artmış salya TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ seviyeleri görülürken, salya TAS AAA-amiloidozisli grupta en düşük seviyede idi.

Literatürde AAA ve AAA-amiloidozisli hastaların oksidatif stres açısından değerlendirildiği tek bir çalışma mevcuttur. Söz konusu çalışmada, AAA ve AAA-amiloidozisli hastaların plazmalarında PMNL' lerden üretilen O₂⁻ seviyesinin 2 grup arasında farklılık göstermediği, ancak AAA-amiloidozisli grupta AAA' li bireylere göre artmış MDA seviyeleri bildirilmiştir. Bu durum amiloidozisli hastalardaki belirgin oksidatif hasarın nefrotik sendromla da ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür [145]. Amorf bir protein olan AA' nin güçlü bir akut faz reaktanı olan SAA' dan [48, 49] kaynaklandığı ve SAA gibi lipoprotein ilişkili reaktanların oksidatif stresteki rolleri [242] de dikkate alındığında LPO' nun AAA ilişkili amiloidoz patogenezindeki rolü de önem kazanmaktadır. Bulgularımız dahilinde AAA-amiloidozisli grubun diğer gruplara göre en yüksek klinik periodontal ve oksidatif stres parametreleri göstermesi AAA' li ve periodontitisli hastalarda amiloid ilişkili proteinlerin de iki hastalık patogenizinde önemli rol oynayabilecekleri konusundaki hipotezlere de önemli kanıt sağlamaktadır.

Sonuç olarak; AAA ve periodontitis ilişkisinde salya oksidatif stres ilişkisi ilk defa çalışmamızla değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre AAA' li periodontitisli grupta kontrol grubuna göre artmış salya TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ seviyeleri ve, klinik periodontal parametreler ile salya oksidatif stres parametreleri arasındaki önemli korelasyonlar, AAA ve periodontitis ilişkisinde oksidatif merkezli ortak bir mekanizmanın rol oynayabileceği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir. Sonuçlarımız da dikkate alındığında AAA' li

hastalarda defektif pirin-marenostrin proteinine bağlı olarak artan n6trofil fonksiyon bozuklukları [19, 30] ve immun h6cre fenotipinde periodontitise bağlı değişiklikler AAA ve periodontitis ilşkisinin çift y6nl6 olabileceğini d6ř6nd6rmektedir.

Hipotezimiz ve bulgularımız g6z 6n6nde bulundurularak, bir Akdeniz 6lkesi olarak 6lkemiz coğrafyası da dikkate alındığında 6alışmamız 6zg6n olup, AAA' li ve periodontitisli hastalarda yaşam kalitelerini arttırmaya y6nelik tedavi stratejilerinin de geliştirilmesine olanak sağlayacak 6alışmalara ışık tutacaktır. T6rkiye' nin farklı b6lgelerinde 6ok merkezli y6r6t6lecek genetik bazlı 6alışmalarla AAA ve periodontal hastalık patogenezinin aydınlatılması hedeflenmelidir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Isparta ve yöresindeki AAA ve AAA ilişkili amiloidozis prevalansına yönelik klinik verilerin de sunulduğu çalışmamız ortak risk faktörlerine sahip olabilen AAA ve periodontal hastalık ilişkisinde salya oksidatif stres ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.
- M694V mutasyonu genetik olarak saptanmış AAA' li homojen bir popülasyonda yürütülen çalışmamız bölgemiz ile ilişkili AAA ve periodontal hastalık verilerini daha objektif olarak yorumlamamıza olanak sağlamıştır.
- Bölgemizde AAA' li bireylerde en sık ateş ve karın ağrısı gibi hastalık semptomlarının görüldüğü, daha sonra eklem ağrısı ve deri lezyonlarının geldiği çalışmamız verileri ile ortaya konmuştur.
- AAA' li grupta kontrol grubuna göre artmış CD, KAS, TOS, OSİ, 8OHdG ve MDA, azalmış TAS tespit edilmiştir. Amiloidozisli grupta CD ve KAS' ndeki belirgin artışlar dikkat çekicidir. AAA-amiloidozis grubunda periodontitis oranı %88.8 olarak kaydedilmiştir.
- AAA' li ve periodontitisli bireyler sistemik sağlıklı periodontitisli gruba göre artmış salya oksidatif stres parametreleri gösterirken, TAS' ndeki azalma dikkat çekicidir.
- AAA' li ve sistemik sağlıklı grupta klinik periodontal parametreler salya TOS, OSİ, 8OHdG ve MDA ile pozitif korelasyon gösterirken, TAS ile negatif korelasyon göstermiştir.
- AAA-amiloidozis' li grupta CD ve KAS TAS ile anlamlı negatif, KAS ise MDA ile anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.
- Bu bulgular AAA ve periodontal hastalık ilişkisinin ortak inflamatuvar patogenezinde oksidatif stresin merkezde olabileceği yönündeki hipotezimizin en önemli kanıtıdır.

Çıkarımlar;

Çalışmamız AAA, AAA ilişkili amiloidozis ve periodontitis ilişkisini salya oksidatif stres yönüyle değerlendirilmesi bakımından öncüdür. Bu bağlamda çalışmamız;

- AAA ve periodontitiste rol oynayabilecek ortak genetik mekanizmaların araştırılarak genetik modülasyon stratejilerinin geliştirilmesi
- Periodontal muayenenin AAA' nin klinik kontrolü standartlarına alınması,
- AAA' li ve periodontal hastalığa sahip bireylerde olası bakteriyemi riski de göz önünde bulundurularak uygun periodontal tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik yapılacak çalışmalara ışık tutabilecektir.

Öneriler;

- Türkiye' nin farklı bölgelerinde çok merkezli olarak yürütülecek kohort dizaynları AAA ve periodontal hastalık için prevalans ve risk değerlendirmelerinin yapılmasına olanak sağlarken, bu hastalıklarla ilişkili sağlık giderlerinin azaltılması ile ülke ekonomisine dolaylı olarak katkı sağlayabilecektir.
- AAA' li ve periodontal hastalıklı bireylerde yaşam kalitelerini arttırmaya yönelik global ve yeni tedavi stratejilerin geliştirilmesi, halk sağlığı adına önemli bir görev olarak hedeflenmelidir.

7.ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateş' li ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salya Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Genetik mutasyonu ilk tanımlanan ve irksal kökenli otoinflamatuvar bir hastalık olan Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ve AAA ilişkili amiloidozis (AAA-amiloidozis) bir Akdeniz ülkesi olarak ülkemizde yaygın bir prevalansa sahiptir. Günümüzde periodontal hastalık etiolojisinde mikrobiyal dental plaktan ziyade bakteriyel etiyolojiye karşı konak cevabını değiştiren ve genotip-fenotip etkileşimleri ile ortaya çıkan epigenetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada AAA, AAA ilişkili sekonder amiloidozis ve periodontitis ilişkisi *MEFV* geninde M694V mutasyonu tanımlanmış Isparta merkez olmak üzere AAA' ne sahip bir popülasyonda oksidatif stres yönüyle değerlendirilmiştir.

