

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**FARKLI DÜZEYLERDE METABOLİK KONTROLE SAHİP  
TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALIĞI OLAN  
KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE  
MALONDİALDEHİT VE ANTİOKSİDAN ENZİM DÜZEYLERİ**

**YENER ÖZAT**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU**

**II. DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi  
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
1721-D-08 Proje numarası ile desteklenmiştir.  
Tez No: 29**

**2009-İSPARTA**

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL ve ONAY</b> .....	i
<b>ÖNSÖZ</b> .....	ii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	v
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİ</b> .....	5
2-1. Oksidatif Stres.....	5
2-1.1. Serbest Radikaller .....	5
2-1.1.1. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri.....	14
2-1.2. Antioksidanlar.....	16
2-1.2.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	17
2-1.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....	20
2-1.2.3. Antioksidanların Etki Mekanizmaları .....	23
2-1.3. Fizyolojik Süreçlerde Oksidatif Stres.....	24
2-1.4. Patolojik Süreçlerde Oksidatif Stres.....	30
2-2. Diabetes Mellitus .....	38
2-2.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji .....	38
2-2.2. Tanı .....	49
2-2.3. Patogenez.....	59
2-2.4. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres .....	63
2-3. Periodontal Hastalık.....	64
2-3.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji .....	64
2-3.2. Tanı .....	76
2-3.3. Patogenez.....	78

2-3.4. Kronik Periodontitis ve Oksidatif Stres.....	90
2-4. Kronik Periodontitis, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres .....	93
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	96
3-1. Çalışma Grupları.....	96
3-2. Periodontal Değerlendirme.....	98
3-2.1. Gingival İndeks (Gİ).....	98
3-2.2. Plak İndeksi (Pİ) .....	98
3-2.3. Dişeti Kanama İndeksi (Kİ).....	99
3-2.4. Periodontal Cep Derinliği (CD).....	99
3-2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS) .....	100
3-3. DOS Toplanması .....	100
3-4. Kan Örneklerinin Hazırlanması.....	101
3-5. Biyokimyasal Değerlendirme .....	101
3-5.1. Kullanılan Malzemeler ve Aletler .....	101
3-5.2. Laboratuvar Analizleri.....	102
3-5.2.1. MDA Analizi .....	102
3-5.2.2. GSH ve GSH-Px Analizi .....	103
3-5.2.3. PON Analizi.....	104
3-6. İstatistiksel Analiz.....	105
<b>4. BULGULAR</b> .....	106
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	124

## **ÖZET**

## **SUMMARY**

## **KAYNAKLAR**

## **EKLER**

**EK 1.** SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu Kararı

**EK 2.** Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na, özellikle tez çalışmamda büyük desteği olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ'a ve bölümdeki diğer hocalarım, Doç. Dr. Zuhale YETKİN AY ve Yrd. Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na,

Sabır ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili Gülin YILMAZ, Gizem KILINÇ, Yeşim ERDEK, Tuba SERT, Muhsin ÖZDEM'e ve bölümdeki diğer arkadaşlarım, Fethiye ÇAĞLAR, Güliz ÖNGÜÇ, Burak DOĞAN ve Gizem TORUMTAY'a

Tez çalışmamda zor görünen her işi kolaylaştıran ve birikimini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU'na,

Her zaman yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. M. Numan TAMER'e

SDÜ Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Değerli yardımlarından dolayı Dr. H. Yusuf KARA ve Dr. Tufan NAYİR'e,

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: 1721-D-08),

Her zaman yanımda olan ve herşeyimi paylaştığım sevgili eşim Pelin'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Yener ÖZAT

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>APG</b>	: Açlık plazma glukozu
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CCl<sub>3</sub>·</b>	: Triklormetil
<b>CCl<sub>4</sub></b>	: Karbon tetraklorür
<b>CD</b>	: Cep derinliği
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozinmonofosfat
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Cu<sup>+2</sup></b>	: Bakır iyonu
<b>DHLA</b>	: Dihidrolipoik asit
<b>DOS</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>F. nucleatum</b>	: Fusobacterium nucleatum
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutasyon (indirgenmiş glutasyon)
<b>GSSG</b>	: Okside (yükseltgenmiş) glutasyon
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik asit
<b>H. Pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İGSÜ</b>	: İleri glikasyon son ürünleri
<b>KAT</b>	: Katalaz
<b>KAS</b>	: Klinik ataçman seviyesi
<b>Kİ</b>	: Kanama indeksi
<b>KVH</b>	: Kardiovasküler hastalık
<b>LA</b>	: α-Lipoik Asit
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LOOH</b>	: Lipit hidroperoksit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit

<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MODY</b>	: Gençlerin erişkin tip diyabeti
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>NAD(P)H</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NF-κB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Moleküler oksijen
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Singlet oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit anyonu
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>·OH</b>	: Hidroksil radikali
<b>ONOO<sup>-</sup>·</b>	: Peroksinitrit
<b>PON</b>	: Paraoksonaz
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin-E <sub>2</sub>
<b>P. gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis
<b>PI</b>	: Plak indeksi
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>PUFA</b>	: Çoklu doymamış yağ asidi
<b>ROO<sup>·</sup></b>	: Peroksil
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>sGC</b>	: Solubl guanilat siklaz
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik asit
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik asit reaktif türleri
<b>T. forsythensis</b>	: Tannerella forsythensis
<b>TNF-α</b>	: Tümör nekroz faktör-α
<b>TRI</b>	: Trigliserit
<b>TRX</b>	: Tiyoredoksin
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü
<b>Zn</b>	: Çinko

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Haber-Weiss reaksiyonu ve mekanizması.....	10
Şekil 2. ·OH radikalının biyolojik moleküllerle reaksiyonları .....	11
Şekil 3. Redoks homeostazının mekanizmaları .....	30
Şekil 4. Redoks dengesi .....	31
Şekil 5. Glukoz homeostazı ve DM spektrumu .....	40
Şekil 6. DM komplikasyonları.....	54
Şekil 7. Tip 2 DM patogenezinin temel süreci .....	59
Şekil 8. Hipergliseminin neden olduğu ve endotelial disfonksiyonla sonuçlanan süreçte rol oynayan mekanizmalar.....	62
Şekil 9. Periodontitis modeli.....	83
Şekil 10. DM ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişki .....	87
Şekil 11. Periodontal hastalık, DM ve oksidatif stres.....	95

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> ROT, simgeleri ve elektron yapıları.....	8
<b>Tablo 2.</b> Serbest radikallerin oluşumu.....	13
<b>Tablo 3.</b> Sistemik hastalıklarla ilişkili bazı oksidatif hasar belirleyicileri..	33
<b>Tablo 4.</b> DM etyolojik sınıflaması .....	42
<b>Tablo 5.</b> DM, BGT ve BAG teşhisi için Amerikan Diyabet Birliği'nin öngördüğü kriterler.....	50
<b>Tablo 6.</b> DM teşhis kriterleri .....	51
<b>Tablo 7.</b> Tip 2 DM risk faktörleri.....	52
<b>Tablo 8.</b> Teşhis edilmemiş DMun bulgu ve belirtileri .....	53
<b>Tablo 9.</b> HbA1c testi ile plazma glukoz düzeylerinin korelasyonu .....	58
<b>Tablo 10.</b> HbA1c değer aralıkları ve öneriler .....	58
<b>Tablo 11.</b> 1999'da yapılan periodontal hastalık sınıflandırması.....	66
<b>Tablo 12.</b> Kronik periodontitisin klinik özellikleri ve alt sınıflandırması.....	68
<b>Tablo 13.</b> Periodontal hastalığın risk faktörleri.....	72
<b>Tablo 14.</b> Periodontal tanıya yönelik geleneksel yöntemler .....	77
<b>Tablo 15.</b> Periodontal tanıya yönelik yardımcı yöntemler.....	78
<b>Tablo 16.</b> Periodontal enfeksiyondan etkilendiği düşünülen sistemler, sistemik durumlar ve patolojiler .....	84
<b>Tablo 17.</b> Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı .....	106
<b>Tablo 18.</b> Tüm bireylerin lipit profilleri.....	107



<b>Tablo 19.</b> Tüm bireylerin BMI değerleri.....	107
<b>Tablo 20.</b> Tüm bireylerin HbA1c değerleri.....	107
<b>Tablo 21.</b> Tüm ağız bazında periodontal parametrelerinin karşılaştırılması .....	108
<b>Tablo 22.</b> Bölge bazında periodontal parametrelerin karşılaştırılması	109
<b>Tablo 23.</b> Total miktar bazında DOS MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması .....	112
<b>Tablo 24.</b> Konsantrasyon bazında DOS MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması .....	113
<b>Tablo 25.</b> Kan MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması .....	115
<b>Tablo 26.</b> Kan PON enzim düzeylerinin karşılaştırılması .....	116
<b>Tablo 27.</b> Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar .....	118
<b>Tablo 28.</b> Sistemik olarak sağlıklı, kronik periodontitisli grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar .....	119
<b>Tablo 29.</b> İyi metabolik kontrole sahip tip 2 diyabetik, kronik periodontitisli grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar.....	120
<b>Tablo 30.</b> Kötü metabolik kontrole sahip tip 2 diyabetik, kronik periodontitisli grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar.....	121
<b>Tablo 31.</b> Klinik parametreler ile kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar .....	122
<b>Tablo 32.</b> DOS ve kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar .....	123

## 1. GİRİŞ

Periodontal hastalık dişetinde enflamasyona, periodontal doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olan mikrobiyal kronik enflamatuvar bir durumdur. Periodontal hastalıkların, sistemik sağlığı etkileyen birçok durumla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1).

Periodontal hastalık, hem lokal hem sistemik immün-enflamatuvar cevabı tetikleyebilen ve ülserle periodontal ceplerde geniş epitelyal yüzeylerin varlığından dolayı bir bakteriyemi kaynağı olabilen kronik lokalize bir oral enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir (2).

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemik durumla karakterizedir ve en sık görülen endokrin hastalıktır. DMun iki esas klinik formu insüline bağlı tip 1 DM ve insülin bağımsız tip 2 DMtur. Tip 1 DMta pankreatik  $\beta$ - hücrelerinin yıkımı sonucu insülin üretilmemesi temel etkindir ve genellikle 30 yaş öncesi teşhis edilip, insülin verilmesiyle tedavi edilir. Tip 2 DM, hastalığın en sık görülen tipidir. Var olan insüline hedef hücrelerin cevap verememesi yani insülin direnci temel etkindir. Tip 2 DMta genelde teşhis yaşı daha geçtir ve tedavisinde egzersiz, diyet ve zaman zaman insülini de içeren medikasyonların verilmesi esastır (3). Epidemiyolojik çalışmalar her iki DM tipiyle periodontal hastalık arasında bir ilişki varlığını göstermektedir (4).

Periodontitis, DMun altıncı majör komplikasyonu olarak sıralanmaktadır. Periodontitis ile DM aynı bireyde var olduklarında, her iki hastalığın da şiddetlenmesine neden olan kısır bir döngü oluşturmaktadır. Bu etkileşimin temelinde, DM ve periodontitisin

genetik yatkınlık ve tetiklenen immünolojik mekanizmalar anlamında patojenik özdeşlik göstermesidir. Güçlü kalıtsal geçiş yönleri, poligenik mutasyonlarla bağdaştırılmaları, tetikledikleri ve benzer çevresel faktörlerden etkilenen immün-enflamatuvar mekanizmalar (monosit/makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotelial hücreler) esas ortak yönleridir (5, 6).

Sistemik enflamasyonun, insülin duyarlılığı ve glukoz dinamiğinde büyük rol oynadığı bilinmektedir (7). Periodontal hastalıkların; sistemik kronik enflamatuvar bir durumun oluşumu, gelişimi ve şiddetlenmesinde etkin olduğuna dair kanıtlar vardır (1).

Diğer taraftan DMun periodonsiyuma olan etkisinde rol oynayan mekanizmaların çoğu, klasik mikrovasküler ve makrovasküler diyabetik komplikasyonlardaki mekanizmalara benzerdir (8).

Periodontitisli diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların subgingival mikrobiyal yapı ve içerikleri arasında çok az farklılık vardır. Bundan dolayı esas sorunun potansiyel patojenlere konağın verdiği immün-enflamatuvar yanıtta değişikliklerden kaynaklandığı düşünülebilir. DM hastalarında nötrofil fonksiyonu ve monosit/makrofaj sistemi ile ilgili bozulmalar, bir hiperenflamatuvar cevap durumunun gelişmesine neden olur (8, 9). Bu durumda sistemik olarak yükselen pro-enflamatuvar sitokin ve mediyatör seviyeleri, bir serum transüdası olan dişeti oluğu sıvısı (DOS) içeriğinde de benzer düzey artışlarıyla yansiyabilir. DOS içeriğindeki sitokinlerin ve yıkımla ilişkili enzimlerin seviyesi, DMun metabolik kontrol düzeyiyle ilişkilidir (10).

Esasen DMta konak savunmasına ait değişikliklerin net etkisi periodontal enflamasyonda artış ile klinik ataçman ve kemik kaybıdır. Periodontal alanda artmış bulunan pro-enflamatuvar sitokinler, DMlu hastalarda artmış periodontal yıkımda rol oynuyor olabilir. Ayrıca,

birçok DM komplikasyonunda anahtar olan ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ) periodonsiyumda da ortaya çıkar ve periodontal dokularda hasara neden olur (11).

Periodontal hastalık ile DM arasındaki çift yönlü ilişkinin patofizyolojik yönünün çözümlenmesi için, her iki patolojik durumun doğasında var olan ve birbirlerinde tetikledikleri mekanizmalar incelenmektedir.

Normalde yaşam için esas olan oksijen, savunma sistemi hücreleri (esasen monosit/makrofaj sistemi) tarafından vücuda zarar veren yabancı maddeleri etkisiz hale getirirken kullanılır. Moleküler oksijenin indirgenmesiyle oluşan bu ürünlere "reaktif oksijen türleri" (ROT) denir. Bu serbest moleküllerin oluşum hızı (oksidan kapasite) ile ortadan kaldırılma hızı (antioksidan kapasite) bir denge içindedir ve buna 'oksidatif denge' denir. Bu radikallerin oluşum hızının artması veya ortadan kaldırılma hızının düşmesi ise oksidatif dengenin bozulmasına neden olur ki bu durum "oksidatif stres" olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres durumunda bu moleküllerin reaktivitesi ve toksisitesinin, birçok kronik dejeneratif hastalığın patogenezinde esas rol oynadığı gösterilmiştir (12).

Glukoz metabolizmasının kontrolünün bozulmasıyla karakterize DM hastalığında, artmış hücre içi ve hücre dışı glukoz konsantrasyonunun oksidatif stresle sonuçlandığı bilinmektedir. DMta nonenzimatik ve otooksidatif glikasyon, enflamasyon mediyatörlerinin artışı, metabolik stres sonucu enerji metabolizmasında ve oksidatif defansta meydana gelen değişiklikler sonucu serbest radikal üretimi artar. DM ve ilişkili komplikasyonların oluşumu, gelişimi ve şiddetlenmesiyle oksidatif denge bozukluğu arasındaki pozitif korelasyon birçok araştırmada ortaya konmuştur (12, 13).

Oksidatif stres süreci ve immün sistemde oluşturduğu hasarların birçok hastalığın olduğu gibi periodontal hastalığın patogenezinde de rol oynadığı belirlenmiş, periodontal hastalıkla enflamasyon ve oksidatif strese ait biyolojik parametreler arasında güçlü korelasyonlar birçok çalışmada ifade edilmiştir (14). Esas etyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olan periodontal hastalıkta, birçok lokal ve sistemik etkene bağlı olarak konak savunmasında bozulmalar olduğu ve enflame dokularda yıkımla ilişkili olarak gösterilen moleküller arasında ROTnin de bulunduğu gösterilmiştir. Sonuçta sistemik etkenlerce de modifiye edilebilen bir oksidatif denge bozukluğunun, periodontal hastalık patogenezinde rol oynuyor olabileceği öngörülmüştür (12, 14).

DMta glisemik metabolik kontrolün değerlendirilmesinde açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1c), albumin ve fruktozaminlerin seviyesi gibi parametrelerden faydalanılmaktadır. Literatürde yorum farklılıkları olsa da, teşhis ve takipte bu parametreler için belli değer aralıkları tespit edilmiştir (15). Metabolik kontrolle ilgili bozulmaları oksidatif denge ile birlikte değerlendiren çalışmalarda; kötü metabolik kontrol ile oksidatif stres parametreleri arasında pozitif bir korelasyon, antioksidan kapasite parametreleri arasında ise negatif bir korelasyon bulgulanmıştır (16). Metabolik kontrolün kötü olmasında ve/veya DM esaslı sistemik komplikasyonların gelişmesinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Mekanizma olarak bakıldığında ROTnin artmış üretimi ve lipid peroksidasyonuna (LPO) bağlı olarak DMta vasküler komplikasyonlar geliştiği ve bunun sistemik anlamda hızlanan yaşlanma ve aterogeneze neden olduğu öne sürülmektedir (12, 17). Metabolik kontrolü kötü olan DM hastalarında periodontal durumu inceleyen çalışmalar da yapılmış ve bu hastalarda periodontal sağlığın daha kötü durumda olduğu belirlenmiştir (18). Periodontal hastalık ve

DMun patogenezinde ortak bir nokta olan oksidatif stresin bu anlamda mercek altına alınması gerekir.

Bu çalışmada,

1) Farklı düzeylerde metabolik kontrole sahip Tip 2 DM hastalığı olan kronik periodontitisli bireylerde kanda ve DOSnda, enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen LPO ürünü malondialdehit (MDA) düzeylerinin ve antioksidan parametreler olan indirgenmiş glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve paraoksonaz (PON) enzim aktivitelerinin belirlenmesi,

2) Klinik periodontal parametreler ile MDA ve antioksidan parametrelerin kan ve DOS düzeyleri arasındaki korelasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2-1 Oksidatif Stres

#### 2-1.1 Serbest Radikaller

Atomlarda elektronlar, orbital adı verilen uzaysal bölgede çift olarak bulunurlar. Moleküllerin çoğu çift elektronlu, az sayıda molekül ise tek yani eksik elektronludur. Eksik elektronlu olan bu moleküller oldukça reaktif özellikte olup kararsızdırlar. Bulabilecekleri herhangi bir molekül ile etkileşime girer ve bu molekülden ya bir elektron alır veya ona bir elektron verirler (19).

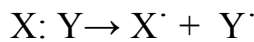
Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen oldukça aktif atom veya moleküllerdir. Oldukça kararsız olan bu moleküller, çevrelerindeki moleküllerle çabucak reaksiyona girme ve bu son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler. Her tip kimyasal ve biyokimyasal tepkime her zaman atomların dış orbitallerindeki elektronlar sayesinde gerçekleşir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunması serbest radikallerin reaktivitesini olağanüstü artırır, dolayısıyla serbest radikaller kimyasal aktifliği yüksek moleküllerdir (12, 19). İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan

O<sub>2</sub> yapısı gereği radikal olmaya çok uygun olduğu için serbest radikal denince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir anlatımla "ROT" ifade edilmektedir. ROT ve serbest radikaller organizmada normal şartlar altında sürekli oluşmaktadır. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik sistemlerde en sık elektron transferi ile oluşurlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (20).

Serbest radikaller vücutta 3 yolla meydana gelir:

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan biri kalacak şekilde homolitik bölünmesi (Kovalent bağların homolitik kırılması):

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır ise, her iki atom üzerinde paylaşılmamış elektron bulunur. Sonuç olarak, iki adet reaktivite düzeyi yüksek serbest radikal oluşur.

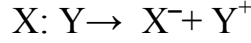


2. Normal bir molekülden bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi:

Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Askorbik asit, GSH ve tokoferoller gibi hücrel antioksidanlar

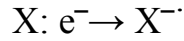


radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.



### 3. Normal bir moleküle bir elektronun eklenmesi yoluyla:

Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. O<sub>2</sub>in tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidin (O<sub>2</sub><sup>-·</sup>) oluşumuna neden olur.



Bu tepkimelerden herhangi biri oluştuğunda, radikal olmayan türler radikal haline gelir. Serbest radikaller ile radikal olmayanların tepkimeleri sonucu, tepkimeye giren moleküller sıra ile serbest radikallere dönüşür ve hasar zincirini ilerleterek yayarlar (12, 14, 21).

Oksijen (O<sub>2</sub>) ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. O<sub>2</sub>in kısmi indirgenmesinden, ROT olan hidroksil (·OH) radikali ve O<sub>2</sub><sup>-·</sup> oluşmaktadır. Ayrıca singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) molekülleri, radikal olmayan ROT olarak ifade edilirler. Oksijen kaynaklı olmayan diğer serbest radikaller ise nitrik oksit (NO·), peroksinitrit (ONOO<sup>-·</sup>), LPO sırasında oluşan peroksil (ROO·) ve karaciğerdeki karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) metabolizması sırasında oluşan triklorometil (CCl<sub>3</sub>·) radikalidir (21, 22).

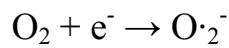
Organizmada oluşan serbest radikallerin en önemlileri ve büyük kısmı O<sub>2</sub> kaynaklı radikallerdir. O<sub>2</sub>in toksik etkisi yoktur, ancak aerobik

hücre metabolizması sırasında serbest oksijen radikallerine dönüşür.  $O_2$ 'in kısmi indirgenmesinden, ROT arasında yer alan  $\cdot OH$  ve  $O_2^{\cdot-}$  oluşmaktadır. Ayrıca  $^1O_2$  ve  $H_2O_2$  molekülleri radikal olmayan reaktif oksijen türevleridir (23, 24) (Tablo 1).

Tablo 1. ROT, simgeleri ve elektron yapıları

ROT	Simgesi	Elektron Yapısı
Süperoksit radikali	$O_2^{\cdot-}$	$\left[ \cdot \ddot{O} : \ddot{O} \right]^-$
Hidroksil radikali	$\cdot OH$	$\cdot \ddot{O} : H$
Singlet oksijen radikali	$^1O_2$	$\cdot \ddot{O} : \ddot{O} \cdot$
Hidrojen peroksit	$H_2O_2$	$H : \ddot{O} : \ddot{O} : H$

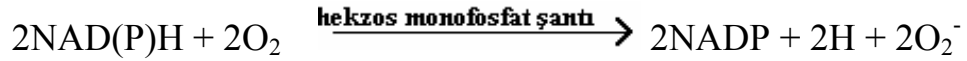
*Süperoksit radikali* ( $O_2^{\cdot-}$ ),  $O_2$ 'in indirgenmesi ile oluşan ilk üründür. En önemli kaynağı, mitokondriyal elektron iletim zinciridir.



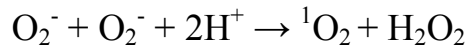
Yarılanma süresi uzun, ancak tepkisi düşük bir radikaldir.  $O_2^{\cdot-}$ ,  $O_2$ 'in oksidatif fosforilasyon esnasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NAD(P)H)-oksidaz veya ksantin-oksidaz gibi enzimlerin katalizörlüğünde bir elektron indirgenmesi sonucunda meydana gelmektedir.  $O_2^{\cdot-}$ 'in yarılanma ömrü hücrelerin farklı yerlerinde bulunan

süperoksit dismutaz (SOD) enziminin varlığına bağlıdır. Ayrıca, indirgeyici moleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken  $O_2^{\cdot-}$  oluşur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, ferrodoksinler gibi yüzlerce molekül aerobik ortamda oksitlenirken  $O_2^{\cdot-}$  yapımına neden olurlar. Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında  $O_2^{\cdot-}$  bir ürün olarak oluşabilmektedir (19, 25).

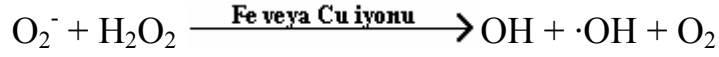
Dokularda  $O_2^{\cdot-}$ 'in en önemli kaynağı, polimorfonükleer lökosit (PMNL) fonksiyonları sonucu üretilendir. Daha az miktarda olmakla birlikte eozinofil ve lenfositler de antibakteriyel bir ajan olarak  $O_2^{\cdot-}$  üretirler. PMNLlerde  $O_2^{\cdot-}$  üretimi membran bağlı azalmış NAD(P)H-oksidadaz şantı (veya heksoz monofosfat şantı) yolu ile gerçekleşir (19, 26).



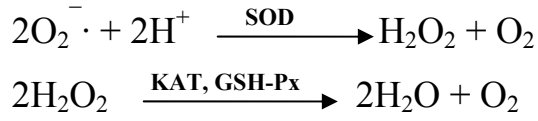
$O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot\text{OH}$  radikaline göre zayıf reaktif özelliği olan bir moleküldür, yine de biyolojik dokulara zarar verebilir. Hücre hasarına neden olarak, sıvı ortamda spontan bir biçimde  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve  $^1\text{O}_2$  radikaline dönüşebilir.  $O_2^{\cdot-}$ 'in, osteoklastların kemiğe yakın yüzeylerinde de bulunduğu ve kemik matriks yıkımında da görev aldığı gösterilmiştir (27, 28).



$O_2^{\cdot-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  radikali ile reaksiyona girerek daha etkili  $\cdot\text{OH}$  radikaline de dönüşebilir. Bu reaksiyon için metal iyonlarına (demir ( $\text{Fe}^{+2}$ ) ve bakır ( $\text{Cu}^{+2}$ )) gereksinim vardır.

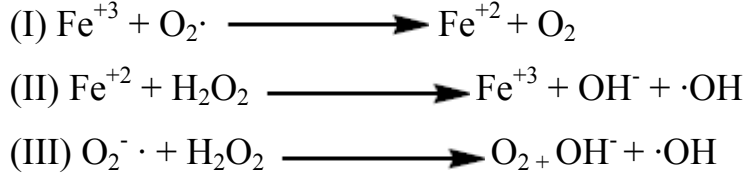


Dokulardan  $\text{O}_2^-$ -in uzaklaştırılması,  $\text{H}_2\text{O}_2$  spontan dismutasyonu yolu ile olur. Bu reaksiyon SOD enzimi tarafından da katalizlenir.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (KAT) enzimleri ile uzaklaştırılır (19, 27, 29).



*Hidroksil radikali* ( $\cdot\text{OH}$ ), bilinen en reaktif radikaldir ve radikallerin radikali olarak da adlandırılır. Bu radikal, DNA sarmallarında kırılmaya sebep olur, hidroksilasyon için temel oluşturur ve gen mutasyonlarına neden olarak malign transformasyonlara veya hücre ölümlerine yol açar.  $\cdot\text{OH}$  aynı zamanda klasik serbest radikal reaksiyonunu (LPO) da stimüle etmek yoluyla doku yıkımında rol oynamaktadır.  $\cdot\text{OH}$ , membran fosfolipitlerine yakın bölgede oluşursa, lipit zincirlerini etkiler ve peroksil radikalleri,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve lipit hidroperoksitleri gibi ara radikaller oluşur. Hidroksiperoksitlerin birikimi, membran fonksiyonlarını bozabilir veya hidroksiperoksitler ayrışarak sitotoksik aldehitlere dönüşebilir.  $\cdot\text{OH}$ , en aktif ve en toksik oksijen radikali olarak üretildiği her yerde birçok molekül ile reaksiyon verir.  $\cdot\text{OH}$ , iyonlaştırıcı radyasyonun (x-ışınları) etkisiyle su moleküllerinin homolitik kırılması sonucunda oluşabildiği gibi  $\text{H}_2\text{O}_2$  molekülünün metaller ile reaksiyonu sonucunda eksik indirgenmesi ile de oluşabilmektedir.  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  gibi metal iyonları tarafından

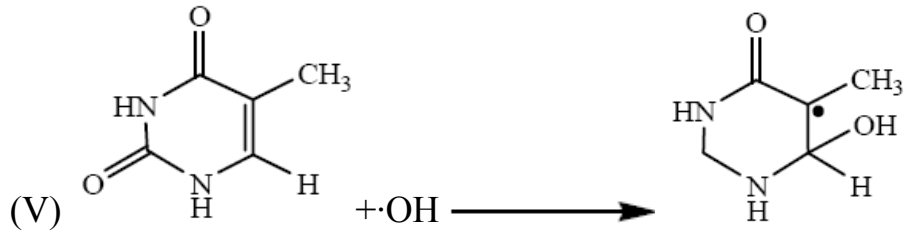
katalizlenen bu indirgenme reaksiyonu Haber-Weiss tepkimesi (Şekil 1) olarak bilinmektedir.



Şekil 1. Haber-Weiss reaksiyonu ve mekanizması

IV ve V numaralı reaksiyonlar, III numaralı reaksiyonun ara basamaklarıdır (Şekil 2) (30, 31).

Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan  $\cdot\text{OH}$ , su dahil ortamda rastladığı her molekül ile tepkimeye girer. Bütün bu tepkimeler,  $\cdot\text{OH}$ in paylaşılmamış elektron içeren dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır (31, 32).



Şekil 2.  $\cdot\text{OH}$  radikalinin biyolojik moleküllerle reaksiyonları

$\cdot\text{OH}$  radikalinin sebep olduğu en önemli hasar, LPO olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur.  $\cdot\text{OH}$  radikalinin başlıca hedefi, hücre zarı su içermediğinden dolayı yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozabilmekte ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilmektedir (19, 30, 31).

*Singlet oksijen radikali* ( $^1O_2$ ), eşleşmemiş elektron taşımadığı için gerçek bir radikal değildir.  $O_2$ in yüksek enerji ile uyarılmış formu olup biyolojik sistemlerde fotosentez reaksiyonları sırasında, dış yörüngesindeki bir elektronun enerjisinin değişmesi ve stabilitenin bozulmasıyla oluşur.  $O_2$ in kinetik olarak uyarılan bu formu, membran lipitleri ile oldukça yüksek reaktivite gösterir ve hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle (PUFA) reaksiyona girmesiyle, lipit peroksitlerin oluşumuna yol açabilmektedir.  $^1O_2$ in yarılanma ömrü  $10^{-6}$  ile  $10^{-5}$  saniye arasında olup karbon-karbon çift bağları ile tepkimeye girme eğilimi yüksektir fakat doku hasarındaki rolü ile ilgili net bir bilgi yoktur (19, 33).

*Hidrojen peroksit radikali* ( $H_2O_2$ ),  $O_2$ in enzimatik olarak iki elektron ile indirgenmesiyle ya da  $O_2\cdot^-$  radikallerinin enzimatik veya non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özellik taşımaz, reaktif bir tür değildir. Güçsüz bir oksidan olmasına rağmen hücre membranlarından kolayca diffüze olabildiği için ve ayrıca geçiş metalleriyle Fenton reaksiyonuna girdiği için hasar oluşturmada yüksek potansiyele sahiptir. Esasen  $H_2O_2$ in oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin sebebi  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  gibi metal iyonlarının varlığında  $\cdot OH$  radikalinin öncülü olarak davranmasıdır.  $H_2O_2$ , özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan  $Fe^{+2}$  ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif formlarını oluşturur. Bu formdaki demir molekülleri çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında LPO gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Ayrıca bu radikal birtakım intraselüler olayları da tetikler, örneğin birçok pro-enflamatuvar sitokinin transkripsiyonundan sorumlu nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B)' nin oksidasyonunda rol oynar. Oksitleyici özelliği nedeniyle biyolojik

sistemlerde oluşan  $H_2O_2$ in derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan KAT ve GSH-Px yerine getirir (34-36).

$NO\cdot$ ,  $ONOO\cdot$ , LPO sırasında oluşan  $ROO\cdot$  ve karaciğerdeki  $CCl_4$  metabolizması sırasında oluşan  $CCl_3$  oksijen kaynaklı olmayan diğer serbest radikallerdir ve oksijenli solunum metabolizması esnasında oluşan bu radikallerin yarılanma ömürleri birkaç mili saniye ile dakikalar hatta saatler arasında değişmektedir (12, 19, 37).

Vücutta üretilen radikaller doğrudan tehlikeli ve zararlı maddeler olarak değerlendirilmemelidir. Bu moleküller vücut için gerekli birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar (12).  $O_2$ in biyokimyasal tepkimelerde kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur. Mitokondride aerobik solunumda kullanılan  $O_2$ in % 2-5'i bu tür tepkimelerde kullanılmak üzere serbest oksijen radikallerine dönüştürülür. Steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiğin üretimi, eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, çok sayıda oksidaz ve hidrosilaz enzimlerinin etkileri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için serbest radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (12, 14, 19).

Fizyolojik olarak serbest radikaller endojen kaynaklı olarak indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimelerinde; mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron iletim sistemlerinde (Sitokrom P-450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi metabolik olaylar sırasında bol miktarda üretilir. Ayrıca bu moleküller hücre içerisinde ultraviyole ışınları, x ışınları gibi radyant enerjinin emilimi, hava kirliliği, sigara dumanı, ilaç kullanımı (parasetamol, nitrofurantoin gibi), solventler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle eksojen kaynaklı olarak da oluşabilirler (12) (Tablo 2).

Patolojik olarak birçok malignite, DM, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıkla ilişkili olan serbest radikallerin en zararlı biyolojik etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ve LPO olarak bilinen bir reaksiyon zincirini başlatarak, membran proteinlerine hasar verip yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmasıdır (12, 38).

Tablo 2. Serbest radikallerin oluşumu

Serbest Radikal	Oluşumu
Süperoksit ( $O_2 \cdot^-$ )	$O_2$ in, enzimatik veya nonenzimatik yolla bir elektron redüksiyonu
Hidroksil radikali ( $\cdot OH$ )	Suyun radyolizi, $H_2O_2$ in metal-katalizli parçalanması, NO ve $O_2 \cdot^-$ etkileşmesi
Alkoksil ( $RO\cdot$ ) ve peroksil ( $ROO\cdot$ ) radikalleri	Hidroperoksitleri metal-katalizli parçalanması
Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )	$O_2 \cdot^-$ in dismutasyonu, şekerlerin oksidasyonu
Demir-oksijen kompleksi	Hemoglobin, Miyoglobin, vb.
Singlet oksijen ( $^1O_2$ )	Fotosensitizasyon ile oksidasyon, $ROO\cdot$ radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşimler, hipoklorit ve $H_2O_2$ reaksiyonu



Lipit ve protein hidroperoksitler	Lipit ve proteinlerin oksidasyonu
Nitrojen dioksit (NO <sub>2</sub> )	ROO· radikali ve NO reaksiyonu, hava kirliliği ve sigara
Nitrik oksit (NO)	NO sentaz, nitrozotiyol ve hava kirliliği
Tiyil radikalleri	Tiyollerden hidrojen atomu transferi
Protein radikalleri	Proteinlerden hidrojen atomu transferi

### 2-1.1.1 Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki denge oksidanlar lehine bozulduğunda serbest radikaller; lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır (12, 19, 39, 40):

1) Membran Lipitleri Üzerinde Etkileri: Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadır. Hücre zarı, içerdiği PUFA nedeniyle oksidatif hasara oldukça duyarlıdır. Yağ asidi zincirinden, serbest radikallerin etkisi ile hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin de radikal özelliği kazanmasına neden olur. LPO, PUFAnin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlar,

zincir reaksiyonları şeklinde devam eder ve sonucunda MDA, 4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan oluşur. LPO sonucu membran bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olurlar.

Linolenik ve araşidonik asit gibi ikiden daha fazla çift bağ içeren PUFAnin peroksidasyonu sırasında, tiyobarbütirik asitle ölçülebilen MDA oluşmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir belirleyicisi değildir, fakat LPOnun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir. Yağ asitlerinin peroksidasyonunda oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da iyon geçirgenliğinin, enzim aktivitesinin ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerinin değişimiyle sonuçlanır. MDA bu özelliği nedeniyle DNAnın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri üzerinde genotoksik ve karsinojen etkilidir. LPO ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (38, 41).

2) Proteinler Üzerinde Etkileri: Proteinler serbest radikallerin etkilerine karşı, lipitlerden daha az hassastırlar ve etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine bağlıdır. Serbest radikal atağı sonucu proteinlerde aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve agregasyonu veya çapraz bağlanmaları gibi yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Ayrıca bu yapısal değişiklikler, proteinin proteolize daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Serbest radikaller, membran proteinleri ile de reaksiyona girerek bu proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalara neden olabilirler. Böylece enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarını

bozabilir, immün sistemi uyarabilecek antijenik değişikliklere de yol açabilirler (37, 41, 42).

3) Karbonhidratlar Üzerinde Etkileri: ROTnin karbonhidratlar üzerine de etkileri vardır. Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler otooksidasyona uğrayarak,  $O_2 \cdot^-$  ve  $H_2O_2$  radikallerini meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonu, çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. DM ve komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, göz hastalıkları, kanser, hipertansiyon, romatoid artrit, psöriasis ve yaşlılık gibi pek çok hastalıkta ve durumda serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan mekanizmaların yetersiz olduğu gösterilmiştir (37, 43).

4) DNA Üzerinde Etkileri: Serbest radikaller DNA üzerinde nükleik asit baz modifikasyonlarına, nokta mutasyonlara, DNA çift sarmalının açılmasına, depürinasyona, çapraz bağlanmalara neden olabilir. Bu etkilerin bir veya birden fazlasının meydana gelmesi, kromozomal mutasyonlar ve sitotoksisite ile sonuçlanır.  $\cdot OH$  radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere yol açar; pürin ve pirimidin bazlarında mutasyonlara neden olur.  $^1O_2$  radikalinin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır ancak güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay reaksiyona girer.  $^1O_2$ in, DNA hasarına yol açan  $\cdot OH$ ,  $H_2O_2$  ve  $O_2 \cdot^-$ in geçiş metalleriyle reaksiyonu sonucu oluştuğu gösterilmiştir (19, 44-47).