Çalışma popülasyonunu S.D.Ü. Romatoloji ve Periodontoloji Klinik' lerine başvuran, 90' ı AAA (81 tanesi AAA ve 9 tanesi AAA-amiloidozis) ve 85' i sistemik sağlıklı bireylerden oluşmak üzere toplam 175 kişi oluşturdu. AAA' li ve sistemik sağlıklı bireyler periodontal durumlarına göre periodontitisli ve periodontal sağlıklı olarak gruplandırıldı. Tüm bireylerden salya örnekleri alınarak plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlamada kanama yüzdesi (SK (%)), cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS)' ni içeren klinik periodontal değerlendirmeler yapıldı. Salya örnekleri total antioksidan (TAS) ve oksidan seviye (TOS), 8-hydroxydeoxyguanozin (8OHdG), malondialdehit (MDA) ve incelemelerini yapmak üzere analiz tarihine kadar -80° C' de saklandı.

Isparta bölgesinde AAA prevalansı 1/2000, AAA' ne bağlı amiloidoz oranı %10.4 olarak bulunmuştur. Test ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. AAA-amiloidozis grubunda AAA ve kontrol grubuna göre CD ve KAS (sırasıyla $p:0.048$, 0.021) ve salya TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ ($p:<0.001$) seviyeleri artarken, TAS seviyesi bu grupta en düşüktü. AAA-amiloidozisli grupta

periodontitis prevalansı %88.8' dir. AAA ve kontrol grupları periodontal tanılarına göre gruplandırıldığında, periodontitisli gruplar periodontal sağlıklı gruplara göre, AAA' li grupta da hem periodontitisli hem de periodontal sağlıklı bireyler kendi kontrol gruplarına göre artmış salya TOS, 8OHdG, MDA ve OSİ gösterdi ($p<0.05$). En düşük TAS AAA periodontitisli grupta tespit edildi. Bütün gruplarda klinik periodontal parametreler ile TOS, 8OHdG ve MDA ile pozitif, TAS ile negatif korelasyon gözlemlendi.

Sonuçlarımız Isparta bölgesine ait AAA prevalansı ve kliniği ile ilişkili bölgeye yönelik verileri sunmaktadır. AAA ve periodontal hastalık ilişkisinin patogenetik mekanizmalarını salya inflamatuvar belirteçleri ile net olarak ortaya koyan sonuçlarımız, AAA' li ve periodontitisli hastalarda yaşam kalitelerini arttırmaya yönelik tedavi stratejilerinin de geliştirilmesine olanak sağlayacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Hipotezimiz ve bulgularımız göz önünde bulundurularak, bir Akdeniz ülkesi olarak ülkemiz coğrafyası da dikkate alındığında çalışmamız özgün olup, Türkiye' nin farklı bölgelerinde çok merkezli yürütülecek genetik bazlı çalışmalarla AAA ve periodontal hastalık patogenezinin aydınlatılması hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Salya, Oksidatif Stres, Periodontal Hastalık

ABSTRACT

Evaluation of Saliva Total Oxidant and Antioxidant Capacity in Individuals with Familial Mediterranean Fever and Periodontal Disease

Familial Mediterranean Fever (FMF) which is an inherent auto inflammatory disease whose genetic mutation was identified before all other mutations and FMF-related amyloidosis (FMF-amyloidosis) have a high prevalence in our country as a Mediterranean country. In the present day in etiology of periodontal disease it is defined as an epigenetic disease which changes its response against bacterial etiology and emerges with genotype-phenotype interactions rather than microbial dental plaque. In this study FMF, FMF-related amyloidosis and periodontitis relation was investigated considering oxidative stress levels in a population with FMF who are in Isparta City and contain the mutation of *MEFV* gene.

Study population consists of 175 patients involving 90 FMF patients (81 with FMF and 9 with FMF-amyloidosis) and 85 systemically healthy individuals who attended rheumatology and periodontology clinics of S.D.U. People with periodontitis and systemically healthy individuals were grouped as having periodontitis and periodontally healthy regarding periodontal condition. Taking saliva samples from all individuals clinical periodontal evaluations were performed including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP) (%), probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL). Saliva samples were kept in -80° C to examine total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), 8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG), malondialdehyde (MDA) and oxidative stress index (OSI) until the date of analysis.

In Isparta region it was found that the prevalence of FMF is 1/2000 and the prevalence of FMF-related amyloidosis is 10.4%. There is no significant difference between test and control groups regarding age and sex. FMF-amyloidosis group has higher levels of PD and CAL ($p: 0.048$ $p:0.021$ respectively) and saliva TOS, 8OHdG, MDA and OSI ($p: <0.001$) than FMF and control groups. However TAS levels were lower in this group. FMF-amyloidosis group has the prevalence of periodontitis as 88.8%. When FMF

and control groups were grouped according to periodontal diagnoses, groups with periodontitis have higher levels of saliva TOS, 8OHdG, MDA, and OSI compared with periodontally healthy groups. Likewise in FMF group both people with periodontitis and periodontally healthy individuals have higher levels of TOS, 8OHdG, MDA, and OSI compared with their own control groups. In all the groups between clinical periodontal parameters and TOS, 8OHdG, and MDA positive correlation was observed while there was a negative correlation with TAS.

Our results represent the data of FMF prevalence in Isparta district and in the region related with the clinic. The results which clearly demonstrate pathogenetic mechanisms of the relationship of FMF and periodontal diseases using indicators of saliva inflammatory will enlighten the studies which will lead to development of treatment strategies for purpose of increasing the quality of life of patients with FMF and periodontal diseases. Our study is unique considering our hypothesis and findings, and also regarding geographical position of our Mediterranean country. It should be aimed that the relation between FMF and periodontal diseases to be discovered by means of genetic mechanisms with multicentric studies in different regions of Turkey.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Saliva, Oxidative Stress, Periodontal Disease

KAYNAKLAR

1. Zimand S, Tauber T, Hegesch T ve Aladjem M (1994). "Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade." *Clinical and experimental rheumatology* 12(1): 67.
2. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J ve Schwabe AD (1982). "Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study." *CHEST Journal* 81(5): 592-595.
3. Janeway TC ve Mosenthal H (1908). "An Unusual Paroxysmal Syndrome, Probably Allied To Recurrent Vomiting." *Southern Medical Journal* 1(5): 341-342.
4. Siegal S (1945). "Benign paroxysmal peritonitis." *Annals of internal medicine* 23(1): 1-21.
5. Marmaralı A (1946). "Garip bir karın ağrısı sendromu." *Türk Tıp Cem Mec*(12).
6. Siegal S (1964). "Familial paroxysmal polyserositis: analysis of fifty cases." *The American journal of medicine* 36(6): 893-918.
7. Cattan R ve Mamou H (1951). *Maladie periodique*. Presse Medicale, Masson Editeur 120 Blvd Saint-Germain, 75280 Paris 06, France.
8. Sohar E, Gafni J, Pras M ve Heller H (1967). "Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature." *The American journal of medicine* 43(2): 227-253.
9. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R ve Kastner DL (1998). "Familial Mediterranean Fever at the Millennium Clinical Spectrum, Ancient Mutations, and a Survey of 100 American Referrals to the National Institutes of Health." *Medicine* 77(4): 268-297.
10. Tomiyama N, Higashiuesato Y, Oda T, Baba E, Harada M, Azuma M, Yamashita T, Uehara K, Miyazato A ve Hatta K (2008). "MEFV mutation analysis of familial Mediterranean fever MEFV in Japan." *Clinical and experimental rheumatology* 26: 13-17.
11. Mor A, Pillinger MH, Kishimoto M, Abeles MA ve Livneh A(2007). "Familial Mediterranean fever successfully treated with etanercept." *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 13(1): 38-40.
12. Group, TFS (2005). "Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study." *Medicine* 84(1): 1-11.
13. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A ve Ozguc M (2001). "Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population." *European journal of human genetics* 9(7): 553-555.
14. Onen F (2006). "Familial mediterranean fever." *Rheumatology international* 26(6): 489-496.
15. Abuhandan M, Kaya C ve Güzelçiçek A (2015). " Ailevi Akdeniz ateşi tanısı alan 186 olgunun klinik semptom ve MEFV geni mutasyonlarının incelenmesi. " 42 (1).