## 2-1.2 Antioksidanlar

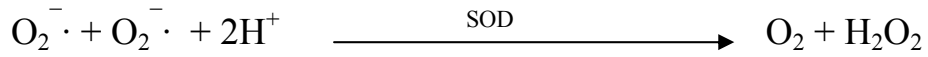
Serbest radikal reaksiyonları nötrofil, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin savunma mekanizması için gerekli olsa da serbest radikallerin fazla üretimi, doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (19). ROTnin yarılanma ömürleri kısadır fakat başlattıkları serbest radikal zincir reaksiyonları ile doku hasarına sebep olmaktadır. Dolayısı ile serbest radikallerin tetiklediği oksidatif hasara karşı savunma mekanizmaları harekete geçer. Bunlar önleyici mekanizmalar, tamir mekanizmaları, fiziksel savunmalar ve antioksidan savunmalardır (12, 19).

Antioksidan savunma; canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi oksitlenebilecek maddelerin oksidasyonunun önlenmesi veya geciktirilebilmesidir. Bu süreçte rol oynayan maddelere 'antioksidanlar' denir (48). Enzimatik antioksidanlar SOD, KAT ve GSH-Px enzimleridir. SODın yapısında bakır, çinko ve manganez, GSH-Pxda selenyum iyonu ve KAT yapısında bakır ve çinko bulunduğundan bu enzimler metalloenzim olarak da adlandırılırlar (25, 27). Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda gerçekleşen enzimatik olmayan antioksidan savunmadan ise E ve C vitamini, transferrin, seruloplazmin, albumin, bilirubin,  $\beta$ -karoten sorumludur. SOD, GSH-Px ve KAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki LPO zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır (19, 40, 48).

### 2-1.2.1. Enzimatik Antioksidanlar

Antioksidan enzimlerin başlıcaları SOD, KAT ve GSH-Px'dir (48).

Süperoksit Dismutaz (SOD):  $O_2^{\cdot-}$  radikalinin  $H_2O_2$  ve  $O_2$  moleküllerine dönüşümünü katalizlemektedir. Metalloprotein olan SOD, hücrelerdeki  $O_2^{\cdot-}$  düzeylerini kontrol etmede rol oynar. SOD, bir  $O_2^{\cdot-}$  radikalini yükseltgerken, diğer  $O_2^{\cdot-}$  radikalini  $H_2O_2$ e indirger (49):



Memelilerde üç tip SOD izoenzimi tanımlanmıştır:

1. *Çinko-Bakır (Cu-Zn) SOD*: Genellikle sitozolde ve lizozomda lokalizedir. Bakır (Cu) ve çinko (Zn) atomları arasındaki köprü histaminle sağlanır. Cu atomları enzimatik aktiviteden sorumluyken, Zn atomları enzimin stabilitesinden sorumludur. Cu-Zn SOD'nin antioksidan savunmada ilk sırada yer aldığı düşünülmektedir (27).

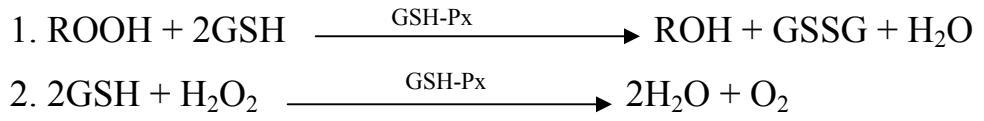
2. *Manganez (Mn) SOD*: Mitokondriyal SOD olarak da ifade edilen Mn-SOD, bakterilerden yüksek yapılı organizmalara kadar birçok kaynaktan izole edilebilmiştir (50).

3. *Ekstraselüler SOD (EC-SOD)*: Ekstraselüler bölümlere salgılanan ve hücre yüzeyindeki heparin sülfat proteoglikanlara bağlanabilen EC-SOD, Cu-Zn SOD gibi kofaktör olarak Zn ve Cu kullanır. EC-SOD'un  $ONOO^{\cdot-}$  aktivitesini önlediği düşünülmektedir(49).

SOD aktivitesi, yüksek  $O_2$  kullanımı olan dokularda, özellikle eritrositlerde fazladır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmelerinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle SOD granülosit

fonksiyonu için çok önemlidir. Lenfositlerde de SOD fazla miktarda bulunmaktadır (27, 49).

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px): Glutatyon yolunun ilk enzimi olan GSH-Px, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Enzim aktivitesi, pentoz fosfat yolunda üretilen NAD(P)H'a bağımlıdır (51).



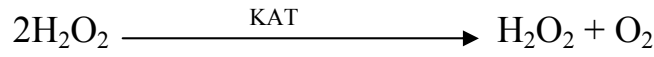
GSH-Px, üç peptidli glutatyonu kendi oksidize formuna (GSSG) oksidize ederken; sitozol ve mitokondrideki SOD tarafından üretilmiş olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  radikalini, yüksek spesifite göstererek ortadan kaldırabilme özelliği gösterir (52).

GSH-Px'ın selenyum bağımlı ve selenyumdan bağımsız olmak üzere, farklı substratlar kullanan iki tipi bulunur. Selenyumdan bağımsız formu organik  $\text{H}_2\text{O}_2$  moleküllerini kullanıp, yüksek bir aktivite gösterebilir. Selenyuma bağımlı olan formu ise sitoplazmada bulunur ve kapasitesi daha düşüktür (51, 53).

Majör peroksit uzaklaştırıcı olarak görev gören GSH-Px'ın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte, oksidatif patlama sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Endoplazmik retikulumdan salınan  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in dekompozisyonunun primer sorumlusu olan GSH-Px aktivitesindeki azalma,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (51).

Ayrıca GSH-Px, araşidonik asit metabolizmasının iki temeli olan lipooksijenaz ve siklooksijenaz yollarının aktivasyonunu arttırarak, tümör oluşumunda anahtar rol oynar (51, 52).

Katalaz (KAT): Glikoprotein yapısında, içeriğinde  $Fe^{+3}$  bulunduran dört hem grubuna ayrılmış bir hemoproteindir. SODın oluşturduğu  $H_2O_2$ in, peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalanmasında rol alır (49, 54).



KAT, hemen hemen tüm memeli hücrelerinde, ağırlıklı olarak eritrosit, karaciğer ve böbrekte bulunur. Kanserli dokularda, sağlıklı dokulara oranla daha yüksek miktarda bulunan KAT, özellikle  $H_2O_2$ in yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda etkilidir. Eritrositler, KAT aktivitesinin %98'inden fazlasını sağlamaktadır (49).

### **2-1.2.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

Glutatyon (GSH): Sistein içeren bir tripeptit olan GSH, in vivo sentezlenebilen ve ince bağırsaktan emilebilen endojen ve eksojen bir antioksidandır. Peroksidazlar için substrat görevi görebilen GSH, antioksidan etkili C ve E vitaminleri üzerinde de orta düzeyde koruyucu etkiye sahiptir (55).

Ökaryotik hücrelerde GSHun yaklaşık %90'ı sitozolde, %10'u mitokondride ve çok az bir kısmı da endoplazmik retikulumda bulunur. GSH oksidasyonu, apoptozis sürecinin erken dönemdeki belirtisidir ve metabolik sinyal görevi görebilir (55, 56).

DNA sentezi ve hasarlı parçalarının onarılmasında etkin olan GSH; aminoasit transportu, peroksit metabolizması, iskelet-kas bütünlüğü ve birçok enzim aktivitesinin düzenlenmesinden sorumludur ve eksikliği hücre ölümüne yol açar (55, 57).

C Vitamini (Askorbik Asit): Suda eriyebilen bir vitamin olan askorbik asit;  $O_2$ , nitrat, sitokrom a ve c bileşiklerinin indirgenmesinde rol oynayabildiği gibi, sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme yeteneğine sahiptir. Oksidan ajanlara karşı plazmada ilk antioksidan savunma hattını oluşturur.  $O_2^{\cdot-}$  ve  $\cdot OH$  radikalleriyle reaksiyona girip, onları temizlemesinin yanısıra tokoferol radikalinin tekrar tokoferole dönüşümünü sağlar. Kollajen sentezinde, tirozin yıkımında, epinefrin sentezinde ve pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda görev alır. Ayrıca düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı korumaya katkıda bulunur (58).

C vitamini yetersizliğinde hücredeki GSH miktarı da azalır. Plazma C vitamin düzeyleri özellikle 0.2 mmol/l düzeyinin altına indiğinde oksidan etki de gösterebilir, yine bu şartlarda  $O_2^{\cdot-}$  üretimine katkıda bulunabilir.

C vitamininin iki ana formu vardır:

1. L-askorbik asit: Güçlü indirgeyici ajandır.
2. L-dihidroaskorbik asit(DHAA): Okside formudur (58, 59).



E Vitamini: Alfa, beta, gama, delta gibi çeşitli formları olan E vitaminin  $\alpha$ - tokoferol formu, en geniş doğal dağılıma ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olanıdır. Yağda çözünebildiği için hem selüler hem de subselüler membranlarda ve lipoproteinlerde bulunur.

Membranlarda oksijen radikallerinin aktif temizleyici olan E vitamini; özellikle en aktif formu olan  $\alpha$ - tokoferol, zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür. Tokoferoller  $^1O_2$  ile reaksiyona girer ve membranı bu radikale karşı korur. Ayrıca A vitamini kullanımı ve saklanması, diğer bir antioksidan grup olan karotenoidlerin enzimatik oksidasyona karşı korunmasında da etkilidirler (59).

A Vitamini: A grubu vitaminler görme, üreme, büyüme ve epitel doku sağlamlılığı için esastır.  $\alpha$ - tokoferol ile karşılaştırıldığında oldukça zayıf bir antioksidandır (58, 59).

Karotenoidler: Doğada 700'ün üzerinde yağda çözünebilen pigmente sahip bir aile olan karotenoidlerin yaklaşık 25 kadarı insanlar tarafından özellikle havuç, domates, greyfurt gibi gıdalarla alınmaktadır (60). Diyetin yağ miktarıyla ilişkili olarak % 5-50 kadarı ince bağırsakta pasif diffüzyonla emilen karotenoidler, triplet molekülleri ve  $^1O_2$  radikalini süpürerek antioksidan aktivite gösterir (60, 61).

$\alpha$ -Lipoik Asit (LA): İnsanda normal bir diyetle yeterince alınabilen veya yeni baştan sentezlenebilen LA, antioksidan etki gösteren ve metal şelasyonu yapabilen bir kofaktör moleküldür. Çeşitli doku hücrelerinde redükte formu olan dihidrolipoik aside (DHHLA) çevrilir.

$\cdot OH$  radikalini ve hipokloröz asidi ( $HOCl$ ) temizleyebilen LA,  $O_2 \cdot^-$  ve  $ROO \cdot$  radikale karşı zayıf etki gösterir ve orta düzey bir

antioksidan olarak kabul edilir. İyi bir antioksidan olarak görülen DHLA, GSHdan daha güçlü bir redüktandır; HOCl, ·OH ve ROO· bileşiklerini temizleyerek LPOnu önler.

LA ve DHLA,  $Mn^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  gibi geçiş metalleriyle stabil kompleksler oluşturup, biyolojik sistemleri tehdit eden ağır metalleri yok ederler. Ayrıca DHLAın C vitamini, E vitamini, GSH ve ubikinonlar gibi antioksidanlar üzerinde, radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenileme etkisi de bulunmaktadır (12, 59, 62).

Ubikinonlar (Redükte Koenzim Q): Yağda eriyen kinon türevleri olan ubikinonlar, ROO· ve lipit radikalleriyle reaksiyon verirler ve LPOnun erken dönemde inhibisyonunu sağlarlar (37, 59).

Ürik Asit: Normal düzeylerinde bulunduğu toksik reaktanlara karşı temizleyici etkinlik gösteren ürik asit, yüksek düzeylerde bulunduğu ise prooksidan nitelik kazanır.

Ürik asit suda çözünebildiği için, radikallerin tetiklediği LDL oksidasyonunu bastırır. Ayrıca biyolojik sıvılarda askorbik asidi stabilize eder (63).

Bilirubin: Yalnızca suda eriyen ve albumine bağlı bulunan bilirubin, LPOnun önlenmesinde rol oynar (58, 63).

Albumin: Önemli bir ekstraselüler antioksidan olan albumin; peroksinitröz asit, HOCl ve  $H_2O_2$  ile reaksiyon verir.  $Cu^{+2}$  bağlama yeteneğinden dolayı, bu iyonla bağlı LPOnu ve ·OH radikali oluşumunu baskılar. Hasara uğradığında hızla dolaşımdan uzaklaştırılır ve yerine yenisi dolaşıma salınır (64).

Transferrin: Demir taşıyıcı protein olan transferrin, plazmada serbest iyonik demiri bağlar. Böylece serbest  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+2}$  iyonu varlığında  $O_2^{\cdot-}$  ve  $H_2O_2$  radikallerinin daha kuvvetli bir oksidan olan  $ROO^{\cdot}$  radikaline dönüşümü baskılanmış olur. Transferrine bağlı kalan  $Fe^{+2}$ , LPOnu gerçekleştiremez (58, 59).

Seruloplazmin: Plazmada hem bakır hem de demir metabolizmasında rol oynayan seruloplazmin, ferooksidaz aktiviteyle demire bağlı LPO sürecini inhibe eder (58).

### **2-1.2.3 Antioksidanların Etki Mekanizmaları**

Antioksidan bileşiklerin etki şekli ve etkinlik düzeyi oldukça farklıdır. Antioksidanlar; ROT ve nitrojen türlerinin temizlenmesi, oksidatif stresle hasarlanmış dokuların tamiri, diğer antioksidanların onarımı/yenilenmesi ve metal şelasyonu gibi farklı etki şekillerinden birini veya birkaçını ortaya koyarlar. İdeal bir antioksidan bilinen bu etki şekillerinden çoğunu yerine getirebilir. Biyolojik sistemlerde oksidanların yıkımı ve oluşumu arasındaki denge, hücre ve dokunun biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir (65).

Antioksidanlar dört farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler:

1. Süpürücü etki (Temizleme Etkisi) (Scavenging): ROTni etkileyerek onları tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu şekilde etki gösterir.

2. Bastırıcı etki (Baskılama Etkisi) (Quencher): Vitaminler, flavonoidler ve trimetazidin, radikallere bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya onları inaktif forma dönüştüren bir etkiye sahiptir.

3. Onarıcı etki (Onarma Etkisi) (Repair): Bu grupta DNA tamir enzimleri, metiyonin sülfoksit redüktaz sayılabilir.

4. Zincir kırıcı etki (Zincir Koparma Etkisi) (Chain breaking): Serbest radikalleri kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki göstermektedir (65-67).

### **2.1.3 Fizyolojik Süreçlerde Oksidatif Stres**

O<sub>2</sub>, bir hücrenin günlük aktivitelerini yerine getirebilmesi için gerekli enerjiyi sağlamakla sorumludur. Besin kaynakları, hücrenin enerji santrali olan mitokondrinin yapısındaki respiratuvar elektron iletim zincirindeki karmaşık enzimatik reaksiyon sürecinde oksidize edilirler, bir başka deyişle elektronlarını kaybederler. Bu süreçte en son elektron alıcısı O<sub>2</sub>dir ve bu elektron transferleri sırasında elde edilen enerji, kimyasal enerji formunda depolanır. Oksidatif fosforilasyon olarak ifade edilen bu reaksiyonlar zinciri sonucunda hücrenin enerji kaynağı olan adenosin trifosfat (ATP) elde edilir. Bu reaksiyonların moleküler temeli, elektron alışverişidir (12).

Redoks (redüksiyon-oksidasyon reaksiyonu); atomların elektron konfigürasyonlarının, diğer bir ifadeyle oksidasyon durumlarının

değiştii tüm kimyasal reaksiyonların genel adıdır. Redoks kelimesi, **redüksiyon** ve **oksidasyon** terimlerinden köken alır:

**Redüksiyon** elektronların/hidrojenin kazancını veya oksijen kaybını; molekül, atom veya iyondaki oksidasyon durumunun azalışını ifade eder.

**Oksidasyon** elektronların/hidrojenin kaybını veya oksijen kazancını; molekül, atom veya iyondaki oksidasyon durumunun artışını ifade eder (12, 37).

Çeşitli reaksiyonlarda hiçbir zaman aktif olarak bir elektron transferi olmaksızın da redoks tepkimesi gerçekleşebilir. Dolayısıyla oksidasyonu ‘oksidasyon sayısında artış’ ve redüksiyonu ‘oksidasyon sayısında azalış’ olarak ifade etmek mümkündür (68).

Her hücrede belli yapılar içinde depolanmış biçimde bir elektron konsantrasyonu bulunur, sıkı şekilde denetim altında olan ve normal hücresel işlevi belirleyen bu denge haline ‘redoks durumu’ denir. Asit-baz dengesinde olduğu gibi (pH), hücrenin redoks durumu normal şartlarda dar bir çerçeve içinde dengede tutulur. Hücre içi redoks homeostazı veya redoks tamponlaması, oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarının ürünleri arasındaki dengeye dayalıdır (12, 68).

Hücreler birbirleriyle ‘sinyal iletimi’ denilen biyolojik mekanizmalar aracılığıyla iletişim sağlarlar ve hücre dışı uyarılara cevap verirler. Sinyal iletimi, hücre dışından hücre içindeki birçok işlevsel yapıya bilgi taşınmasını sağlayan bir süreçtir. Hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve nörotransmitterler gibi hücre dışı sinyaller, sinyal iletimini tetikler. Sinyal iletim süreçleri kas kontraksiyonu, gen ekspresyonu, hücre büyümesi ve sinir iletimi gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri başlatır (12, 69).

Reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri ağırlıklı olarak hücre ve doku hasarı ile anılsa da, hücreler arası sinyallerin düzenlenmesi ve iletiminin birçok aşamasında fizyolojik olarak temel rol oynarlar. Hücrelerin, hücre büyümesi ve farklılaşmasında etkin olan sinyal ileti yollarının uyarılması ve devamlılıklarının sağlanmasında rol oynayan ROTni endojen olarak sentezledikleri bilinmektedir (12, 19, 70).

İnterlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-3, TNF- $\alpha$ , anjiyotensin II, platelet kaynaklı büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, granülosit-makrofaj kolonistimüle eden faktör ve fibroblast büyüme faktörü gibi sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve hormonların uyarısıyla birçok hücre tipinde düşük konsantrasyonlarda serbest radikal üretildiği belirlenmiştir. Buna göre; birçok sinyal ileti yolunun başlaması ve/veya doğru çalışmasının, bu yolların çeşitli aşamalarında ROTnin etkinliğine dayandığı ve bu moleküllerin ikincil mesaj taşıyıcı olarak fizyolojik olarak önemli rol oynadığı düşünülmektedir (12).

Oksidatif ürünlerin fizyolojik süreçlerdeki etkinliklerinde redoks homeostazını sağlamaya yönelik olarak, hücre içerisinde artmış olan serbest radikal seviyelerine karşı tiyoredoksin (TRX) ve GSH sistemleri devreye girerek oksidatif stres cevabını oluşturur. Böylece hücre ve dokuda ROT klirensi sağlanır, redoks dengesi korunur. Bu noktada oksidatif ürünlere karşı antioksidan aktivitenin dengeleyici rolü sadece moleküler reaksiyon mekanizmalarıyla sınırlı değildir. Bazı hücre sinyal ileti yollarının oksidanlara ve hücre sel redoks dengesine oldukça duyarlı olması; serbest radikallerin ve antioksidanların, hücrede fonksiyon düzenleyici enzim ve proteinlere yönelik gen ekspresyonunu regüle etmelerini gerektirir. Dolayısıyla antioksidanlar hücre büyümesi, gelişimi, farklılaşması ve fonksiyonunun önemli bileşenleridir (12, 19, 62).

Serbest radikallerin ve antioksidanların üretilmeleri ve fizyolojik cevaplardaki düzenleyici rolleri, redoks homeostazını korumaya yönelik temel mekanizmalara bağlıdır ve birçok fizyolojik fonksiyon, redoks durumuna cevap veren ileti yolları aracılığıyla kontrol altında tutulur.

Redoks regülasyonu; oksidatif strese karşı korunum ve redoks homeostazının devamlılığının sağlanmasıdır. Birçok temel fizyolojik fonksiyon, NO ve ROT üretimlerinin ve sinyal ileti yolları üzerindeki etkilerinin düzenlenmesine dayalıdır. Bu temel fizyolojik fonksiyonlar (12):

A. Serbest radikallerin düzenli üretimleri

1. NOin düzenli üretimi
2. Fagositik NAD(P)H oksidaz ile ROT üretimi: Oksidatif patlama
3. Nonfagositik hücrelerde NAD(P)H oksidazlar ile ROT üretimi
4. Lenfositlerde 5-lipoksijenaz tarafından ROT üretimi
5. Siklooksijenazla ROT üretimi

B. Vasküler tonusun düzenlenmesi

C. O<sub>2</sub> konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayan ROT üretimi:  
Ventilasyon Kontrolü

D. Hücre adezyonunda redoks regülasyonu

E. İmmün cevabın redoks regülasyonu/amplifikasyonu

F. Programlı hücre ölümünde ROTnin rolü

1. Apoptozisin indüksiyonu ve gerçekleştirilmesi
2. NO-bağlı apoptozis
3. Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'nın indüklediği hücre ölümü

### A. Serbest radikallerin düzenli üretimleri:

NO biyolojik dokularda nöronal, indüklenebilir ve endotelyal olmak üzere üç izoformu bulunan spesifik nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından üretilir. Nöronal ve endotelyal izoformlar daha çok intraselüler kalsiyum konsantrasyonu ile regüle edilirken, indüklenebilir izoformu ise lipopolisakkarit (LPS), sitokin ve diğer ajanların uyarısına bağlı olarak makrofajlarda eksprese edilir (71).

Oksidatif patlama, enflamatuvar bir ortamda aşırı miktarda antimikrobiyal ve tümörisidal ROT üretimiyle karakterizedir ve çevresel patojenlere karşı savunmanın ilk hattında anahtar bir rol oynar. Enflamatuvar bir ortamda, aktive olmuş nötrofil ve makrofajlar yüksek miktarlarda  $O_2^-$  radikali ve NAD(P)H oksidazın fagositik izoformu aracılığıyla diğer ROT'ni üretirler. NAD(P)H oksidazın fizyolojik rolü bir savunma ajanı olarak hareket etmektir. Stimüle olmuş nötrofil ve makrofajlar, NAD(P)H veya MPO'nin etkili olduğu reaksiyonlar aracılığıyla  $^1O_2$  radikalini üretirler (70).

Fibroblast, vasküler düz kas hücresi, kardiyak miyosit ve endotelyal hücre gibi çeşitli tipteki nonfagositik hücreler, hücre içi sinyal iletim yollarını regüle etmek için NAD(P)H oksidaz aracılığıyla ROT üretirler. Nonfagositik hücreler, nötrofiller tarafından yapılan ROT üretiminin ancak 1/3'ünü üretebilirler. Nötrofil, endotelyal hücre ve fibroblastlardan farklı olarak vasküler düz kas hücreleri  $O_2^-$  radikalini temelde hücre içinde ürettiği için, kardiyak ve vasküler hücre fonksiyonlarında ROT çok önemli rol oynamaktadır (19, 70).

Lipoksijenazlar, spesifik lokasyonlarda PUFA moleküllerini oksidize eden dioksijenazlardır. Lenfositlerde ROT üretiminin indüklenebilir kaynaklarından biri olarak 5-lipoksijenaz enzimi



tanımlanmış olsa da, redoks sinyal iletimindeki fizyolojik rolü netlik kazanmamıştır.

Prostanoid grubu enzimlerin formasyonundan sorumlu siklooksijenaz (COX) enziminin COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere bilinen üç izoformu vardır. TNF- $\alpha$ , IL-1 veya bakteriyel LPS ile stimüle edilmiş hücrelerde ROT üretiminde COX-1 enzimi rol oynamaktadır. Redoks sinyal iletiminde COX enziminin katkısıyla ilgili bulgular net değildir (12).

#### B. Vasküler tonusun düzenlenmesi:

Vasküler tonusun, protein kinaz yolu ve iyon kanalları gibi fizyolojik hedeflerin regülasyonunda siklik guanozinmonofosfat (cGMP) esas rol oynar. cGMP oluşmasını sağlayan reaksiyonu katalizleyen, solubl guanilat siklaz (sGC)'dir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve NO radikalleri sGC aktivasyonunda etkilidir. Dolayısıyla, vasküler tonus regülasyonu ile platelet adezyonunun önlenmesinde bu radikaller anahtar rol oynar(12, 70).

#### C. O<sub>2</sub> konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayan ROT üretimi:

Yüksek organizmalarda kırmızı kan hücre kütlesi ile respiratuvar ventilasyonun sıkı regülasyonu neticesinde O<sub>2</sub> homeostazı sağlanır. O<sub>2</sub> konsantrasyonundaki değişikliklerin bağımsız olarak birçok farklı ROT üreten protein tarafından algılandığı düşünülmektedir. Ayrıca, mitokondriyal ROT oranındaki değişimin, arteryel kan oksijenindeki değişiklikleri algılayan karotid cisimcikleri aracılığıyla, O<sub>2</sub> duyarlılığında rol oynayabileceği öne sürülmüştür (12, 45).

#### D. Hücre adezyonunda redoks regülasyonu:

Hücre adezyonu embriyogenez, hücre büyümesi, farklılaşma, yara tamiri ve daha birçok farklı süreçte önemli rol oynar, dolayısıyla hücrelerin ve dokuların adeziv özellikleri sıkı bir redoks kontrolü altındadır. Bakteriyel LPSe ve TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi birçok sitokine cevaben hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu uyarılır. Lökositlerin endotelyal hücrelere adezyonun ise ROT tarafından, özellikle hücre içi kaynaklı  $\cdot\text{OH}$  radikalince indüklendiği gösterilmiştir (12, 62).

#### E. İmmün cevabın redoks regülasyonu/amplifikasyonu:

Küçük miktarlardaki çevresel patojenler bile antijene duyarlı lenfositleri, kostimulatör sinyaller için reseptörleri ve çeşitli sitokinleri ilgilendirecek düzeyde immün cevaba neden olur. İmmün cevap, redoks regülasyonu altındadır; T lenfosit aktivasyonu, ROTnin etkisine veya hücre içi GSH, redoks durumundaki bir değişikliğe bağlı olarak belirgin bir biçimde artar. IL-2 üretimi gibi T-lenfosit fonksiyonları, fizyolojik olarak ilişkili düzeydeki  $\text{O}_2^-$  radikali ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  konsantrasyonlarından indüklenebilir. Hücre içi redoks durumunun, makrofajlardaki immünolojik fonksiyonları da etkileyebildiğine dair kanıtlar vardır. Makrofajlardaki prostaglandin ve IL (IL-6, IL-12 gibi) salımının, hücre içindeki GSH düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği ve yardımcı T lenfositlerin oransal dengesini etkilediği bulgulanmıştır (12).

#### F. Programlı hücre ölümünde ROTnin rolü:

Programlı hücre ölümü (apoptozis) hem büyüme-gelişim hem de organizma bütünlüğüne yönelik tehdit içeren hücrelerin yok edilmesi için gereklidir. Bir hücrenin intihar etme kararı; devamlılık için gerekli pozitif sinyallerin (örneğin nöronlar için büyüme faktörleri gibi) geri

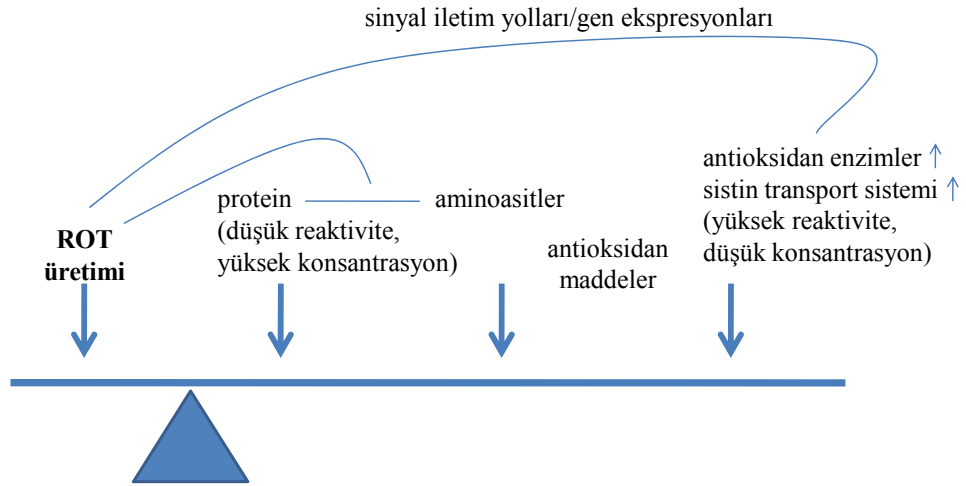
çekilmesiyle, negatif sinyallerin (hücre içinde oksidan seviyelerinin artması, oksidatif DNA hasarı, radyasyon ve/veya kemoterapilerin zararlı etkileri gibi) alınması arasındaki dengeye dayalıdır. Mitokondriyal yolla yani hücre içerisinde tetiklenen apoptoziste, tetikleyici nedenlerden biri ROT olabilir.

Birçok deneysel modelde ve belli klinik patolojilerde NO aktivitesine bağımlı apoptozis gözlemlenmiştir. Ancak, hücre içi GSH düzeyleri daha yüksek olan bazı tip hücrelerde özellikle NO etkinliğine bağlı ilerleyen apoptozise olan direncin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Lökosit ve fibroblastlarda TNF- $\alpha$  membran-bağımlı NAD(P)H oksidazların aktivasyonu ile  $O_2^-$  radikalinin salınımını indükler. Bu süreç, ROT üreten hücrenin durumuna göre proliferasyonu veya hücre ölümünü tetikler (12, 62, 72).

#### **2.1.4 Patolojik Süreçlerde Oksidatif Stres**

Canlı hücre ve dokular, geçici olarak artmış serbest radikal konsantrasyonlarına maruz kaldıklarında, redoks dengesini yeniden oluşturmaya yönelik birçok mekanizmayı çalıştırır. ROT üretim düzeyleri ile antioksidan kapasite sabit ve dengedeysen, hücre ve dokular stabil durumdadır (12) (Şekil 3). ROT seviyelerinin stabilitelerindeki devamlılık, ROT üretim düzeyleri ile temizleyici/süpürücü mekanizmaların etkisi arasındaki dengeye dayalıdır.

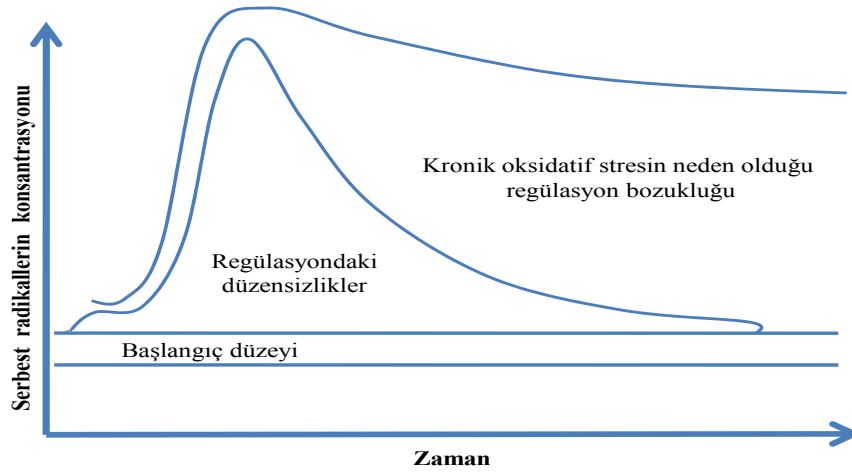


Şekil 3. Redoks homeostazının mekanizmaları

SOD, GSH-Px ve KAT gibi belli antioksidan enzimler etkili ROT temizleyicileridir, ancak hücrelerde sadece göreceli olarak düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Aynı durum, enzimatik olmayan antioksidanlar için de geçerlidir. Aminoasitler ve proteinler de ROT temizleyicisidir. Aminoasitler molarite bazında klasik antioksidanlardan daha az etkin olsalar da, hücre içi konsantrasyonları yüksektir (19).

Redoks sinyal iletiminin çalışması; bu denge durumunun, ROT konsantrasyonlarında artış veya bir veya daha fazla antioksidan sisteminin aktivitesinde azalmaya bağlı bozulmasını gerektirir. Yüksek organizmalarda bu tip oksidatif bir olay, endojen serbest radikal üretimi yapan sistemlerin kontrollü aktivasyonu ile düzenlenebilir. Diğer taraftan, çevresel faktörlerin oluşturduğu oksidatif stres şartları da benzer cevapların oluşmasını sağlayabilir. Eğer ROT düzeylerindeki ilk artış göreceli olarak düşükse, ROT artışını dengelemek için antioksidan cevap yeterli olacaktır. Dolayısıyla, redoks regülasyonunun fizyolojik belirtileri, hücre içinde oksidatif duruma doğru geçici bir artış ve değişiklik şeklindedir (Şekil 4). Uzun dönemde, bu mekanizmalar

redoks homeostazı olarak adlandırılan stabil bir durum kazanmaya eğilim gösterir (12).



Şekil 4. Redoks dengesi

Belli şartlar altında ROT üretimi çok daha güçlüdür, antioksidan cevap ise redoks dengesinin yeniden oluşturulmasını sağlayamayabilir. Bu tip durumlarda sistem Şekil 4'teki modele göre bir yarı-denge durumunu yakalayabilir, ancak bu durum daha yüksek ROT konsantrasyonları, farklı düzeylerde serbest aminoasitler ve/veya redoksa duyarlı sinyal ileti yollarına bağlı farklı gen ekspresyon tipleriyle ilişkilidir. Yaşlanma süreci, bu tip bir yarı denge süreci için iyi bir örnektir. Dolayısıyla, oksidatif yöndeki her öncül değişim, kesin bir patolojik süreç ve durumla ilişkilendirilemeyebilir (12, 73).

Patolojik durumlar, çok şiddetli ve yüksek ROT üretim düzeyleri söz konusu olduğunda ortaya çıkabilir. Bu durumların gelişimi, bir homeostaz kaybından çok homeostaz seviyesinde kronik bir değişiklikle ilgilidir. Buna göre, patolojik durumlar hem ROT üretiminin hasar verici etkilerinden hem de ROTnin yönlendirdiği gen ekspresyonundaki

değişikliklerden kaynaklanabilir. Oksidatif stresin birçok klinik durumda rol oynadığına dair bulgular gittikçe artmaktadır. Serbest radikallerin biyolojik izlerinin belirgin biçimde izlendiği bu patolojilere maligniteler, DM, ateroskleroz, kronik enflamasyon, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı ve uyku apnesi örnek verilebilir (Tablo 3). Oksidatif stresin ilişkilendirildiği hastalıklar, ara mekanizma anlamında iki sınıfa ayrılmaktadır (12):

### **1) Enflamatuvar Oksidatif Durumlar**

- 1a) Ateroskleroz
- 1b) Nörodejeneratif Hastalıklar
- 1c) Romatoid Artrit
- 1d) HIV Enfeksiyonu
- 1e) İskemi ve Reperfüzyon Hasarı
- 1f) Obstrüktif Uyku Apnesi

### **2) Mitokondriyal Oksidatif Stres**

- 2a) Malign Hastalıklar
- 2b) DM

**1) Enflamatuvar Oksidatif Durumlar:** Enzim katalizli oksidasyon reaksiyonlarında metabolik yakıtlardan ATP eldesine uzanan elektron transferinde ve redoks dengesinde rol oynayan NAD(P)H oksidaz aktivitesinin çeşitli sitokin ve ajanlarca aşırı stimülasyonuyla karakterizedir. Artmış ROT düzeyleri veya hücre içi GSH seviyelerinde değişim sonucu sinyal ileti yollarını ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını etkileyen patolojik

değişiklikler gelişir. Ateroskleroz, bazı nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, HIV enfeksiyonu, obstrüktif uyku apnesi bu durumlara örnektir (12, 70).

**2) Mitokondriyal Oksidatif Stres:** TRX, GSH ve sisteinlerin kontrolündeki tiyol/disülfid elektron iletim sistemindeki redoks dengesinde oksidatif yönde değişimle ve glukoz intoleransında artışla karakterizedir. Artmış ROT üretiminin esas kaynağı iskeletsel kas mitokondirisidir. DM ve kanserde bu mekanizma ön plandadır (12, 56).

Tablo 3. Sistemik hastalıklarla ilişkili bazı oksidatif hasar belirleyicileri

<b>HASTALIK</b>	<b>BİYOLOJİK İZ (BELİRTEÇ)</b>
Kanser	MDA GSH/GSSG oranı
Kardiyovasküler Hastalık	4-hidroksi-2-nonenal Akrolein
Romatoid Artrit	F <sub>2</sub> -izoprostanlar GSH/GSSG oranı
İskemi/reperfüzyon	F <sub>2</sub> -izoprostanlar GSH/GSSG oranı
<b>DİABETES MELLİTUS</b>	İGSÜ GSH/GSSG oranı MDA

**1a) Ateroskleroz:** Ateroskleroz, arteriyel duvarın sertleşmesi ve kalınlaşmasıyla karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın etkilediği vasküler alanlar; mononükleer hücreler, proliferen olan düz kas

hücreleri ve ekstraselüler matriks bileşenleri içerir. Ateroskleroz genelde kronik enflamatuvar bir hastalık olarak görülür ve hiperlipidemi, DM ve hipertansiyon gibi belli risk faktörleriyle ilişkilidir. Aterosklerozun patogenezinde, aşırı düzeyde ROT üretimi rol oynar. Oksidatif stres, fokal adezyon kinaz ve hücre içi adezyon molekülleri gibi protein kinazların ekspresyonunu indükler. Karakteristik olarak, erken dönem ateroskleroz lezyonlarında monositler ve T lenfositler arter duvarına invaze olur. Monositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri, oksidize LDL için temizleyici reseptörlere (scavenger receptor) sahiptir. Oksidize LDLin bağlanması, monosit ve makrofajların aktivasyonuna, Mn-SODın ekspresyonunun uyarılmasına ve dolayısıyla, stabil seyreden ROT düzeylerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunda artışla oksidatif yönde bozulmasına neden olur. Bu süreçte büyük miktarda makrofaj apoptozisi gerçekleşir ki bu da aterosklerotik lezyonların gelişimine katkıda bulunur. Bu süreç, endotelial hücrelerdeki membran bağlı NAD(P)H oksidazlarda O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretimini indükleyen TNF, IL-1 $\beta$ , anjiyotensin II ve IFN- $\gamma$  gibi sitokin ve diğer faktörlerin etkinliğiyle daha da şiddetlenebilir (12, 74).