16. Consortium IF (1997). "Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever." *Cell* 90(4): 797-807.
17. Consortium FF (1997). "A candidate gene for familial Mediterranean fever." *Nature genetics* 17(1): 25.
18. Bodar EJ, Drenth JP, Van Der Meer JW ve Simon A (2009). "Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes." *British journal of haematology* 144(3): 279-302.
19. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I ve Kastner DL (2001). "The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments." *Blood* 98(3): 851-859.
20. Yu J, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahim I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T ve Alnemri E (2006). "Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF- κ B, via ASC oligomerization." *Cell Death & Differentiation* 13(2): 236-249.
21. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E ve Holland SM (2000). "The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators." *Blood* 95(10): 3223-3231.
22. Bakkaloglu A (2003). "Familial mediterranean feve"r. *Pediatric Nephrology*, 18(9): p. 853-859.
23. Kastner DL (1998). "Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation." *Hospital practice* 33(4): 131-158.
24. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L ve Pettersson T (2004). "The genetic background of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and other systemic autoinflammatory disorders." *Scandinavian journal of rheumatology* 33(3): 133-139.
25. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A ve Shohat M (1995). "Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel." *American journal of medical genetics* 55(3): 311-314.
26. Stojanov S ve Kastner DL (2005). "Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment." *Current opinion in rheumatology* 17(5): 586-599.
27. Yalçınkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tümer N, Akar N, Tekin M, Taştan H, Kocak H, Özkaya N ve Elhan A (2000). "Genotype–phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis." *Rheumatology* 39(1): 67-72.
28. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow Jr JE, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M ve Kastner DL (1992). "Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16." *New England Journal of Medicine* 326(23): 1509-1513.
29. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E ve Gafni J (1974). "A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever." *New England Journal of Medicine* 291(18): 932-934.
30. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD ve Territo MC (1982). Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. 284.

31. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS ve Schwabe AD (1981). A neutrophil lysozyme leak in patients with familial Mediterranean fever. 11.
32. Bar-Eli M, Ehrenfeld M, Levy M, Gallily R, ve Eliakim M (1981). Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). 281.
33. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T ve Yazici H (1999). "Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever." *The Journal of rheumatology* 26(9): 1983-1986.
34. Matzner Y ve Brzezinski A (1984). "C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever." *New England Journal of Medicine* 311(5): 287-290.
35. Babior BM ve Matzner Y (1997). The familial Mediterranean fever gene—cloned at last. *New England Journal of Medicine*, 337(21): p. 1548-1549.
36. Mege J, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, Ocal L, Inanc M ve Capo C (1993). "Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects." *The Journal of rheumatology* 20(9): 1544-1549.
37. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz M, Taslipinar A, Akinci S ve Inal A (2003). "Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF- α level in familial Mediterranean fever patients." *Clinical rheumatology* 22(2): 99-101.
38. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB ve Hawkins PN (1999). "Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever." *The Lancet* 353(9162): 1415.
39. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö ve Yazici H (2002). "Acute phase response in familial Mediterranean fever." *Annals of the rheumatic diseases* 61(1): 79-81.
40. Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, Gallimore J, Soytürk M, Akar S ve Tunca M (2006). "Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations." *Rheumatology* 45(6): 746-750.
41. Özcağar ZB, Yağcinkaya F, Yüksel S, Acar B, Ekim M ve Gökmen D (2006). "Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever." *Clinical rheumatology* 25(2): 149-152.
42. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bernheim HA, Beutler B, Cerami A, Figari I, Palladino M ve O'connor J (1986). "Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1." *The Journal of experimental medicine* 163(6): 1433-1450.
43. Saatcı Ü, Topaloğlu R, Bakkaloğlu A ve Topaloğlu H (1994). Muscle ultrasound evaluation of patients with familial Mediterranean fever complicated by myalgia. *Rheumatology*, 33(10): p. 995-996.
44. Pithukpakorn M, Aksentijevich I ve Toro JR (2006). "Autoinflammatory diseases: clinical and dermatologic features, genetics, pathogenesis and therapy." *Advances in Dermatology* 22: 67-90.
45. Sozeri B ve Kasapçopur O (2014). "Autoinflammatory diseases in childhood." *Modern Research in Inflammation*.

46. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, Loiselet J ve Mégarbané A (2004). "Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects." *BMC medical genetics* 5(1): p:1.
47. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R ve Karahan AY (2014). "Familial mediterranean fever." *Acta Medica (Hradec Kralove)* 57(3): 97-104.
48. Merlini G ve Bellotti V (2003). "Molecular mechanisms of amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 349(6): 583-596.
49. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD ve Hawkins PN (2007). "Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 356(23): 2361-2371.
50. Scarpioni R, Ricardi M ve Albertazzi V (2016). "Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage." *World journal of nephrology* 5(1): 66.
51. Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M ve Livneh A (2002). "The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever." *European Journal of Human Genetics* 10(2): 145-149.
52. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattan D, Yalçinkaya F, Özen S, Majeed H ve Ozdogan H (2007). "Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever." *Arthritis & Rheumatism* 56(5): 1706-1712.
53. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R ve Arslan S (1997). "Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis." *European journal of pediatrics* 156(8): 619-623.
54. Ben-Chetrit E, ve Levy M (1998). "Familial mediterranean fever." *The Lancet* 351(9103): 659-664.
55. Livneh A ve Langevitz P (2000). "Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 14(3): 477-498.
56. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, Kasapçopur Ö, Elhan ÖH, Doğanay B ve Ekim M (2009). "A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood." *Rheumatology* 48(4): 395-398.
57. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S ve Pras M (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever *Arthritis Rheum* 40, N.
58. Majeed HA, El-Shanti H, Al-Khateeb MS ve Rabaiha ZA (2002). Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier.
59. Drenth JP ve Van Der Meer JW (2001). "Hereditary periodic fever." *New England journal of medicine* 345(24): 1748-1757.
60. Ozturk M, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat A, Guz G, Furst D ve Ben-Chetrit E (2010). "Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update." *Clinical and experimental rheumatology* 29(4 Suppl 67): S77-86.