1b) Nörodejeneratif Hastalıklar: Down sendromu veya trizomi 21, mental retardasyonun en sık görülen genetik sebebidir ve genelde erişkin yaşamda Alzheimer hastalığı (AH) gelişimiyle ilişkilidir. Down sendromunda fetal nöronlarda, yaş eşleştirmesi yapılmış normal beyin hücrelerine göre 3-4 kat fazla hücre içi ROT düzeyleri belirlenmiştir. Down sendromunun etkilediği nöronlara kültürde serbest radikal temizleyici veya KAT uygulandığında, dejenerasyonlarının önlendiği belirtilmiştir. Ayrıca antioksidan bir enzim olan Cu/Zn-SODın ekspresyonunu kontrol eden gen de mutasyona maruz kaldığı için, gen



dozajındaki artışla Down sendromundaki bazı klinik bulgular ilişkilendirilmiştir. Cu/Zn-SOD eritrositlerde, plateletlerde, fibroblastlarda, lenfositlerde ve fetal beyinde arttığı ve bu artışın, ROT seviyelerindeki stabilitenin bozulmasına cevaben H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düzeylerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak; aşırı düzeylerde Cu/Zn-SOD eksprese eden hücrelerde, normal hücrelere oranla daha yüksek LPO oranı, hücre içi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seviyesi ve daha düşük büyüme oranı, bozulmuş morfoloji gibi tipik hücresel yaşlanma belirtileri izlenir.

AH, bilişsel fonksiyonlarda ilerleyen bir azalma ve yaygın nöronal kayıplarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. AH hastalarında beyinde ROT üretiminin patogenetik sürece olası katkısı, belirgin düzeylerde artmış LPOna ve amiloid β-protein hasarına bağlıdır.

Amiyotrofik lateral skleroz ve bulaşabilen süngerimsi ensefalopati gibi bazı diğer nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde de ROTnin rol oynadığı düşünülmektedir (12, 75).

1c) Romatoid Artrit (RA): Oksidatif yönde gelişen şartların immün reaktiviteyi arttırması; immün sistem için, hızla çoğalan patojenleri kontrol etme ve temizleme açısından çok önemli olabilir. Ancak bu aktivite, otoimmün süreçleri indüklemeye riski taşır. RA, makrofaj ve aktive T hücrelerin infiltre olduğu kronik eklem enflamasyonu ile karakterize sistemik bir otoimmün hastalıktır. Enflamasyon alanında serbest radikal üretiminin, hastalığın patogeneğine önemli katkıda bulunduğu dair çok sayıda kanıt vardır. RA hastalarının sinoviyal sıvılarından izole edilen T hücrelerindeki karakteristik düşük düzey hücre içi GSH seviyesi ve redoksa duyarlı sinyal ileti yollarının etkinliği sonucu VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) ve ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1) gibi birçok adezyon molekülünün

anormal düzeyde ekspresyonunun yönlendirdiği monosit ve lenfositler migrasyonu, bu kanıtlardan en önemlileridir (12, 76).

1d) HIV enfeksiyonu: HIV enfeksiyonu immün sistemin çöküşü ve buna bağlı ölümcül fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışıyla karakterizedir. Hastalığın geç evrelerinde, hacimli iskeletsel kas kaybı gelişir. HIV enfeksiyonu aynı zamanda sistemin sülfata ciddi miktarlarda katabolize olmasıyla ilişkilidir. Aşırı sistemin katabolizması, iskelet kas dokuda GSH düzeylerinde ciddi gerilemeye ve kas doku kayıplarına neden olur. GSHun ve prekürsörü olan sistemin immün cevap oluşturulmasında sınırlayıcı rolü olduğu bilinmektedir. Redoks dengesine duyarlı birçok sistemdeki GSH seviyelerinin önemi düşünüldüğünde, HIV tarafından indüklenen hücre içi GSH seviyelerindeki düşüşün lenfosit aktivasyonunu sağlayan birçok sinyal yolunu harekete geçirdiği ancak hücreleri oksidatif strese daha duyarlı hale getirdiği belirlenmiştir. Eldeki veriler, sistemik sistemin havuzunun boşaltılmasının, bir virüsün immün sistem tarafından yok edilmesini önlemek için kullandığı birçok yoldan biri olduğunu göstermektedir (12, 77).

1e) İskemi ve Reperfüzyon Hasarı: İskemi ve reperfüzyon organ naklinde, myokardiyal enfarktüste ve felçte ciddi komplikasyonlardır ve doku hasarına sebep olabilirler. Şiddetli ROT üretimi, bu patolojilerde etken bir faktör olarak belirlenmiştir. Deneysel iskemi ve reperfüzyon indüksiyonu, redoksa cevap veren NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu aktivasyon, etkilenen dokuda enflamatuvar cevap ve apoptotik hücre ölümünden sorumlu olabilir (12).

1f) Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA): Uyku esnasında tekrarlayan apne ve hipopnelerle karakterize soluma zorluğu, hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların gelişimiyle ilişkili bir durumdur. OUA hastalarının kanındaki PMNLlerde artmış  $O_2^-$  üretimi ve ICAM-1, VCAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde oksidatif hasarın rol oynadığını düşündürmektedir (78).

2a) Malign hastalıklar: ROT; mutagenez, tümör gelişimi ve ilerlemesini kolaylaştırdıkları için potansiyel karsinojenlerdir. ROTnin büyümeyi arttıran etkileri, redoksa cevap veren sinyal ileti yollarıyla ilişkilidir. Normal hücrelerde bile,  $H_2O_2$  veya  $O_2^-$  radikale maruz kaldıklarında artmış proliferasyon ve büyümeyle ilgili genlerde ekspresyon izlenir. Ek olarak, belli kanser hücresi tipleri ciddi düzeyde ROT üretir. Ancak; ROT üreten malign hücrelerdeki kontrolsüz hücre büyümesiyle normal hücrelerde ROTnin indüklediği yaşlanma süreci arasında görülen tutarsızlık, ROT üretiminin malign hücre büyümesini indüklemek için gerekli ama tek başına yetersiz olduğunu düşündürmektedir (62).

2b) DM: ROT seviyelerindeki artış DM ile ilişkilidir. Bu durumda, kanda GSH redoks dengesinde oksidatif yönde bir değişiklik gelişir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM için hiperglisemi esastır. Yükselmiş glukoz seviyeleriyle, artmış ROT üretimi birçok farklı mekanizma aracılığıyla ilişkilidir. Temelde mitokondriyal ROT üretimini bozan, protein kinaz C (PKC) veya NF- $\kappa$ B gibi mekanizmaların aktivasyonu ve İGSÜ oluşumunu engellemeye yönelik birçok bağımsız terapötik yöntemin, hastalığın bazı tipik sekonder komplikasyonlarını önlediği gösterilmiştir.

Ek olarak;  $O_2^-$ , DMlu hastaların plazmasında glikasyona uğramış proteinlerin oluşumuyla ilişkili olan glukoz otooksidasyonu sürecinde de üretilmektedir. İGSÜ ile, bunlara karşılık gelen hücre yüzey reseptörleri ROT üretimini stimüle eder ve hücre içi GSH düzeylerini azaltır. ROT üretimindeki artış, ateroskleroz ve diğer vasküler olaylar gibi diyabetik komplikasyonların gelişimine ciddi katkı sağlar. Hiperglisemi, endotelyal hücrelerde hücre esaslı LDL peroksidasyonunu artırır. Antioksidan esaslı tedavilerin, endotelyal hücre disfonksiyonu veya artmış platelet agregasyonu gibi diyabetik komplikasyonların oluşumunu bozduğu gösterilmiştir (12, 19).

## **2-2 Diabetes Mellitus**

### **2-2.1 Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji**

Glukoz basit bir monosakkarittir ve yaşam için en önemli karbonhidratlardan biridir. Vücuttaki tüm hücreler glukozu, temel enerji molekülü olan ATPa çevirir. Pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde bir farklılık olarak ATP molekülü ve birçok ara metabolit aynı zamanda sinyal veren moleküller olarak görev görür. Bu sinyallerle  $\beta$ -hücreleri kan glukoz düzeyini algılar ve insülin esaslı hormonal kontrol mekanizmalarını kullanarak kan glukoz düzeyini vücudun ihtiyacına göre ayarlar (79).

Plazmadaki glukoz seviyesi 24 saatlik döngüde dalgalı seyreden glukoz desteği ve tüketimine rağmen dar bir aralıkta (55-165 mg/dl) düzenlenir. İnsülin, glukoz homeostazında temel düzenleyici hormondur, aynı zamanda yağ ve protein metabolizmasında da önemli rol oynar. İnsülin üretimi ve sekresyonu besin alımıyla artar ve besin yoksunluğuyla azalır. Hormonun kas, adipoz doku ve karaciğer üzerinde büyük etkisi vardır. İnsülin sayesinde glukoz, enerji olarak kullanılacağı hedef dokuya kan akışından direk geçiş yapabilir.

İnsülin reseptörü iki ekstraselüler  $\alpha$ -alt biriminden ve iki transmembran  $\beta$ -alt biriminden oluşan heterotetramerik proteindir. Ligandın, insülin reseptörünün  $\alpha$ -alt birimine bağlanmasıyla  $\beta$ -alt biriminin hücre duvarında bulunan reseptör bir mekanizma olan tirozin kinazın aktivitesi uyarılır. Böylece besinden elde edilen enerjinin hücre tarafından kullanılabilir hale gelmesi (fosforilasyon) mümkün olur. Reseptörün otofosforilasyon (kendi aktivitesiyle kendine fosfor bağlaması) ve intraselüler substratları fosforilize edebilme yeteneğinin, insüline karşı karmaşık hücrel cevapları yönetebilmesinde esas olduğu düşünülmektedir (79, 80).

İnsülin, pankreatik  $\beta$ -hücreler tarafından direk olarak portal sirkülasyona salgılanır. İnsülin, glikojen (yüzlerce glukoz molekülünden oluşan depo molekülü) sentezini uyararak ve glikojenolizis ile glukoneogenezi (karbonhidrat olmayan moleküllerden glukoz sentezlenmesi) önleyerek hepatik glukoz üretimini baskılar, dolayısıyla glukoneojenik prekürsörlerin ve serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını azaltır (80).

Glukagon, pankreasın  $\alpha$  hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur ve normal glukoz homeostazının idamesinde önemlidir. Gıda tüketimini takiben normal bazal glukagon seviyelerinin

devamlılığına bağlı olarak total hepatik glukozun yaklaşık yarısı salınır, bazal glukagon sekresyonunun inhibisyonu endojen glukoz üretiminde belirgin bir azalma ve plazma glukoz konsantrasyonunda bir gerilemeye neden olur. Diğer taraftan, hiperinsülinemi glukagon üretimini inhibe eder, hepatik glukoz üretimini baskılar ve tokluk glukoz toleransının idamesini sağlar. Dolayısıyla temelde insülin ve yardımcı olarak glukagon hormonları glukoz homeostazında dengeleyici unsurlar olarak yer alırlar (80, 81).

DM; insülinin sekresyonunda ve/veya aktivitesindeki düzensizliğe bağlı gelişen, klinik ve genetik olarak heterojenik bir grup metabolik bozukluk olarak tanımlanır. DM genetik, çevresel etkenler ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkar ve çeşitli tipleri vardır. Hiperglisemik durum temelde insülin sekresyonunda azalma, glukoz kullanımında azalma ve glukoz üretiminde artıştır. Ortaya çıkan metabolik düzensizlik, kalp ve böbrek gibi birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta hem DMlu bireylere hem de sağlık sistemine çok ciddi bir yük yükler. DM; son dönem böbrek yetmezliğinin, nontravmatik alt ekstremite amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün en sık görülen nedenidir. DM, dünya çapında artan insidansı ile gelecekte de muhtemelen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olmaya devam edecektir (82).

DM etyoloji ve patogenezinin anlaşılmasındaki yeni ilerlemeler, etyolojik sınıflamanın gözden geçirilmesine neden olmuştur. DMun tüm tipleri hiperglisemi ile karakterizedir ancak hipergliseminin ortaya çıkışına neden olan patogenetik mekanizma farklılık gösterir. Bazı DM formlarında mutlak insülin yetersizliği veya insülin sekresyonunda soruna yol ačan genetik bir kusur ile karakterize iken, diğer bazı formlarında insülin direnci söz konusudur. Sınıflamadaki yeni

değişiklikler, hastalığın başlangıç yaşını veya tedavi şeklini temel almakta ve hiperglisemiye yol açan patogenetik süreç temelinde ayırma yönelmektedir (3, 82) (Şekil 5).

Tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabetin (GDM) normal glukoz toleransından diyabete kadar olan spektrumu soldan sağa Şekil 5’te gösterilmiştir.

Diyabetin tipi	Normal glukoz toleransı	Hiperglisemi				
		Açlık kan şekeri ve şeker toleransı bozuk	Diabetes Mellitus			
			İnsülin gerekmiyor	Kontrol için gerekli	Yaşam için gerekli	
Tip 1						
Tip 2						
Diğer diğer tipler						
Gestasyonel diyabetler						
Zaman (yıl)						
APG (mg/dL)	<110	110-125				≥126
2-h PG (mg/dL)	<140	140-199				≥200

Şekil 5. Glukoz homeostazisi ve DM spektrumu

DM tiplerinin çoğunda bireyler normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına (BGT) ve bariz diyabete geçerler.

Oklar DMun bazı tiplerinde glukoz toleransındaki değişikliklerin iki yönlü olabileceğini göstermektedir. Örneğin, tip 2 DM hastaları kilo verme ile bozulmuş glukoz toleransı sınıfına dönebilirler; GDM hastaları ise, doğumdan sonra BGTna hatta normal glukoz toleransı durumuna dönebilir.

Glukoz toleransının değişik kategorileri için glukoz yüklemesinden sonraki açlık plazma glukozu (APG) ve 2. saat plazma glukozu (PG) şeklin alt kısmında gösterilmiştir.

Bu değerler GDM tanısında uygulanamaz. Noktalı çizgilerde izlendiği gibi bazı DM tiplerinde yaşam için insülin ihtiyacı olabilir veya olmayabilir.

En son yapılan etyolojik sınıflama (Tablo 4) iki temel noktada değişiklik getirmiştir. Birincisi tip 2 DM tedavisinde de insülin kullanımı söz konusu olduğundan insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan ifadelerinin kaldırılması, ikincisi de otoimmün  $\beta$ -hücre yıkımının her yaşta gelişebilmesinden, 30 yaşından sonra da tip 1 DM görülebildiğinden veya obez adölesanlarda tip 2 DM tanısı konabildiğinden ötürü yaşın artık bir kriter olarak kullanılmamasıdır.

Bir bireyle herhangi bir diyabet tipini ilişkilendirmek genellikle teşhis zamanındaki şartlara dayanır ve birçok DM'li birey kolaylıkla tek bir sınıflamaya dahil edilemeyebilir. Örneğin, GDM tanısı almış bir birey doğumdan sonra hiperglisemik kalabilir ve aslında tip 2 DM olduğu belirlenebilir veya tiyazid gibi hiperglisemiye neden olabilecek ilaçları uzun dönem kullananlar, yıllar sonra DM tanısı alabilir.

Dolayısıyla hekim ve hasta için DM tipini etiketlemekten öte hiperglisemiye yol açan patogenetik mekanizmayı anlamının teşhis ve tedavi bakımından daha kritik olduğu düşünülmektedir (3, 82, 83).



Tablo 4. DM etyolojik sınıflaması

I. Tip 1 DM ( $\beta$ -hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin yetersizliğine yol açar)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 DM (göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olan ağırlıklı insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte olan ağırlıklı insülin sekresyon kusuruna kadar değişebilir)
III. Diğer spesifik tipler
A. $\beta$ -hücre fonksiyonunun genetik defektleri (mutasyonla karakterize)
1. Kromozom 12, Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü HNF-1 $\alpha$ (MODY 1)
2. Kromozom 7, Glukokinaz (MODY 2)
3. Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY 3)
4. Kromozom 13, İnsülin promoter faktör IPF-1 (MODY 4)
5. Kromozom 17, HNF-1 $\beta$ (MODY 5)
6. Kromozom 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6)
7. Mitokondriyal DNA
8. Diğerleri
B. İnsülin faaliyetindeki genetik defektler
1. Tip A insülin direnci
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendelhall Sendromu
4. Lipoatrofik diyabet
5. Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
1. Pankreatit
2. Pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibroz
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğerleri
D. Endokrinopatiler
1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri
E. İlaç veya kimyasal maddeye bağlı
1. Vacor
2. Pentamidine
3. Nikotinic asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. $\beta$ -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. $\alpha$ -interferon
11. Diğerleri
F. Enfeksiyonlar
1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs
G. İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları
1. 'Stiff-man' sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Diğerleri
H. Diyabetle bazen ilişkili olan diğer genetik sendromlar
1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedrich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri
IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

## **I. Tip 1 DM ( $\beta$ -hücre yıkımı, genellikle kesin insülin yetersizliği ile sonuçlanır):**

Bu DM tipi, tüm DM vakalarının % 5-10'unda görülür. İnsüline bağlı DM veya juvenil DM olarak da adlandırılmış hastalığın esas nedeni pankreatik  $\beta$ - hücrelerinin hücre sel aracılıklı otoimmün reaksiyonla yıkımıdır. Genellikle insülin sekresyonunun total kaybı söz konusudur. Tip 1 DM genelde çocuk ve adölesanlarda bulgularsa da, vakaların % 15-30'u 30 yaşından sonra teşhis edilmektedir, hatta 8. ve 9. dekatta belirlendiğine ait vaka raporları bulunmaktadır (84).

$\beta$ -hücrelerin immün yıkımına ait adacık hücresi antikoları veya insülin antikoları gibi belirleyiciler açlık hiperglisemisi olan bireylerde % 85-90 oranında vardır, ayrıca hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) ile güçlü ilişkisi bulunmaktadır (82, 85).

Tip 1 DMta  $\beta$ -hücre yıkımının oranı oldukça değişkendir, özellikle infant ve çocuklarda yüksek olabilirken, erişkinlerde genelde düşüktür. Bazı hastalarda, özellikle çocuk ve adölesanlarda ilk bulgu olarak ketoasidoz (glukagon veya katekolaminler gibi kontrregülatuvar hormonların fazlalığıyla kombine insülin yetersizliğine bağlı oluşan tablo) gelişebilir. Diğer bireylerde özellikle enfeksiyon veya stres varlığında hızla şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi vardır. Erişkinlerdeyse  $\beta$ -hücre fonksiyonu yıllarca ketoasidozu önleyecek düzeyde kalabilir, zaman içinde yaşam için insüline bağımlı ve ketoasidoz riski taşıyan bir profile geçiş olabilir. Bu daha geç izlenen safhada insülin sekresyonu, plazma C-peptid düzeylerinden anlaşılabilceği gibi çok azdır veya hiç yoktur.