61. Goldfinger SE (1972). "Colchicine for familial Mediterranean fever." *The New England journal of medicine* 287(25): 1302-1302.
62. AlMoharib HS, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preethanath R ve Anil S (2014). "Oral fluid based biomarkers in periodontal disease." *Journal of International Oral Health*, 6(4): p. 95.
63. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S ve Yamazaki K (2007). "Relationship between periodontal infections and systemic disease." *Clinical Microbiology and Infection* 13(s4): 3-10.
64. Armitage GC (1999). "Development of a classification system for periodontal diseases and conditions." *Annals of periodontology*, 1999. 4(1): p. 1-6.
65. Demmer RT ve Papapanou PN (2010). "Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis." *Periodontology 2000* 53(1): 28-44.
66. Mariotti A (1999). "Dental plaque-induced gingival diseases." *Annals of periodontology* 4(1): 7-17.
67. Fabbro MD, Francetti L, Bulfamante G, Cribiù M, Miserocchi G ve Weinstein RL (2001). "Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation." *Journal of periodontology* 72(1): 65-73.
68. Brown LJ ve Løe H (1993). "Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease." *Periodontology 2000* 2(1): 57-71.
69. Van Dyke TE ve Serhan C (2003). "Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases." *Journal of dental research* 82(2): 82-90.
70. Smith ML, Mott A, Marques C, Maor Y, de Andrade M, Rodrigues V, Benatti B, Lohinai Z, Keremi B ve Szöko E (2005). "Position paper: epidemiology of periodontal diseases." *Journal of periodontology* 76(8): 1406-1419.
71. Papapanou P (1998). "Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases." *Journal of dental education* 62(10): 822-839.
72. Roy C ve Kenneth SK(2004). "The pathogenesis of human periodontitis: an introduction." *Periodontology* 14(1997): 9-11.
73. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD ve Offenbacher S (2003). "Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases." *Periodontology 2000* 31(1): 167-180.
74. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR ve Carranza FA (2011). *Carranza's clinical periodontology*, Elsevier health sciences.
75. Jin L, Chiu G ve Corbet E (2003). "Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders-What matters to medical practitioners?" *Hong Kong Medical Journal*.
76. Zambon JJ (1996). "Periodontal diseases: microbial factors." *Annals of periodontology* 1(1): 879-925.
77. Weijden G, Timmerman M, Danser M, Nijboer A, Saxton C, Velden U ve Weijden F (1994). "Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model." *Journal of periodontal research* 29(3): 168-173.

78. Slots J (1977). "The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis." *European Journal of Oral Sciences* 85(2): 114-121.
79. Slots J (1979). "Subgingival microflora and periodontal disease." *Journal of clinical periodontology* 6(5): 351-382.
80. Kornman KS, Page RC ve Tonetti MS (1997). "The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players." *Periodontology 2000* 14(1): 33-53.
81. Schroeder HE ve Listgarten MA (1997). "The gingival tissues: the architecture of periodontal protection." *Periodontology 2000* 13(1): 91-120.
82. Schroeder HE ve Listgarten MA (2003). "The junctional epithelium: from strength to defense." *Journal of dental research* 82(3): 158-161.
83. Bouchard P, Malet J ve Borghetti A (2001). "Decision-making in aesthetics: root coverage revisited." *Periodontology 2000* 27(1): 97-120.
84. Gemmell E ve Seymour G (1998). "Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases." *Journal of dental research* 77(1): 16-26.
85. Reynolds JJ ve Meikle MC (1997). "Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis." *Periodontology 2000* 14(1): 144-157.
86. Malo D ve Skamene E (1994). "Genetic control of host resistance to infection." *Trends in genetics* 10(10): 365-371.
87. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ ve Kornman KS (1997). "Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions." *Periodontology 2000* 14(1): 216-248.
88. Kinane D, Berglundh T ve Lindhe J (2003). "Host-parasite interactions in periodontal disease." *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 4: 186-231.
89. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD ve Boyan BD (1997). "Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis." *Periodontology 2000* 14(1): 158-172.
90. Gomez RS, Dutra WO ve Moreira PR (2009). "Epigenetics and periodontal disease: future perspectives." *Inflammation research* 58(10): 625-629.
91. Offenbacher S (1996). "Periodontal diseases: pathogenesis." *Annals of periodontology* 1(1): 821-878.
92. Kinane DF, Shiba H ve Hart TC (2005). "The genetic basis of periodontitis." *Periodontology 2000* 39(1): 91-117.
93. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs E, Segal NL, Bouchard Jr TC ve Pihlstrom BL (1991). "Periodontal findings in adult twins." *Journal of periodontology* 62(5): 293-299.
94. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA ve Schenkein HA (2000). "Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis." *Journal of periodontology* 71(11): 1699-1707.
95. Moreira P, Costa J, Gomez R, Gollob K ve Dutra W (2007). "The IL1A (- 889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals." *Journal of periodontal research* 42(1): 23-30.
96. Armingohar ZJ, Jørgensen A, Kristoffersen K, Schenck K. ve Dembic Z (2014). "Polymorphisms in the Interleukin-1 Gene Locus and Chronic Periodontitis in

- Patients with Atherosclerotic and Aortic Aneurysmal Vascular Diseases." Scandinavian journal of immunology 79(5): 338-345.
97. Ustun K, Alptekin NÖ, Hakki SS ve Hakki EE (2008). "Investigation of matrix metalloproteinase-1- 1607 1G/2G polymorphism in a Turkish population with periodontitis." Journal of clinical periodontology 35(12): 1013-1019.
 98. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van der Pol WL, Yasuda K, Kaneko S, van de Winkel JG ve Yoshie H (2001). "The Fc γ receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients." Journal of periodontology 72(10): 1324-1331.
 99. Schulz S, Machulla HK, Altermann W, Klapproth J, Zimmermann U, Gläser C, Kluttig A, Stein J, Schaller HC ve Reichert S (2008). "Genetic markers of tumour necrosis factor α in aggressive and chronic periodontitis." Journal of clinical periodontology 35(6): 493-500.
 100. Berdeli A, Emingil G, Gürkan A, Atilla G ve Köse T (2006). "Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases." Clinical biochemistry 39(4): 357-362.
 101. Bondy SC ve Naderib S (1994). "Contribution of hepatic cytochrome P450 systems to the generation of reactive oxygen species." Biochemical pharmacology 48(1): 155-159.
 102. Kilinc K ve Kilinc A (2002). "Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri] de, Hacettepe." Medical Journal 33: 110-118.
 103. Canakci C, Cicek Y ve Canakci V (2005). "Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases." Biochemistry (Moscow) 70(6): 619-628.
 104. Yokuş B ve Çakır DÜ (2002). "İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine." Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 22(5): 535-543.
 105. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M ve Schipper HM (2009). "Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease." Free Radical Biology and Medicine 46(7): 914-921.
 106. Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K ve Morooka S (2003). "Oxidative DNA damage is induced by chronic cigarette smoking, but repaired by abstention." Journal of health science 49(3): 217-220.
 107. Aoshiba K ve Nagai A (2003). Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. 1(3): p. 1.
 108. Çanakçı CF, Tatar A, Çanakçı V, Cicek Y, Oztas S ve Orbak R (2006). "New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis." Journal of periodontology 77(11): 1894-1900.
 109. Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ ve Genco RJ (1986). "Oxidative and nonoxidative killing of Actinobacillus actinomycetemcomitans by human neutrophils." Infection and immunity 53(1): 154-160.
 110. Sree SL ve Mythili R (2011). "Antioxidants in periodontal diseases: A review." Indian Journal of Multidisciplinary Dentistry 1(3).

111. Wu LL, Chiou CC, Chang PY ve Wu JT (2004). "Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics." *Clinica Chimica Acta* 339(1): 1-9.
112. Manakil J (2012). "Periodontal Diseases-A Clinician's Guid."
113. Loft S ve Poulsen HE(1999). "Markers of oxidative damage to DNA: antioxidants and molecular damage." *Methods in enzymology* 300: 166-184.
114. Mastalerz-Migas A, Steciwko A, Pokorski M, Pirogowicz I, Drobnik J, Bunio A, Muszyńska A ve Jasińska A (2006). "What influences the level of oxidative stress as measured by 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients on hemodialysis?" *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 57: 199-205.
115. Kasai H ve Nishimura S (1984). "Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents." *Nucleic acids research* 12(4): 2137-2145.
116. Shigenaga MK, Gimeno CJ ve Ames BN (1989). "Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86(24): 9697-9701.
117. Halliwell B (1999). "Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept." *Nutrition reviews* 57(4): 104-113.
118. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, Spinu T ve Greabu M (2014). "Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis." *Acta Odontologica Scandinavica* 72(1): 42-47.
119. Öngöz Dede F, Özden FO ve Avcı B (2013). "8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. " 84(6): p. 821-828.
120. Catalá A (2006). "An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay." *The international journal of biochemistry & cell biology* 38(9): 1482-1495.
121. Mccord JM (1993). "Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance." *Clinical biochemistry* 26(5): 351-357.
122. Fentoğlu Ö, Koçak H, Sütçü R ve Kırzioğlu FY (2010). "Periodontal Hastalıklı ve Hiperlipidemili Bireylerde Salya Malondialdehit, Süperokist Dismutaz, Glutatyon, ve Glutatyon Peroksidaz Seviyelerinin Değerlendirilmesi." *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 1(2): 69-81.
123. Young I ve Woodside J (2001). "Antioxidants in health and disease." *Journal of clinical pathology* 54(3): 176-186.
124. Halliwell B (1995). "How to characterize an antioxidant: an update." *Biochemical Society Symposia*, Portland Press Limited.
125. D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J ve Donos N (2010). "Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis." *Journal of dental research* 89(11): 1241-1246.

126. Hur Y, Choi SK, Ogata Y, Stark PC, Levi PA, Haririan H, Andrukhov H, Bertl K, Lettner S ve Kierstein S (1996). "Consensus report periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors." *Annals of Periodontology* 1(1): 926-932.
127. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M ve Tonetti M (2006). "Periodontitis: from local infection to systemic diseases." *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 19(2 Supp): 1-12.
128. Halliwell B ve Gutteridge JM (2015). "Free radicals in biology and medicine", Oxford University Press, USA.
129. Erel O (2005). "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status." *Clinical biochemistry* 38(12): 1103-1111.
130. Erel O (2004). "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation." *Clinical biochemistry* 37(4): 277-285.
131. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E ve Akalın FA (2014). "Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?" *Journal of periodontology*, 2014. 85(10): p. 1432-1441.
132. Nagler RM (2009). "Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis." *Oral oncology* 45(12): 1006-1010.
133. Buczek W, Cylwik D ve Stokowska W (2005). "Metabolizm tryptofanu w ślinie szlakiem kinureninowym." *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 1(59): 283-289.
134. Battino M, Ferreiro M, Gallardo I, Newman H ve Bullon P (2002). "The antioxidant capacity of saliva." *Journal of Clinical Periodontology* 29(3): 189-194.
135. Akalin FA, Toklu E ve Renda N (2005). Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. 32.
136. Kohen R ve Nyska A (2002). "Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification." *Toxicologic pathology* 30(6): 620-650.
137. Ames BN, Shigenaga MK ve Hagen TM (1993). "Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proceedings of the National Academy of Sciences." 1993. 90(17): p. 7915-7922.
138. Bagchi K ve Puri S (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease. *Eastern Mediterranean health journal*, 1998. 4(2): p. 350-360.
139. Kaufman E ve Lamster IB (2000). "Analysis of saliva for periodontal diagnosis." *Journal of clinical periodontology* 27(7): 453-465.
140. Topouzian NB ve Bowie L (1991). "Familial Mediterranean fever in a fraternal twin: a laboratory evaluation." *Annals of Clinical & Laboratory Science* 21(3): 205-215.

141. Savran Y, Sari I, Kozaci DL, Gunay N, Onen F ve Akar S (2013). "Increased levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with familial mediterranean Fever." *Int J Med Sci* 10(7): 836-839.
142. Şahin A, Erten Ş, Altunoğlu A, Işıkoğlu S, Neşelioğlu S, Ergin M, Atalay HV ve Erel Ö (2014). "Comparison of serum oxidant and antioxidant parameters in familial Mediterranean fever patients with attack free period." *Acta Reumatol Port* 39: 316-321.
143. Kirkali G, Tunca M, Genc S, Jaruga P ve Dizdaroglu M (2008). "Oxidative DNA damage in polymorphonuclear leukocytes of patients with familial Mediterranean fever." *Free Radical Biology and Medicine* 44(3): 386-393.
144. Sarkisian T, Emerit I, Arutyunyan R, Levy A, Cernjavski L ve Filipe P (1997). "Familial Mediterranean fever: clastogenic plasma factors correlated with increased O₂—production by neutrophils." *Human genetics* 101(2): 238-242.
145. Gurbuz M, Yamanel L, Bulucu F, İnal V ve Aydin A (2005). "Oxidative stress status in familial Mediterranean fever with or without proteinuria." *Free Radical Biology and Medicine* 38(2): 271-275.
146. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M, Yildirim S, Karatay S, Kiziltunc A ve Ugur M (2011). "Cu/Zn-superoxide dismutase, paraoxonase and arylesterase activities and malondialdehyde levels in patients with familial mediterranean fever." *Bratislavske lekarske listy* 113(9): 561-564.
147. Leszczyńska A, Buczek P, Buczek W ve Pietruska M (2011). "Periodontal pharmacotherapy—an updated review." *Advances in medical sciences* 56(2): 123-131.
148. Racz G, Kadar K, Foldes A, Kallo K, Perczel-Kovach K, Keremi B, Nagy A ve Varga G (2014). "Immunomodulatory and potential therapeutic role of mesenchymal stem cells in periodontitis." *J Physiol Pharmacol* 65(3): 327-339.
149. Baelum V ve López R (2004). "Periodontal epidemiology: towards social science or molecular biology?" *Community dentistry and oral epidemiology*, 2004. 32(4): p. 239-249.
150. Waddington R J, Moseley R ve Embery G (2000). "Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases." *Oral diseases* 6(3): 138-151.
151. Katsuragi H, Ohtake M, Kurasawa I ve Saito K (2003). "Intracellular production and extracellular release of oxygen radicals by PMNs and oxidative stress on PMNs during phagocytosis of periodontopathic bacteria." *Odontology* 91(1): 13-18.
152. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I ve Chlubek D (2013). "The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid." *J Physiol Pharmacol* 64(4): 409-421.
153. Tonguç MÖ, Öztürk Ö, Sütçü R, Ceyhan BM, Kiliç G, Sönmez Y, Yetkin Ay Z, Sahin Ü, Baltacıoğlu E ve Kirzioglu FY (2011). "The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis." *Journal of periodontology* 82(9): 1320-1328.