$\beta$ -hücrelerin otoimmün yıkımı birçok genetik predispozisyona sahiptir ve henüz tam olarak tanımlanmamış çevresel faktörlerle de ilişkilidir. Bu tip DM vakaları nadiren obez olsalar da, obezite varlığı

teşhisle uyumsuz değildir. İdiyopatik DM olarak adlandırılan bazı tip 1 DM formlarının bilinen bir etyolojisi yoktur. Bu hastalardan bazılarının kalıcı insülinopenisi vardır ve ketoasidoza yatkındırlar fakat otoimmünite bulguları yoktur. Tip 1 DM hastalarının çok azı bu sınıfta yer alır, yer alanların çoğu Afrika veya Asya etnik kökenlidir. Tip 1 DMli bireylerde episodik ketoasidoz ve bu episodlar arasında çeşitli düzeylerde insülin yetersizliği izlenir. Güçlü genetik geçiş yönü olan hastalıkta  $\beta$ -hücre otoimmünitesiyle ilgili bulgu yoktur ve HLA ile ilişkili değildir. Hastalarda mutlak insülin replasman terapisi gereken dönemler olabilir (84-86).

**II. Tip 2 DM (göreceli insülin yetersizliği ile birlikte olan ağırlıklı insülin direncinden, insülin direnci ile birlikte olan ağırlıklı insülin sekresyon kusuruna kadar değişebilir):**

Tüm DM vakalarının yaklaşık %90-95'i, insüline bağımlı olmayan veya erişkinde görülen tip olarak da adlandırılmış olan tip 2 DM sınıfına girer. Tip 2 DM hastalarında insülin direnci ve göreceli insülin kusuru vardır, genellikle hayatları boyunca veya en azından başlangıçta yaşam için insüline ihtiyaç duymazlar. Bu tip DMun birçok farklı nedeni vardır. Spesifik etyolojiler bilinmese de,  $\beta$ -hücrelerin otoimmün yıkımı yoktur (3).

Tip 2 DM hastalarının birçoğu obezdir ve obezitenin kendisi de bir miktar insülin direncine neden olur (82, 87). Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastalarda özellikle abdominal bölgede birikmiş şekilde artmış vücut yağı oranı olabilir. Tip 2 DMta nadiren spontan ketoasidoz gelişir, genelde de enfeksiyon gibi diğer bir hastalıkla ilişkili gelişir. Hastalık, hipergliseminin aşamalı gelişiminden ve klasik DM semptomlarının hasta tarafından fark edilecek düzeye

gelmesi zaman alacağından dolayı çok uzun süreler teşhis edilmeden seyredebilir. Yine de, bu tip hastalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadır (7). Bu hastalarda insülin düzeyleri normal veya artmışken, daha yüksek kan glukoz seviyelerinin,  $\beta$ -hücre fonksiyonları normal olsa bile, daha da yüksek insülin değerlerine yol açması beklenir. Dolayısıyla bu hastalarda insülin sekresyonu kusurludur ve insülin direncini karşılayacak yeterlilikte değildir. İnsülin direnci kilo verilmesi ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisiyle nadiren azaltılabilir (88). Bu tip DMun gelişme riski yaş, obezite ve yetersiz fiziksel aktiviteye bağlı olarak artar. GDM hikayesi olan kadınlarda ve hipertansiyon veya hiperlipidemisi olan bireylerde daha sık ortaya çıkan hastalığın, farklı ırk/etnik altgruplarda sıklığı değişkenlik gösterir (89). Genellikle güçlü genetik predispozisyon söz konusudur, burada tip 1 DM ile ilişkili olan ağırlıklı otoimmün formdan önemli bir farklılık gösterir. Yine de tip 2 DMun genetiği karmaşıktır ve tam olarak tanımlanamamıştır (3, 82).

### **III. Diğer spesifik diyabet tipleri:**

*$\beta$ -hücresinin genetik defektleri:*  $\beta$ -hücresi fonksiyonunda monogenetik defektlerin söz konusu olduğu bu tip DM, genelde erken yaşlarda (genelde 25 yaş öncesi) hiperglisemi gelişimiyle karakterizedir. Gençlerin erişkin tip diyabeti (MODY; maturity-onset diabetes of the young) olarak da ifade edilen hastalıkta, insülin etkinliğinde defekt çok azken veya hiç yokken, insülin sekresyonunda kusur söz konusudur. Otozomal dominant geçiş gösteren hastalıkta, birkaç ailede proinsülini insüline çevirme yetersizliğine ve hafif glukoz intoleransına yol açan genetik anormallik belirlenmiştir. Benzer şekilde, yine birkaç ailede mutant insülin moleküllerinin üretimine bağlı olarak kusurlu reseptör

bağlanması ve sonuçta hafif bozulmuş hatta normal glukoz metabolizması izlenmiştir. Bu genetik anormalliklerin de otozomal dominant geçiş gösterdiği bilinmektedir (3, 90).

*İnsülin faaliyetindeki genetik defektler:* Metabolik anormalliklerin insülin reseptörü mutasyonlarıyla ilgili olduğu ve klinik tablonun orta düzey hiperglisemi ile şiddetli DM arasında geniş bir klinik yelpazede izlenebildiği diyabet tipidir. Bu mutasyona sahip bireylerde akantozis nigrikans (deride siyah renklenme ile karakterize bir durum) izlenebilir. Kadınlarda virilizasyon (kadında erkek cinsiyetine ait karakteristiklerin gelişmesi) veya overlerde kistik büyüme tabloda bulunabilir (3).

*Ekzokrin pankreas hastalıkları:* Pankreasa hasar veren herhangi bir durumda DM gelişebilir. Edinilmiş durumlar pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik karsinomu kapsar. Kanserin neden olduğu hariç, DM gelişimi için pankreas hasarının yaygın olması gerekir, pankreasın sadece küçük bir kısmını tutan adenokarsinomalar DM ile ilişkilendirilmiştir. Burada  $\beta$ -hücre kitlerinde azalmasından farklı bir mekanizma düşünülebilir. Eğer yeterli yaygınlık gösterirse, kistik fibroz ve hemokromatozis de  $\beta$ -hücre hasarına yol açabilir ve insülin sekresyonunu bozabilir (3, 91).

*Endokrinopatiler:* Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrin gibi birçok hormon insülin sekresyonu antagonistidir. Bu hormonların aşırı salgılanması sonucu gelişen akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma gibi bozukluklar DMA sebep olabilir. Bu durum genelde önceden insülin sekresyonuyla ilgili defektleri olan bireylerde izlenir ve hiperglisemi, aşırı hormon düzeyi regüle edildiğinde tipik biçimde geriler .

Somatostatinoma ve aldosteronomanın tetiklediği hipokalemi de, kısmen de olsa insülin sekresyonunu inhibe ederek DMA neden olabilir,

tümörün başarılı bir biçimde alınmasıyla hiperglisemi genellikle tamamen geriler (3).

*İlaç veya kimyasal maddeye bağlı DM:* Birçok ilaç veya kimyasal, insülin sekresyonunu bozabilir. Özellikle insülin direnci olan bireylerde bazı ilaçların kullanımı bu direnci arttırabilir veya  $\beta$ -hücrelerinde kalıcı hasar verir (92). Örneğin Vacor (bir fare zehiri) kullanımı pankreatik  $\beta$ -hücrelerini kalıcı biçimde yok edebilir. Nikotik asit ve glukokortikoidler insülin sekresyonunu bozabilir.  $\alpha$ -interferon kullanan hastalarda adacık hücresi antikörlerine bağlı DM gelişebilir ve belli durumlarda şiddetli insülin yetersizliği izlenir (3).

*Enfeksiyonlar:* Belli virüsler  $\beta$ -hücre yıkımıyla ilişkilendirilmiştir. Çoğunda HLA ve karakteristik tip 1 DM sürecinde izlenen immün belirteçler olsa da, konjenital rubella hastalarında DM gelişebilir. Koksaksivirüs B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak virüslerinin  $\beta$ -hücre yıkımı ile diyabete neden olabileceği belirtilmiştir (93, 94).

*İmmün aracılıklı DMun nadir formları:* Bu kategoride özellikle iki hastalık daha ön plandadır. Stiff-man sendromu merkezi sinir sistemini tutan otoimmün bir hastalıktır. Ağrılı spazmlarla, aksiyal kasların katılığı karakteristiktir, hastaların yaklaşık 1/3'ünde DM gelişir. Anti-insülin reseptör antikörleri, insülin reseptörüne bağlanır ve insülinin hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanmasını engeller. Bazı vakalarda ise bu antikörlerin reseptöre bağlandıktan sonra bir insülin agonisti olarak davranır ve hipoglisemiye neden olur. Özellikle sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklara sahip bireylerde, anti-insülin reseptör antikörleri izlenebilir (3).

*DM ile bazen ilişkili olan diğer genetik sendromlar:* Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal anormalliklerde artmış DM insidansı belirtilmiştir. Wolfram sendromu

otozomal resesif bir bozukluktur ve insülin-kusurlu DM ve otopilerde  $\beta$ -hücre yokluğuyla karakterizedir. Diğer bulgular diabetes insipidus (antidiüretik hormon üretimi veya etkinliğiyle ilgili sorunlara bağlı gelişen ve DM ile ilişkisiz bir hastalık), hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırlık olabilir (3, 95).

#### **IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM):**

GDM, hamilelikte başlayan veya tanı konan herhangi bir düzeydeki glukoz intoleransıdır. Tedavide insülin veya yalnızca diyet düzenlemesi olması veya durumun hamilelik sonrası persistan kalması, tanımı değiştirmez. Daha önceden tanı konmamış veya hemen hamilelikle başlayan glukoz intoleransı tanım olarak olasılık dahilindedir (3).

Geçtiğimiz iki dekatta dünyada DM prevalansı dramatik bir artış göstermiştir. Yakın gelecekte de DMlu bireylerin sayısında artış olacağı tahmin edilmektedir. Örneğin 1976 ve 1994 yılları arasında ABD’de erişkinlerde DM prevalansı %8.9’dan %12.3’e yükselmiştir. Ulusal epidemiyolojik verilere göre bu bulgular, benzer diagnostik kriterler temelinde bilinen ve bilinmeyen diyabetikleri içermektedir. Aynı dönemde bozulmuş açlık glukozu (BAG) prevalansı %6.5’ten %9.7’ye yükselmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinin de prevalansı dünya çapında artmakla birlikte, artan obezite ve azalan fiziksel aktivite nedeniyle gelecekte tip 2 DM prevalansının daha hızlı artacağı düşünülmektedir (82, 96).

Tip 1 DM, Amerikan Diyabet Derneği’ne göre, tüm DMlu hastaların %5-10’unda görülen diyabet formudur. Hastalığın insidansı puberte civarında tavan yapar ki bu kızlarda 10-12 yaş ve erkeklerde 12-14 yaş aralığıdır. Genetik geçiş yönü kuvvetli olan hastalık, beyaz

ırkta diğerlerine oranla daha sık görülmektedir. Kaydedilen en yüksek insidans 30-35/100 000 oranıyla Finlandiya'dadır. Tip 1 DM artışının, farklı coğrafi bölgelerdeki etnik gruplarda yüksek riskli HLA alellerinin sıklığını yansıttığına inanılmaktadır (97).

2000 yılında dünyada 150 milyon civarında Tip 2 DM hastası olduğu tahmin edilmiştir ve 2010'da bu sayının 220 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Tip 2 DM ve onun öncüsü olan BGT prevelansı, olası genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle coğrafi bölgeye göre ciddi değişkenlik gösterir. Bazı pasifik adalarında prevelans en yüksek düzeydeyken, Hindistan ve ABD gibi ülkelerde orta düzeyde, Rusya ve Çin'de ise en düşük düzeydedir. Ayrıca aynı ülkedeki farklı etnik kökenler arasında da prevelans farklılıkları izlenmektedir. Örneğin ABD'nde en çok etkilenen popülasyon yerli Amerikalılar ve özellikle güneybatı bölgesinde yerleşik Latin-Amerikalılar ve Asya-Amerikalılardır. Bu popülasyonlarda DM başlangıç yaşının da daha düşük olduğu bilinmektedir (98).

Yine ABD'nde 1998'de yaklaşık 16 milyon diyabetik hasta vardı ve bu, toplumun yaklaşık %6'sını oluşturmaktaydı. ABD'nde her yıl takriben 800 000 yeni DM olgusu ortaya çıkmaktadır. Bunların önemli çoğunluğu (%90'ından fazlası) tip 2 DM vakasıdır. DM sıklığı yaşla birlikte artar; 20-39 yaş arasında yaklaşık %1.5 iken, 75 yaş üzerinde yaklaşık %20'nin üzerindedir. DM sıklığı çoğu yaş aralığında kadın ve erkekte benzerken, 60 yaş üzerinde erkeklerde biraz daha yüksektir (96, 98).

Tip 2 DM, genetik komponentinin güçlülüğünün yanısıra birçok kazanılmış veya çevresel risk faktöründen de başlangıç, gelişim ve şiddetlenme bakımından etkilenir. Bu faktörlerden obezitenin de özellikle gelişen ülkelerdeki artan prevelansı dikkat çekicidir (3, 82).



## 2-2.2 Tanı

Günümüzde DM tanısı için yeni epidemiyolojik ve metabolik kanıtlar esastır. Yeni kriterlerin temelinde iki önemli nokta vardır: Birincisi, APG spektrumu ve oral glukoz yüklemesine cevap, normal bireylerde değişkendir. İkincisi ise DM; spesifik komplikasyonların görüldüğü glukoz düzeyi olarak tanımlanır, fakat popülasyon temelli bir görüş açısından glukoz toleransının düzeyi olarak tanımlanamaz (82).

Yeni DM tanı kriterleri, asemptomatik bireylerde DM tanısı için APG düzeyinin değerlendirilmesini en uygun ve en güvenilir test olarak önermektedir. Bu teste göre glukoz toleransının kategorize edilmesi mümkündür:

**Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT):** Diabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma Ekspert Komitesi (DMTSEK), DM için kriterleri karşılama da normal olamayacak kadar yüksek glukoz seviyelerine sahip bir hasta grubunu tanımlamışlardır. Bu grupta APG  $\geq 100$  mg/dl (5.6 mmol/l) fakat  $< 126$  mg/dl (7.0 mmol/l) veya 2-saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT)  $\geq 140$  mg/dl (7.8 mmol/l) fakat  $< 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) değerleriyle karakterizedir. Yani genelde normoglisemik seyreden bu hastalarda, açlık hali veya BAG ve BGT için glukoz yüklemesi gibi belli durumlarda hiperglisemi izlenir (Tablo 5). BGT ve/veya BAG görülen hastalar için, diyabet gelişim riski yüksek olduğundan "pre-diyabet" tanımı kullanılmaktadır. BGT ve BAG klinik bir antite olmaktan çok, ileride gelişebilecek DM ve hatta kardiyovasküler hastalık için risk faktörleridir. Bu risk faktörleri, metabolik sendrom olarak adlandırılan

ve obezite (özellikle abdominal veya viseral tip), yüksek trigliserit (TRİ) ve/veya düşük HDL-tip dislipidemi (HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve hipertansiyonu içeren hastalıklar bütünüyle ilişkilendirilmektedir. Esasen hem BAG hem BGT ileride tip 2 DM için prediktör kabul edilmektedir. BGT, miyokardiyal enfarktüs için de güçlü bir prediktördür (82, 84).

Tablo 5. DM, BGT ve BAG teşhisi için Amerikan Diyabet Birliği'nin öngördüğü kriterler

	Normal	Diabetes	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Bozulmuş Açlık Glukozu
Açlık glukoz düzeyi	<100 mg/dL	≥126 mg/dL		100 mg/dL - 125 mg/dL
Rastgele glukoz düzeyi		≥200 mg/dL		
2-saatlik yükleme sonrası*	<140 mg/dL	≥200 mg/dL	≥140 mg/dL fakat <200 mg/dL	
*2-saatlik oral glukoz tolerans testi kullanımını takiben				

**DM teşhis kriterleri:** DM tanısı kişiler için tıbbi ve maddi açıdan önemli anlam taşır. Bu nedenle DM tanısı konmadan önce, teşhis kriterlerinin tam olarak karşılandığından emin olunmalıdır. Yeni kriterler APG düzeylerinin tanı kriterlerini tam karşılamadığı durumlarda, DM tanısının geri alınmasına izin vermektedir. Eğer akut metabolik bozukluk veya belirgin düzeyde yüksek kan şekeri yoksa, kesin DM tanısı konmadan önce teşhis için uygulanan testler (tarama testleri) tekrar edilmelidir (3, 82) (Tablo 6).

Tablo 6. DM teşhis kriterleri

Yöntem	Diyabet teşhis kriterleri
1	Açlık plazma glukozu $\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/l). Açlık, en azından 8 saattir kalori alınmaması şeklinde tanımlanır.
	VEYA
2	Hiperglisemi semptomları ve rastgele plazma glukozu $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/l). Rastgele ölçüm, son yemekten sonra geçen zaman dan bağımsız yapılan ölçümdür. Klasik hiperglisemi semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.
	VEYA
3	2-saatlik plazma glukozu, oral glukoz tolerans testine göre $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/l). Test, suda çözünmüş 75 g anhidroz glukoz eşdeğeri glukoz yüklemesi kullanılarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandığı gibi yapılmalıdır.
*** Kesin hiperglisemi ve akut metabolik dekompanseasyon yokluğunda, testler başka bir gün tekrarlanarak bu kriterler konfirme edilmelidir.	

**Tarama Testleri:** Tip 2 DM tanısı için tarama testi olarak açlık plazma glukoz testinin yaygın olarak kullanılmasını önermektedir. Bu önerinin temelinde; DM tanısının geçerli kriterlerini karşılayan birçok kişinin hastalığından habersiz olması, epidemiyolojik çalışmaların tip 2 DMun tanıdan önceki on yıla kadar var olabileceğini ileri sürmesi ve tip 2 DMlu hastaların %50 kadarında tanı sırasında bir veya daha fazla komplikasyon olması yatmaktadır. DMETSK; 45 yaşın üzerindeki her bireyin üç yılda bir, ilave bir risk faktörü olan asemptomatik bireylerin (Tablo 7) ise daha erken bir yaşta taranmasını önermektedir (82, 99).

Tip 2 DMtaki duruma karşılık, tip 1 DM tanısı öncesinde uzun bir asemptomatik bir dönem olması nadirdir. Tip 1 DM için bazı immünolojik göstergelerin kullanılması gündemdedir ancak bu

göstergelerin kullanımı, tip 1 DM gelişimi için yüksek riskli bireylerde klinik olarak henüz önerilmemektedir.

OGTT halen DM tanısında geçerli olmakla birlikte rutin tarama testi olarak önerilmemektedir (82).

Tablo 7. Tip 2 DM risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	BİLGİ/AÇIKLAMA
Ailesel şeker hastalığı	Örneğin; ebeveyn veya çocukta tip 2 diyabet olması
Obezite	Örneğin arzu edilen vücut ağırlığından % 20 fazla olma veya vücut kitle indeksi (BMI)'nin $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> olması
Yaşın 45 üzeri olması	İlerleyen yaşın risk faktörü olması
İrk-Etnisite	Örneğin Afrika-Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik Adalılar
Daha önce BAG veya BGT tanısı almış olanlar	BAG; bozulmuş açlık glukozu BGT; bozulmuş glukoz toleransı
GDM öyküsü veya 9 paunddan fazla bebek doğumu	GDM; gestasyonel diabetes mellitus 1 paund = 0.45359237 kg
Hipertansiyon	Kan basıncının $\geq 140/90$ mm/Hg olması
HDL kolesterol değeri	HDL'nin 35 mg/dL'den az ve/veya Trigliserid değerinin 250 mg/dL'den fazla olması
Polikistik over sendromu	Yumurtlama olmaması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan genellikle gecikmeler şeklinde adet düzensizliği, tüylenme, kilo alma, gebe kalamama veya "zor" gebe kalma ve çok çeşitli başka belirtilerle seyredilen bir durum.

### **Klinik bulgu ve belirtiler:**

**Tip 1 DM:** Tip 1 DMun ortaya çıkışı, tip 2 DMA kıyasla genelde daha anidir. DMun klasik bulgu ve belirtileri poliüri, polidipsi ve polifajidir, ancak tabloya farklı bulgular da eklenebilir (Tablo 8). Süregelen hiperglisemi ozmotik diürece ve dolayısıyla poliüriye neden olur. Artmış ürinasyona bağlı olarak glukoz, serbest su ve elektrolit kaybı gelişir ve polidipsi tabloya katılır. Azalmış plazma hacminden

dolayı sekonder olarak postural hipotansiyon izlenebilir. Potasyum kaybı ve kas proteinlerinin artmış katabolizması zayıflık/yorgunluk şeklinde kendini gösterebilir. Hastanın aşırı açlık hissetmesine ve sık yemek yemesine rağmen genellikle kilo kaybı vardır. Hiperozmolar durumun lens ve retinaya etkisi, görmede bozukluk olarak bulgu verebilir (3).

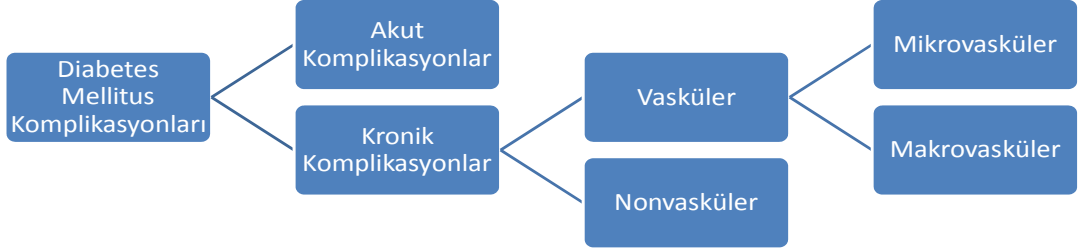
**Tip 2 DM:** Tip 2 DM hastaları başlangıçta asemptomatik olabilir veya poliüri ve polifaji semptomları olabilir. Bazı hastalarda ilk bulgu kaşıntı veya kandidal vulvovajinit, intertrigo gibi kronik veya akut cilt ve mukoza enfeksiyonu olabilir. Tip 2 DM uzun süreler tanı almadan kalabileceği için, ilk tanı konduğunda tabloda belirgin komplikasyonlar olabilir (82, 84).

Tablo 8. Teşhis edilmemiş DMun bulgu ve belirtileri

BULGU	AÇIKLAMA
Poliüri	Aşırı ürinasyon
Polidipsi	Aşırı susama
Polifaji	Aşırı açlık
Açıklanamayan kilo kaybı	Özellikle normal veya fazla yemeye karşın kilo kaybı olması
Görmede değişiklik	Başlangıçta özellikle bulanıklık hissi
Yorgunluk	Normal aktivite sırasında ya da sonrasında tükenmişlik hissi ya da aktiviteye başlamak için yeterli enerji olmadığı hissi
İrritabilite	Kolay ve çabuk öfkelenme, gerginlik ve aşırı tepkisellik hali
Bulantı	Midede kusma isteği ile birlikte oluşan rahatsızlık
Kusma	Karnın etrafındanki kasların güçlü kasılması sonucu mide içeriğinin dışarı boşalması
Ağız kuruluğu	Tükürük kalite ve salgı miktarındaki azalmaya bağlı gelişebilen oral semptom
Ketoasidoz	Hiperglisemi ve metabolik asidoz ile karakterize bir metabolik anormallik

**DM Komplikasyonları:** DMlu hastalarda temelde akut ve kronik olarak kategorize edilebilecek birçok komplikasyon gelişebilir (Şekil 6).

Komplikasyonların çokluğu ve şiddeti, özellikle tanı öncesi hiperglisemik durumun ne kadar süredir var olduğuna ve tanı sonrası metabolik kontrolün düzeyine bağlıdır (100).



Şekil 6. DM komplikasyonları

*Akut Komplikasyonlar:* Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve nonketotik hiperozmolar durum (NKHD), DMun akut komplikasyonlarıdır. DKA birincil olarak tip 1 DMta, NKHD ise tip 2 DMta görülür. Her iki durum da mutlak veya göreceli insülin yetersizliği ve mental durumda değişikliklerle ilişkilidir.

DKA; hiperglisemi ve metabolik asidozla karakterize, hiperketonemi (kanda aşırı miktarda keton cisimciği bulunması) sonucu gelişen ve beraberinde nörolojik semptomların da görülebildiği, DMlu hastalarda en ciddi hayati tehdit getiren hiperglisemik acil durumdur.

NKHD, belirgin ketozis yokken şiddetli hiperglisemiyle, insülin yetersizliğine sekonder gelişen hiperozmolarite ve dehidratasyonla, aşırı su kaybına neden olan masif glukozüri (idrarda glukoz bulunması) ile karakterize, dekompanse DMun ikinci en sık görülen hayati tehdit edici formudur (101).

*Kronik Komplikasyonlar:* DMun kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve DM ile ilgili mortalitenin çoğunluğundan sorumludur.

Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler olarak iki ana gruptur, vasküler komplikasyonlar ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, enfeksiyon, safra kesesi patolojileri, palmar fasya kontraktürü) olarak ayrılır. Nonvasküler komplikasyonlar gastroparezi (midenin normal boşalmaması durumu), seksüel disfonksiyon, deri değişiklikleri gibi problemlerdir. Bu ayrılma çok kesin değildir, olasılıkla tüm komplikasyonların gelişiminde çoklu patolojik süreçler rol oynamaktadır.

Kronik makrovasküler komplikasyonlar anlamında kardiyovasküler hastalık ön plandadır. Diyabetik bireylerde ölümlerin % 86'sının sebebi kardiyovasküler hastalıktır. Esasen kardiyovasküler hastalık riskini arttıran durumlar tip 2 DM, abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemi olarak "metabolik sendrom" adı altında toplanmıştır.

Kronik mikrovasküler komplikasyonlar temelde nefropati, retinopati ve nöropatidir.

Diyabetik nefropati, DMlu hastaların % 20-40'ında gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğinin en önde gelen nedenidir.

Diyabetik retinopati, başlangıçta kapiller, daha ileri düzeyde büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiyopatidir ve 20 ile 74 yaş arası erişkinlerde yeni körlük vakalarının en sık izlenen nedenidir.

Diyabetik nöropati cilt ülserleri ile amputasyonlar için bağımsız risk faktörü oluşturduğundan dolayı, tanınması oldukça önemlidir. Genelde distal ekstremitelerde başlayıp, zamanla ve DMun süresiyle ilerleyici biçimde daha proksimale gelen diyabetik nöropati, koruyucu duyu kaybına ve biyomekanik değişikliklere neden olur.

Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar, genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM için uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden, bu tipteki hastaların birçoğunda tanı sırasında komplikasyonlar olabilir (102).

**DM Komplikasyonlarının önlenmesi:** Tanı konmamış DMlu bir bireyde olası komplikasyonların önlenmesi, toplumun bilinçlendirilmesi ve tarama testlerinin düzenli aralıklarla uygun bir biçimde yapılması ve değerlendirilmesiyle mümkün olabilir.

Tanı konmuş bir bireyde DM komplikasyonlarının önlenmesi, temelde plazma glukoz düzeyinin kontrol altında tutulmasıyla yani iyi metabolik kontrolle mumkundur.

Kan şeker düzeylerinin normal sınırlara yakın tutulması, söz konusu komplikasyonların zararlı etkilerini azaltabilir veya önleyebilir. ‘Sigara içmemek, tansiyonu ve kan yağlarını normal değerlerde tutmak, belirli bir egzersiz programı uygulamak, gerekli goroldugunde psikolojik destek almak, doğru beslenme planı yapmak ve tüm bu uygulamaların hastaya verilecek bir eğitim programı çerçevesinde yürütmek’ riski azaltan güçlü önlemlerdir.

Bu anlamda metabolik kontrolün değerlendirilmesi ve takip edilmesi son derece önemlidir (82, 103).

**DMta Metabolik Kontrolün Değerlendirilmesi:** DMlu hastalarda tedavinin en önde gelen amacı hiperglisemik durumu kontrol altına almaktır. Metabolik kontroldeki iyileşme sağlanması ile DM komplikasyonlarının erken dönemde yüksek oranda önlenebilmesi veya



geciktirilebilmesi arasında güçlü bir ilişki varlığı, birçok geniş tabanlı çalışma ile ortaya konmuştur.

Glukoz kontrol düzeyini değerlendirmek için farklı yöntemler vardır, ancak her bir hasta için var olan tıbbi durumlar, yaş, bir tedavi programını takip edebilme durumu ve olası hipoglisemi varlığı da dikkate alınarak güvenli bir değer aralığı düşünülmelidir. Metabolik kontrol düzeyi değerlendirilirken; evde kan glukozunun izlenmesi, idrar testi, glikozillenmiş hemoglobin (Hemoglobin A1c) ve fruktozamin testi değer taşır (104):

*Evde kan glukozunun izlenmesi:* Evde kan glukoz düzeyinin takibi, hasta tarafından kolaylıkla edinilebilecek bir glukometre aracılığıyla yapılabilir. Veriler; kan glukozuyla gıda tüketimi, insülin dozu, fiziksel aktivite veya var olan hastalık arasındaki ilişki dikkate alınarak düzenli bir biçimde kaydedilmelidir. Glukometre sayesinde hasta, bireysel kan glukoz değerini hızlı biçimde öğrenebilir ve son 24 saate ait glukoz profili ile ilgili bilgi edinir. Doğru kullanım ile, normal değerlerin dışında olduğuna dair bir uyarı özelliği taşıması veya anormal glukoz değerlerine bağlı gelişebilecek bulgu ve belirti varlığında hemen değerlendirme fırsatı sağlaması mümkündür .

GDM tedavi sürecinde mutlak gerekli olan glukometre, gün içinde sık sık ölçüm ihtiyacı duyabilen tip 1 DM hastaları tarafından da sıklıkla kullanılır. Tip 2 DM hastaları, tip 1 DMlular kadar sık günlük ölçüm yapmasalar da, çoğunlukla glukometre kullanmaktadırlar (84, 102, 104).

*İdrar testi:* İdrar testi, günümüzde glukoz kontrolünün değerlendirilmesi için nadiren kullanılır. Özellikle glukometre kullanamayan hastalar için uygun olabilecek bu yöntemin avantajı, renal glukoz eşiğini değerlendirebilmektir (105).

*Hemoglobin A1c (HbA1c)*: DM tanısı almış hastada, HbA1c testi ile hastanın genel glisemik kontrol düzeyi değerlendirilir. HbA1c analizi için altın standart kabul edilen bir yöntem olmadığı ve birçok ülkede testin yapılabileceği koşullar bulunmadığı için, tanı yöntemi olarak önerilmemektedir. Glikohemoglobin, eritrositlerde glukoz ve oksijen taşıyan hemoglobin proteini arasındaki non-enzimatik reaksiyonun ürünüdür. Glukozun hemoglobine bağlanması oldukça stabildir; dolayısıyla, hemoglobin eritrositin yaşamı süresince (yaklaşık  $123 \pm 23$  gün) glikasyona uğramış durumda kalır (15). HbA1c testi, glikohemoglobin düzeylerini ölçmek ve son 30-90 günlük süreç için ortalama kan glukoz düzeyini değerlendirmek için kullanılır ancak plazma glukoz düzeylerindeki kısa dönem dalgalanmaları açıklamaz. Daha yüksek ortalamaya sahip kan glukoz değerleri, daha yüksek HbA1c değerleri olarak yansır (Tablo 9). Normal HbA1c düzeyi  $<6\%$ 'dır (Tablo 10). HbA1c düzeyleri, DM komplikasyonlarının gelişimiyle korelasyon gösterir (106).

Tablo 9. HbA1c testi ile plazma glukoz düzeylerinin korelasyonu

<b>HbA1c (%)</b>	<b>Ortalama Plazma Glukozu (mg/dl)</b>
<b>6</b>	135
<b>7</b>	170
<b>8</b>	205
<b>9</b>	240
<b>10</b>	275
<b>11</b>	310
<b>12</b>	345

Tablo 10. HbA1c değer aralıkları ve öneriler

HbA1c (%)	Yorumu
<6	Normal değer
<7	Diyet, egzersiz ve medikasyon desteği ile glukoz düzeylerinin kontrolü ve HbA1c<7 amaçlanır
>8	Tıbbi müdahale ile glisemik kontrolün iyileştirilmesi amaçlanır

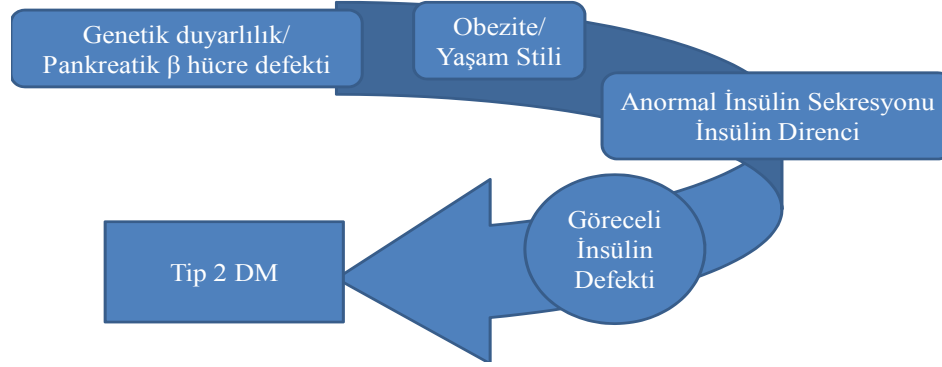
*Fruktozamin testi:* Hiperglisemi varlığında, başka serum proteinleri de glikasyona uğrar. Anemi, hemoglobinopati gibi HbA1c testinin güvenilirliğini etkileyebilen durumlarda; serum yarı ömrü 2-3 hafta olan albuminin glikasyonunu baz alan fruktozamin testi tercih edilerek, daha kısa bir dönem için değerlendirme yapılabilir (107).

### 2-2.3 Patogenez

DM, genetik ve çevresel etkiler sonucu gelişen karışık etyolojili heterojen bir hastalıklar grubudur (13).

DMun en sık izlenen formu olan Tip 2 DMun merkezinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda anormallik vardır. Primer kusur anlamında; insülin direncinin, insülin sekresyon kusurundan önce geldiği görüşü ağır basmaktadır.

Tip 2 DMun güçlü bir genetik komponenti vardır. Poligenik ve multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğu bilinen hastalıkta, değişik genetik lokalizasyonlardaki mutasyonlara bağlı olarak bireyin duyarlılığı artar ve beslenme, fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler de fenotipi belirler (13, 108) (Şekil 7).



Şekil 7. Tip 2 DM patogenezinin temel süreci

İnsülin fonksiyonu ile ilgili değişik moleküllerde mutasyonu olan bireylerin saptanması, tip 2 DMlu hastaların çok küçük bir bölümünü oluştursa da, mutasyon ve gen polimorfizmlerinin patogeneze rol oynadığı ortaya konmuştur. Tip 2 DMu üç temel patofizyolojik süreç karakterize eder;

- ✓ İnsülin sekresyonunda bozulma
- ✓ Periferik insülin direnci
- ✓ Aşırı hepatik glukoz üretimi (109).

Hastalığın erken dönemlerinde glukoz toleransı normal kalabilir, pankreas  $\beta$  hücreleri kompanse tuvar görev üstlenirler. Hastalığın ilerleyişiyle birlikte insülin direnci ve kompanse tuvar hiperinsülinemi artar, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdürmezler.

Sonunda postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize BGT gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisiyle birlikte aşikar diyabete yol açar; sonuçta  $\beta$  hücre yetersizliği ortaya çıkar. Patogenezdeki süreçlere genel olarak bakıldığında; genetik duyarlılık ve pankreatik  $\beta$ -hücrelerindeki fonksiyonel bozukluk ile birlikte, çevresel faktörler olarak obezite ve yaşam tarzının da ön planda olduğu dikkati çekmektedir (7).

İnsülinin periferik karaciğer ve kas gibi hedef dokulardaki etkin fonksiyon yeteneğinin kaybı, insülin direncinin nedenidir ve tip 2 DMun belirgin bir özelliğidir. Dolaşımda normal seviyenin üzerine çıkan insülinin, plazma glukozunu normale getireceğinden dolayı bu direnç görecelilik kazanır. İnsüline olan direnç, insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını bozar ve hepatik glukoz çıkışını arttırır, böylece hiperglisemik durum kuvvetlenir. Tip 2 DMta, insülininden bağımsız dokularda glukoz kullanımını azalmamıştır (7, 110).

İnsülin sekresyonu ve duyarlılığı birbirleriyle ilişkilidir. Tip 2 DMta insülin sekresyonu, başlangıçta normal glukoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Başlangıçta insülin sekresyon kusuru hafiftir, ancak süreç içinde ciddi yetersizlik durumuna ilerler. Bir miktar endojen insülin sekresyonu devam eder, ancak sekrete edilen miktar aynı plazma glukoz konsantrasyonuna sahip normal bireylerde sekrete edilene göre daha düşüktür (111).

Karaciğer açlık dönemleri süresince iskelet kası ve yağ dokusundan gelen substratları kullanarak glikojenoliz ve glukoneogeneziyle plazma glukoz düzeyini kontrol eder. İnsülin, glukozun hepatik glukojen olarak depolanmasını sağlar ve glukoneogenezi baskılar. Tip 2 DMta karaciğerdeki insülin direnci, hiperinsülineminin glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalmasına

bağlı olarak gelişir, bu durum açlık hiperglisemisi ve postprandiyal durumda karaciğerdeki glukoz depolarında azalmaya yol açar. Hepatik glukoz üretiminde artış hastalığın erken döneminde ortaya çıkar (110, 112).

Tip 2 DMun patogenezinde ve uzun dönemde özellikle vasküler esaslı komplikasyonların gelişiminde ‘hiperglisemi’ ve hipergliseminin neden olduğu ‘endotelial disfonksiyon’ anahtar rol oynar (110).

Endotel; doku ile madde alışverişi, vasküler tonus, lökosit trafiği, trombosit trafiği, koagülasyon ve anijyogenez süreçlerinin ana düzenleyicisidir. DMlu bireyde temel karakter olan insülin direnci ve hiperglisemik duruma, zaman zaman çevresel faktörlerin en önde geleni olan obezite ve buna bağlı hiperlipideminin de katkısıyla endotelial fonksiyon bozukluğu gelişir. Tanım olarak endotel fonksiyon bozukluğu; öncelikle vasküler tonus ve fibrinolitik aktivitenin bozulmasıyla karakterize, endotelial perfüzyon bozukluğu ve enflamasyonun eşlik ettiği tablodur (113).

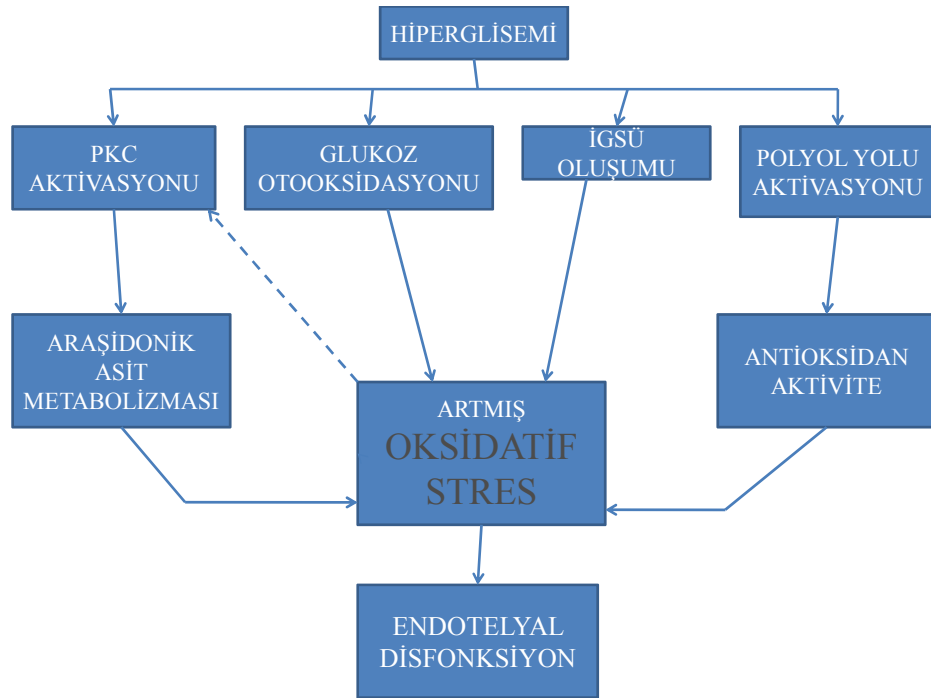
DMlu hastalarda bozulan endotel fonksiyonu, özellikle ileri evrelerde hayatı tehdit edecek düzeylerde risk oluşturabilen kardiyovasküler, renal ve enfeksiyöz komplikasyonlar için en önemli faktördür. Diğer taraftan; hipergliseminin endotelial fonksiyon bozukluğuna sebep olması, endotelial disfonksiyonun da insülin direncine katkıda bulunmasına yol açar.

Hiperglisemik durumun, endotelial fonksiyon bozukluğuna ve DM komplikasyonlarına yol açma sürecini değerlendiren birçok çalışmanın sonucunda, bazı biyokimyasal reaksiyon yolları ön plana çıkmıştır. Bu yollar; Polyol yolu aktivasyonu, glukoz otooksidasyonu, PKC yolu aktivasyonu ve İGSÜ oluşumudur (12) (Şekil 8).

Polyol (aldoz redüktaz) yolu, hücrenin kullanımından arta kalan glukoz olduğunda devreye girer. DMlu hastalarda nefropati, nöropati, retinopati ve endotel fonksiyon bozukluğu süreçlerinde önemli rol oynar.

PKC yolu aktivasyonuna bağlı birçok farklı moleküler reaksiyon mekanizması, mitokondriyal elektron iletim zincirinde anormal düzeylerde yüksek  $O_2^-$  üretimine yol açar.

İGSÜnin ortaya çıkması; ROT üretimini doğrudan artırır, hücre adezyon molekülleri ve çeşitli sitokinleri etkileyerek vasküler enflamasyonu şiddetlendirir (7, 12, 113).



Şekil 8. Hipergliseminin neden olduğu ve endotelial disfonksiyonla sonuçlanan süreçte rol oynayan mekanizmalar

Polyol yolu, glukozun oksidasyona uğradığı bir reaksiyonlar zinciridir. Buradaki oksidasyon reaksiyonu, NAD(P)H enzimini bir kofaktör olarak kullanabilir. NAD(P)H enziminin aşırı tüketimi, redoks

dengesini değiştirerek ve dolayısıyla hücre içinde oksidatif stres düzeylerini arttırarak hücre sel homeostazı bozabilir (7, 114).

Yüksek glukoz düzeylerinin; İGSÜ formasyonu, mitokondriyal elektron iletim zincirinin disfonksiyonu ve plazma membranındaki NAD(P)H oksidazın aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla ROTni aktive edebileceği düşünölmektedir.

PKC yolu aktivitesi, primer olarak fagositik hücrelerde bulunan ve diyabetik/hiperglisemik durumlarda ciddi bir ROT kaynağı olarak görölen NAD(P)H oksidazı aktive edebilir. Temelde hipergliseminin nötrofil aktivasyonuna yol açtığı (neutrophil priming), nötrofillerde PKC aktivitesinin arttığı ve oksidatif stresin yükseldiği öngörölmektedir (110, 115).

#### **2-2.4 Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres**

Genel olarak, diyabetik hastalıkların ve komplikasyonlarının başlamasında ve gelişmesine ROTnin ana etkenlerden biri olduğuna dair kanıtlar hızla arttığı gözlemlenmektedir. Özellikle son 10 yıldaki çalışmaların sonuçları, hiperglisemiyle DMun tipik olarak gözlenen patofizyolojik özellikleri arasındaki bağlantının temelinde oksidatif mekanizmaların yattığını düşöndürmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, bu süreçlerde antioksidan kapasite ve aktivitede de değişiklikler olduğunu göstermiştir (12, 110).

ROT ile DM ve komplikasyonlarının ilişkisini değerlendiren çalışmalarda; nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki



değişikliklerden kaynaklanan oksidatif stres, polyol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (12, 16).

Pankreatik  $\beta$ -hücreleri, oksidatif strese en duyarlı yapılardan biridir. İnsüline duyarlı olan karaciğer, iskelet kası, adipoz doku gibi dokulara kıyasla pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde SOD, KAT, GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonları ve kapasiteleri daha düşüktür. Bu hücrelerde oluşan hasarın, hipergliseminin tetiklediği oksidatif stres düzeylerindeki yükselmeye bağlı olabileceği düşünülmektedir (7, 12, 116).

Önemli bir serbest radikal olan  $\cdot\text{OH}$  iyonunun, insülin reseptör sinyal ileti sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

T ve B lenfositlerin, makrofajlar gibi enflamatuvar cevabın temelini oluşturan hücrelerin, pankreatik  $\beta$ -hücreleri üzerindeki toksik etkilerini serbest radikaller aracılığıyla yaptıkları düşünülmektedir (7, 12, 117).

DeneySEL DM modellerinde, DNAdaki oksidatif stres hasarının en önemli belirleyicisi kabul edilen 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) belirtecinin düzeylerinde artışlar tespit edilmiştir. Yine bazı deneysel DM çalışmalarında; serbest radikal üretiminin, hipergliseminin doğrudan bir sonucu olduğu gösterilmiştir (12, 118).

## **2-3 Periodontal Hastalık**

### **2-3.1 Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji**

Periodontal hastalık, en önde gelen ağız sağlığı sorunlarından biridir. Birçok insan popülasyonunda yüksek prevalansa sahip olan periodontal hastalık, özellikle şiddetli düzeyde etkilenen bireylerde prematür diş kayıplarına neden olur (6).

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, destek kemik ve bağ dokusunun yıkımıyla karakterize, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalık terimi gingivitis ve periodontitisi kapsar (6, 119).

Gingivitis, dental plağa konak cevabı olarak gelişen, diş çevresi yumuşak dokularının iltihabıdır. Sigara kullanımı, bazı ilaçlar, puberte ve hamilelikte görülen hormonal değişiklikler gingivitis etkileyen faktörlerdendir.

Periodontitis, dişi destekleyen periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokularda yıkım, dolayısıyla ataçman kaybıyla karakterizedir (120).

Periodontal hastalıkların etyopatogenezlerinin anlaşılmasına yönelik yeni bilimsel bulgular, sınıflandırılmalarıyla ilgili birçok değişikliğe sebep olmuştur. Periodontal dokuları etkileyen hastalık ve durumları sınıflandırmaya yönelik, uluslararası düzeyde kabul gören yaklaşım ise Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin (AAP) 1999'da düzenlediği çalıştayda (1999 International Workshop for the

Classification of the Periodontal Diseases) ifade edilmiştir (Tablo 11) (121). Bu çalışmada, 1989'dan itibaren kullanılan bir önceki sınıflandırmanın eksikliklerini ortadan kaldırmaya yönelik olarak hastalık kategorilerinde üst üste binen tanımların sınırları belirginleştirilmiş, "gingival hastalıklar" olarak ayrı bir başlık oluşturulmuş, hastalığın başlangıç yaşı ve ilerleyiş hızları daha ön planda değerlendirilmiş, sistemik hastalık bulgusu olarak periodontitisi tanımlayan kısım detaylandırılmış ve sınıflandırma kriterlerindeki yetersizlik ve belirsizlikler giderilmeye çalışılmıştır.

**Gingival Hastalıklar:** Dental plak formasyonuna bağlı gelişen gingivitis, gingival hastalıkların en sık izlenen formudur. Ataçman kaybı göstermeyen dişlerde klinik enflamasyon bulgularının dişetiyle sınırlı olmasıyla karakterizedir. Peridontitise bağlı ataçman kaybına uğrayan ancak daha fazla kaybı önlemek için periodontal terapi görmüş dişlerin dişetinde de plağa bağlı enflamasyon gelişebilir.

Tablo 11. 1999'da yapılan periodontal hastalık sınıflandırması

---

<b>Gingival Hastalıklar</b>
Plağa bağlı gingival hastalıklar
Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar
<b>Kronik Periodontitis</b>
Lokalize
Generalize
<b>Agresif Periodontitis</b>
Lokalize
Generalize

---

## **Sistemik Hastalıkların bir Bulgusu Olarak Periodontitis**

### **Nekrotizan Periodontal Hastalıklar**

Nekrotizan ülseratif gingivitis (NÜG)

Nekrotizan ülseratif periodontitis (NÜP)

### **Periodonsiyumun Abseleri**

Gingival abse

Periodontal abse

Perikoronar abse

### **Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis**

Endodontik-periodontal lezyon

Periodontal-endodontik lezyon

Kombine lezyon

### **Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar**

Plağa bağlı dişeti hastalıklarını veya periodontitisi predispoze eden lokalize dişe bağlı faktörler

Dişin etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar

Dişsiz bölgelerde mukogingival deformiteler ve durumlar

Oklüzal travma

Plağa bağlı gingivitis, dental plak biyofilminde bulunan mikroorganizmalarla, dokular ve konağın enflamatuvar hücreleri arasında etkileşim sonucu oluşur. Lokal ve sistemik birçok etken, plak-konak ilişkisini etkileyebilir. Pubertede, menstrual siklusta, hamilelikte veya DM gibi hastalıklarda oluşan sistemik şartlar, plağa karşı gelişen enflamatuvar cevabı şiddetlendirebilir. Antikonvülsan, immünosupresif veya oral kontraseptif bazı ilaçlar dişetinde büyümeye ve enflamasyona yol açabilir. Malnutrisyon, immün fonksiyonu olumsuz etkiler ve

konağın oksijen radikalleri gibi zararlı hücresele ürünlele karşı savunmasını zayıflatır.

Plağa bağılı olmayan gingivitis; bakteriyel, viral, fungal, genetik, sistemik bazı durumların yanısıra travmaya veya yabancı cisim reaksiyonlarına bağılı gelişebilir (122).

**Periodontitis:** Periodontitisi gingivitisten ayıran klinik özellik, klinik olarak tespit edilebilen ataçman kaybıdır. Bu duruma genellikle periodontal cep formasyonu ve kemikte yükseklik ve yoğunluk değışimi eşlik eder. Periodontitisle ilişkili olan ataçman kaybının ya devamlı ya da hastalık aktivitesinin episodik patlamalarıyla ilerlediğı gösterilmiştir.

Kronik periodontitis, periodontal hastalığın en sık izlenen formudur. Çoğunlukla erişkinlerde görölse de, çocuklarda da gözlenebilir. Plak ve diştaşı birikimine bağılı gelişen hastalık genelde yavaş veya orta düzeyde ilerleme hızına sahip olsa da, daha şiddetli yıkım dönemleri gösterebilir. Yıkım şiddetindeki artış normal konak-bakteri etkileşimini yönlendirebilecek lokal, sistemik ve/veya çevresel faktörlerden kaynaklanabilir. Dişin anatomik durumu veya dental restorasyonlar gibi lokal faktörler plak akümüleyonunu arttırabilir, DM ve HIV enfeksiyonu gibi sistemik faktörler konak savunmasını bozabilir veya sigara, stres gibi çevresel faktörler yine konağın plağa olan cevabını olumsuz yönde etkileyebilir (6).

Kronik periodontitis, değıerlendirilen alanlarda %30'dan daha azında ataçman ve kemik kaybı görüldüğünde 'lokalize', daha yaygın tutulum olduğunda ise 'generalize' olarak sınıflandırılır. Ayrıca hastalığın şiddetine göre "hafif", "orta düzey" ve "şiddetli" olarak da sınıflandırılabilir (Tablo 12) (122).

Tablo 12. Kronik periodontitisin klinik özellikleri ve alt sınıflandırması

### **Kronik Periodontitis (Klinik özellikler)**

- Erişkinlerde sık izlenir ama çocuklarda da görülebilir.
- Yıkım miktarıyla lokal faktörler birbiriyle uyumludur.
- Değişken bir mikrobiyal yapıyla ilişkilidir.
- Sıklıkla subgingival kalkulus bulunur.
- Yavaş veya orta hızda ilerler, dönemsel hızlı yıkım gösterebilir.
- Şu tip faktörler tarafından modifiye edilebilir;

DM ve HIV enfeksiyonu gibi sistemik faktörler

Periodontitisi predispoze eden dişteki anatomik varyasyonlar, dental restorasyonlar, mukogingival deformiteler, oklüzal travma gibi lokal faktörler

Sigara ve emosyonel stres gibi çevresel faktörler

### **Kronik Periodontitis (Alt sınıflandırma)**

- Lokalize form: Etkilenen alan %30'dan az
- Generalize form: Etkilenen alan %30'dan fazla
- Hafif: 1-2 mm'lik klinik ataçman kaybı
- Orta: 3-4 mm'lik klinik ataçman kaybı
- Şiddetli: 5 mm ve üzeri klinik ataçman kaybı

**Agresif Periodontitis:** Agresif periodontitisi kronik formdan temelde ayıran; sistemik olarak sağlıklı olan bireyde aşırı miktarda plak ve kalkulus akümülyasyonu olmamasına rağmen hastalığın çok hızlı ilerlemesi ve genetik geçişi çağrıştıran, ailevi agresif hastalık hikayesidir. Hastalığın klinik tablosu evrensel olsa da, ek olarak bazı klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik özellikler de tabloda yer alabilir.

Genelde puberte sonrası genç bireylerde veya yaşamın ikinci, üçüncü dekatlarında teşhis edilir (122, 123).

**Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis:** Birçok hematolojik ve genetik hastalık, etkilenmiş bireylerde periodontitis gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıkların esas etkisinin, nötropeni ve lökosit adezyon yetersizliğinde net olarak gösterildiği gibi konak savunma mekanizmaları üzerinden olduğu görüşü ön plandadır. Klinik bulgular erken yaşta izlendiği ve prematür diş ve kemik doku kayıplarına neden olduğu için, klinik tablo agresif periodontitisle karışabilir. Yüksek miktarda plak ve kalkulus akümülyasyonu gibi lokal faktörlerin net olarak bulgulanmadığı ve sistemik durumun esas predispozan faktör olduğu durumlar için, 'sistemik hastalığın bir bulgusu olarak periodontitis' tanısı tercih edilir. Periodontal yıkımın net olarak lokal faktörlerin bir sonucu olduğu ancak DM ve HIV enfeksiyonu gibi faktörlerin katılımıyla şiddetlendiği durumlarda ise, "sistemik durum tarafından modifiye edilmiş periodontitis" tanısı konulur (1, 122).

**Nekrotizan Periodontal Hastalıklar:** Nekrotizan periodontal hastalıkların klinik tablosu sarı-beyaz veya gri renkli psödomembranla kaplı ülser ve nekrotik dişeti, çökmüş veya kraterleşmiş papiller, provokasyonla veya spontan kanama, şiddetli ağrı ve kötü ağız kokusunu içerebilir, ayrıca bu bulgulara ateş, huzursuzluk ve lenfadenopati de eklenebilir. İki alt tipi tanımlanan bu kategoride; esas klinik özellikleri doku nekrozu olan NÜG ve NÜP arasındaki temel fark, NÜP kliniğinde ataçman ve alveolar kemik kaybının bulunmasıdır (122, 124).

**Peridonsiyumun Abseleri:** Gingival abse; serbest dişeti veya interdental papilde lokalize, ağrılı, çabuk gelişen bir lezyondur.

Periodontal abse, periodontal cebin dişeti duvarında lokalize püy akümülyasyonuna bağlı olarak kollajen lif ataçmanının ve komşu alveolar kemiğin yıkıma uğradığı bir lezyondur.

Perikoronel abse, tam olarak sürmemiş bir dişin üzerindeki dişeti dokusunda lokalize püy akümülyasyonu ile karakterize bir lezyondur (125).

**Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis:** Periodonsiyumu ve pulpayı etkileyen lezyonların sınıflandırılması, hastalık sürecinin birbirini takibine dayanır.

Endodontik-periodontal lezyonlarda, pulpal nekroz periodontal değişikliklere öncülük eder.

Periodontal-endodontik lezyonlarda, ataçman kaybı ve kök yüzeyinin açığa çıkmasına yol açan periodontal cepteki bakteriyel enfeksiyon, aksesuar kanallar aracılığıyla pulpaya ulaşır, nekroza yol açar.

Kombine lezyonlar, periodontal olarak da hasara uğramış bir dişte pulpal