154. Akpınar A, Toker H, Özdemir H, Bostancı V ve Aydın H (2013). "The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis." *Archives of oral biology*, 2013. 58(6): p. 717-723.
155. Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A ve Karabulut E (2009). "Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis. " *Journal of Periodontology*, 2009. 80(3): p. 457-467.
156. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M ve Karabulut E (2006). "Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. " *Journal of clinical periodontology*, 2006. 33(6): p. 385-392.
157. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y ve Canakci H (2007). "Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease." *Journal of periodontology* 78(8): 1602-1611.
158. Trivedi S (2015). "Antioxidants in periodontitis and diabetes." *Journal of Indian Society of Periodontology* 19(3): 257.
159. Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Bulut MT, Kumbul Doğuç D, Kulaç E, Önder C ve Günhan M (2015). "Evaluation of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in patients with periodontitis and hyperlipidemia." *Journal of periodontology* 86(5): 682-688.
160. Pendyala G, Thomas B ve Joshi SR (2013). "Evaluation of total antioxidant capacity of saliva in type 2 diabetic patients with and without periodontal disease: A case-control study." *North American journal of medical sciences* 5(1): 51.
161. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX ve Chen G (2010). "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." *Australian dental journal* 55(1): 70-78.
162. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z ve Rausch-Fan X (2015). "Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load." *Frontiers in cellular and infection microbiology* 5.
163. Yetkin Ay Z, Çadır B, Uskun E, Bozkurt FY, Delibaş N, Gültepe F ve Ergürhan İlhan I (2007). "The periodontal status of indirectly lead-exposed apprentices working in autorepair workshops." *Toxicology and industrial health* 23(10): 599-606.
164. Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A ve Karabulut E (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. 34. *Journal of clinical periodontology*, 2007. 34(7): p. 558-565.
165. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U ve Canakci V (2009). "Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients." *European journal of dentistry* 3(2): 100.

166. Sezer U, Çiçek Y ve Çanakçı CF (2012). "Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis." *Disease markers* 32(3): 165-172.
167. Torumtay G, Kırzıoğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M ve Orhan H (2015). "Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome." *Journal of periodontal research*.
168. Doğan B, Yılmaz G, Fentoğlu Ö ve Kırzıoğlu FY (2010). "Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü." *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 1(2): 133-141.
169. Akopian G (1997). "The local immune mechanisms of the involvement of the teeth and periodontium in periodic disease." *Stomatologia*, 1997. 77(5): p. 4-7.
170. Cengiz MI, Bağcı H, Cengiz S, Yigit S ve Cengiz K (2009). "Periodontal disease in patients with familial Mediterranean fever: from inflammation to amyloidosis." *Journal of periodontal research* 44(3): 354-361.
171. Cengiz MI, Yayla N, Cengiz K, Bağcı H ve Taskin E (2011). "Interaction between periodontal disease and systemic secondary amyloidosis: from inflammation to amyloidosis." *Journal of periodontology* 82(4): 566-574.
172. Fentoğlu Ö, Günhan M, Kürkcüoğlu I, Gürkan CA, Sezer MT ve Günhan Ö (2014). "Generalized Aggressive Periodontitis in a Patient With Nephrotic Syndrome Associated With Primary Renal Amyloidosis: A Case Report." *Clinical Advances in Periodontics* 4(4): 226-233.
173. Bostancı V, Toker H, Senel S ve Sahin S (2014). "Prevalence of periodontal disease in patients with Familial Mediterranean Fever: A cohort study from central Turkey." *Quintessence international* (Berlin, Germany: 1985) 45(9): 743-748.
174. Bostancı V, Toker H, Senel S, Özdemir H ve Aydın H (2014). "Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment." *Journal of periodontology* 85(5): 706-712.
175. Bostancı V, Toker H, Senel S, Poyraz O, Akpınar A, Görgün EP ve Bakar O (2016). "Evaluation of IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever." *Clinical Oral Investigations*: 1-7.
176. Sezer U, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Zengin O, Üstün K, Erciyas K, Kısacık B ve Onat AM (2015). "Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean fever." *Clinical Rheumatology*: 1-7.
177. Kornman KS, Crane A, Wang HY, d. Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL ve Duff GW (1997). "The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease." *Journal of clinical periodontology* 24(1): 72-77.
178. Gümüş P, Nizam N, Lappin DF ve Buduneli N (2014). "Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor- α in patients with periodontitis." *Journal of periodontology* 85(2): 270-280.

179. Silness J ve Løe H (1964). "Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition." *Acta odontologica scandinavica* 22(1): 121-135.
180. Løe H ve Silness J (1963). "Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity." *Acta odontologica scandinavica* 21(6): 533-551.
181. Ainamo J ve Bay I (1975). "Problems and proposals for recording gingivitis and plaque." *International dental journal*, 1975. 25(4): p. 229-235.
182. Young I ve Trimble E (1991). "Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection." *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine* 28(5): 504-508.
183. Heilmann A, Tsakos G ve Watt RG (2015). *Oral Health Over the Life Course. A Life Course Perspective on Health Trajectories and Transitions*, Springer: 39-59.
184. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H ve Galicia GJ (2007). "The role of genetic polymorphisms in periodontitis." *Periodontology 2000* 43(1): 102-132.
185. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K ve Brik R (2001). "Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift." *European Journal of Human Genetics* 9(8): 634-637.
186. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S ve Ndiaye C (2005). "The global burden of oral diseases and risks to oral health." *Bulletin of the World Health Organization* 83(9): 661-669.
187. Scannapieco FA ve Cantos A (2016). "Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly." *Periodontology 2000* 72(1): 153-175.
188. Chapple I, Mason G, Garner I, Matthews J, Thorpe G, Maxwell S ve Whitehead T (1997). "Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid." *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine* 34(4): 412-421.
189. Tonetti M ve Claffey N (2005). "Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research." *Journal of Clinical Periodontology* 32(s6): 210-213.
190. Karadag O, Tufan A, Yazisiz V, Ureten K, Yilmaz S, Cinar M, Akdogan A, Erdem H, Ozturk MA ve Pay S (2013). "The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever." *Rheumatology international* 33(4): 893-897.
191. Coşku S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F ve Bozkurt G (2015). "Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype–phenotype correlations in a Turkish population." *Journal of genetics* 94(4): 629-635.
192. Önen AZ (2006). *Ailesel Akdeniz Ateşi, Çalışma grubu*. 44.
193. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M ve Ozen S (2004). "The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design." *Clinical and experimental rheumatology* 22: S27-S30.

194. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E ve Tezcan S (1998). "Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study." *The Journal of rheumatology* 25(12): 2445-2449.
195. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioglu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E ve Sen S (2002). "A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey." *Nephrology Dialysis Transplantation* 17(11): 2003-2005.
196. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L ve Pettersson T (1999). "Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes." *Cell* 97(1): 133-144.
197. Ensari C, Ensari A, Tümer N ve Ertug E (2005). "Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients." *Nephrology Dialysis Transplantation* 20(8): 1721-1725.
198. Ben-Chetrit E (2003). "Familial Mediterranean fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis." *Journal of nephrology* 16(3): 431-434.
199. Langeveld S, van Mansfeld A, Baas P, Jansz H, Van Arkel G ve Weisbeek P (1978). "Nucleotide sequence of the origin of replication in bacteriophage phiX174 RF DNA." *Nature* 271(5644): 417.
200. Günhan Ö, Günhan M, Berker E, Gürkan CA ve Yildirim H (1999). "Destructive membranous periodontal disease (ligneous periodontitis)." *Journal of periodontology* 70(8): 919-925.
201. Günhan Ö, Avcı A, Dereci Ö, Akgün S ve Celasun B (2012). "Extensive fibrin accumulation and accompanying epithelial changes in the pathogenesis of ligneous mucosal disease (ligneous periodontitis)." *The American Journal of Dermatopathology* 34(1): 35-40.
202. Baykul T, ve Bozkurt Y (2004). "Destructive membranous periodontal disease (ligneous periodontitis): a case report and 3 years follow-up." *British dental journal* 197(8): 467-468.
203. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Topaloğlu E, Şüküroğlu E ve Çobanoğlu Ü (2007). "Ligneous periodontitis and gingival antioxidant status: Report of two cases." 104.
204. Fentoğlu Ö, Dinç G, Doğru A, Kirzioğlu FY ve Bağcı Ö "Ailesel Akdeniz Ateşi, Amiloidozis ve Periodontal Hastalık İlişkisinde Amiloid İlişkili Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi" 45. TPD Bilimsel Kongre sözlü sunum, 2015-Ankara
205. Fentoğlu Ö, Dinç G, Bağcı Ö, Doğru A, Kırzioğlu FY ve Orhan H "Ailesel Akdeniz Ateşi, Amiloidoz ve Periodontal Hastalıkta R202Q ve M694V Mutasyonları Birlikteliği mi Rol Oynuyor?" 46. TPD Bilimsel Kongre sözlü sunum, 2016-İzmir
206. Lee J, Garon E ve Wong D (2009). "Salivary diagnostics." *Orthodontics & craniofacial research* 12(3): 206-211.

207. Wong DT (2006). "Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics." *The Journal of the American Dental Association* 137(3): 313-321.
208. Totan A, Greabu M, Totan C ve Spinu T (2006). "Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases?" *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 44(5): 612-615.
209. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL ve Sorsa T (2013). "Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis." *Journal of clinical periodontology* 40(1): 18-25.
210. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B ve Jacobson JW (2010). "Current developments in salivary diagnostics." *Biomarkers in medicine* 4(1): 171-189.
211. Sculley DV ve Langlely-Evans SC (2003). "Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation." *Clinical Science* 105(2): 167-172.
212. Tsai C, Chen H, Chen S, Ho Y, Ho K, Wu Y ve Hung C(2005). "Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis." *Journal of periodontal research* 40(5): 378-384.
213. Moore S, Calder KA, Miller NJ ve Rice-Evans CA (1994). "Antioxidant activity of saliva and periodontal disease." *Free Radical Research* 21(6): 417-425.
214. Takahama U, Hirota S, Nishioka T ve Oniki T (2003). "Human salivary peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite and nitration of salivary components 4-hydroxyphenylacetic acid and proteins." *Archives of oral biology* 48(10): 679-690.
215. Tarpey MM, Wink DA ve Grisham MB (2004). "Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286(3): R431-R444.
216. Ornoy A (2007). "Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy." *Reproductive toxicology* 24(1): 31-41.
217. Del Rio D, Stewart AJ ve Pellegrini N (2005). "A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress." *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 15(4): 316-328.
218. Sochaski MA, Bartfay WJ, Thorpe SR, Baynes JW, Bartfay E, Lehotay DC ve Liu PP (2002). "Lipid peroxidation and protein modification in a mouse model of chronic iron overload." *Metabolism* 51(5): 645-651.
219. Marton I, Balla G, Hegedus C, Redl P, Szilagy Z, Karmazsin L ve Kiss C (1993). "The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis." *Oral microbiology and immunology* 8(4): 254-257.
220. Chao CC, Park SH ve Aust AE (1996). "Participation of nitric oxide and iron in the oxidation of DNA in asbestos-treated human lung epithelial cells." *Archives of biochemistry and biophysics* 326(1): 152-157.
221. Chapple I ve Matthews JB (2007). "The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction." *Periodontology* 2000 43(1): 160-232.

222. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T ve Ito K (2005). "A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis." *Journal of oral science* 47(1): 53-57.
223. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U ve Ozcan G (2015). "Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis." *Journal of periodontology* 86(2): 273-282.
224. Tagesson C, Källberg M ve Wingren G (1996). "Urinary malondialdehyde and 8-hydroxydeoxyguanosine as potential markers of oxidative stress in industrial art glass workers." *International archives of occupational and environmental health* 69(1): 5-13.
225. Çalışkan Can E, Fırat H, Ardıç S, Şimşek B, Torun M ve Yardim Akaydin S (2008). "Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and its relationship with lipid peroxidation and antioxidant vitamins in lung cancer." *Clinical chemistry and laboratory medicine* 46(1): 107-112.
226. Iacopino AM ve Cutler CW (2000). "Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids." *Journal of periodontology* 71(8): 1375-1384.
227. Janket SJ ve Ackerson LK (2015). "What is passing through toll gate 4: Lipids or infection?" *Archives of oral biology* 60(4): 664-666.
228. Doxey DL, Nares S, Park B, Trieu C, Cutler CW ve Iacopino AM (1998). "Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids." *Life sciences* 63(13): 1127-1136.
229. Fentoğlu Ö, Kırzıoğlu FY, Özdem M, Kocak H, Sütçü R ve Sert T (2012). "Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment." *Oral diseases* 18(3): 299-306.
230. Fentoğlu O, Köroğlu B, Kara Y, Doğan B, Yılmaz G, Sütçü R, Ay Z, Tonguç M, Orhan H VE Tamer M (2011). "Serum lipoprotein-associated phospholipase A₂ and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia." *Journal of periodontology* 82(3): 350-359.
231. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK , Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY ve Öztürk Tonguç M (2011). "Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia." *Journal of clinical periodontology* 38(1): 8-16.
232. Fentoğlu Ö, Kırzıoğlu FY, Bulut MT, Kurgan Ş, Kocak H, Sütçü R, Köroğlu BK ve Günhan M (2015). "Serum Lp-PLA₂: as a novel viewpoint in periodontal treatment of hyperlipidaemics." *Turkish journal of medical sciences* 45(3): 619-626.
233. Hasturk H ve Kantarci A(2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. 69.
234. Van Dyke TE (2007). "Control of inflammation and periodontitis." *Periodontology* 2000 45(1): 158-166.
235. Elabdeen HRZ, Mustafa M, Szklenar M, Rühl R, Ali R ve Bolstad AI (2013). "Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis." *PloS one* 8(8): e70838.

236. Doğan B, Fentoğlu Ö, Kırzıoğlu FY, Kemer ES, Kale B, Aksu O, Çarsancaklı SA ve Orhan H (2015). "Lipoxin A4 and Neutrophil/Lymphocyte Ratio: A Possible Indicator in Achieved Systemic Risk Factors for Periodontitis." *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 21: 2485.
237. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M, Karatay S, Kiziltunc A, Kaya MD ve Yildirim A (2012). "Relationship between serum interleukin-1 β levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever." *Biochemia medica* 22(1): 109-113.
238. Ediz L, Ozkol H, Tekeoglu I, Tuluçe Y, Gulcu E ve Koyuncu I (2011). "Increased oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever during attack period." *African health sciences* 11(3): 6-13.
239. Mutlu B, Aksoy N, Cakir H, Celik H ve Erel O (2011). "The effects of the mode of delivery on oxidative-antioxidative balance." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 24(11): 1367-1370.
240. Guzel S, Andican G, Seven A, Aslan M, Bolayirli M, Guzel EC ve Hamuryudan V (2012). "Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF)." *Modern rheumatology* 22(3): 431-437.
241. Karaguezyan K, Haroutjunian V, Mamiconyan R, Hakobian G, Nazaretian E, Hovsepyan L, Hoveyan G, Gevorkian E, Hovakimyan S ve Zakarian A (1996). "Evidence of oxidative stress in erythrocyte phospholipid composition in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (periodical disease)." *Journal of clinical pathology* 49(6): 453-455.
242. Hua S, Song C, Geczy CL, Freedman SB ve Witting PK (2013). "A role for acute-phase serum amyloid A and high-density lipoprotein in oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis." *Redox Report*.

FENTOĞLU Ö., ‘‘Ailesel Akdeniz Ateşi, Amiloidoz ve Periodontal Hastalık İlişkisinde Patogenetik ve Enflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi’’ TÜBİTAK-1001-114S509 Mayıs-2016, Isparta

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gözde DİNÇ

Doğum Yeri ve Tarihi : 08.05.1989

EĞİTİM ÖĞRETİM YAPTIĞI KURUMLAR

Öğrenim Durumu	Okulun Adı	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
İlkokul	Yavuz ilköğretim Okulu	1995	2000
Ortaokul	Faruk Tugayoğlu İlköğretim Okulu	2000	2003
Lise	H. M. M. Bileydi Anadolu Lisesi	2003	2007
1.Yükseköğretim	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2007	2012

DOKTORA / İHTİSAS / SANATTA YETERLİK EĞİTİM DURUMU

1. Doktora/İhts./Sant.Yeterlilik Eğitimi Aldığı Yıllar	Haziran 2013	Halen
Yükseköğretim Kurumu	Süleyman Demirel Üniversitesi	
Enstitü		
Anabilim ve Bilim Dalı	Periodontoloji ABD	
Doktora İhts. Tez Başlığı	Ailesel Akdeniz Ateş'li Ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salya Total Oksidan Ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi	

YAYINLAR

1.FENTOĞLU Ö., DİNÇ G., DOĞRU A., KIRZIOĞLU F.Y., BAĞCI Ö. "Ailesel Akdeniz Ateşi, Amiloidozis ve Periodontal Hastalık İlişkisinde Amiloid İlişkili Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi" 45. Türk Periodontoloji Derneği (TPD) Bilimsel Kongre Sözlü Sunum, 2015-Sheraton Otel-Ankara

2.FENTOĞLU Ö., DİNÇ G., BAĞCI Ö., DOĞRU A., KIRZIOĞLU F.Y., ORHAN H. " Ailesel Akdeniz Ateşi, Amiloidoz ve Periodontal Hastalıkta R202Q ve M694V Mutasyonları Birlikteliği mi Rol Oynuyor?" 46. TPD Bilimsel Kongre Sözlü Sunum, 2016- Hilton Otel ,İzmir (TPD 46. Kongre Bilim Ödülü' ne aday gösterilmiştir.)

EKLER: 1

ÇALIŞMA ANKET FORMU

Adı –Soyadı:

Cinsiyet: Kadın Erkek

Yaş:

Doğum Yeri:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Öğrenim Durumu: İlkokul Ortaokul Lise Üniversite

Meslek:

Etnik Köken: Türk Yahudi Ermeni Arap Diğer

Düzenli diş hekimi kontrolü: Evet Hayır

Dişlerinizi fırçalıyor musunuz Günde 2 kere Günde 1 kere

Daha az sıklıkta Hayır

Diş ipi kullanıyor musunuz? Evet Hayır

Sigara içiyor musunuz? İçiyorsanız ne sıklıkla içiyorsunuz? Hiç sigara içmem.

Daha önce içtim ve bıraktım.

Sigara içiyorum. Günde 1-10 arası Günde 11-30 arası

Sigara kullanma süresi:

Tütün/Ot Kullanımı: Hayır Evet Burna çekmek Tütün çiğnemek

Alkollü içecekler: Hayır Evet

Düzenli olarak spor yapıyor musunuz?: Hayır Evet

Menopoz? Evet Hayır

AAA tanı tarihi:

İlk AAA atağında görülen semptomlar: Ateş Karın Ağrısı Göğüs Ağrısı

Eklem Ağrısı Artrit Diğer

AAA atağını başlattığı düşünülen durumlar:

AAA atak başlangıcı öncesi görülebilen semptomlar:

Geçirilen AAA atak sayısı (Yılda):

AAA için kullanılan tedaviler:

AAA tedavisinde kontrol amaçlı muayene sayısı (Yılda):

Mevcut başka hastalıklar:

Mevcut hastalıklara yönelik şu anda alınan medikal tedaviler:

Hastaneye Yatırılma Sebebi:

Ailenizde aynı hastalık tanısı almış bir birey var mı?: Evet Hayır

Hastalığın teşhisi ne zaman konuldu: 0-10 yaş 10-20 yaş 20 ve ilerisi

Cilt bulgularınız var mı: Evet Hayır

AKŞ:

KREATİNİN:

AST:

ALT:

Sodyum:

Potasyum:

TIT:

Proteinüri

WBC:

Hg:

Plt:

PT-INR:

CRP:

SEDİM:

Ağızdaki diş sayısı:

Eksik diş sayısı:

Florozis:

Salya hacmi:

	ORTALAMALAR
Plak İndeksi	
Gingival İndeks	
BOP Yüzdesi	
Cep Derinliği	
Ataşman Kaybı	



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı


Sayı : 72867572-050- 1198
Konu : Etik Kurul Kararı

28 Mart 2016

Sayın Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğumuz "Ailesel Akdeniz Ateşi ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Saliva Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitemin Değerlendirilmesi" isimli çalışmamızın kurumunuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 23/03/2016 tarih ve 66 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazınız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Başkan

Ek : Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampüsü 32260 - İSPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetk@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr










Bilgi için : İLHAM YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Ailesel Akdeniz Ateş'i ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salgın Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi. (23.03.2016 tarih ve 66 sayılı karar)			
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı - (2012-KAEK-18)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası - ISPARTA			
	TELEFON	246 21 13704			
	FAKS	246 2371165			
	E-POSTA	tipek@sdü.edu.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sorumlu : Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU Yardımcı : Arş. Gör. Dr. Güneş DİNÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİNİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Güvenli ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro obbi tıbbi cihazların ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN EK BELGELER	Belge Adı	Tarhi	Yürüyen Numarası	Dil	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	22.03.2016	41-401	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SKORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	S.D.Ü. B.A.P. Bütçeye ayrılmış ödünç		
	BYÜLGÜLİK MATERYEL TRANSFER FORMU/	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER	<input type="checkbox"/>			

Prof. Dr. Mustafa AKCAM
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Ailesel Akdeniz Ateş'li ve Periodontal Hastalıklı Bireylerde Salgın Total Oksidan ve Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi							
Araştırmanın Protokol Kodu		Karar No: 66							
Tarih: 23.03.2016		Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuruya dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							
KARAR BİLGİLERİ		SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNYANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM							
Ünvan/Adı/Soyadı	Ünvanlı Alan	Kurumu	Çinayet		Araştırma ile ilgili		Natürel *		
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÖZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Prof. Dr. Metin TOPÇUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. İbrahim ERSOY	Kardiyoloji	İsparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Merat YILDIRIM	Kalp ve Damar Cerrahisi	İsparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	S.D.Ü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma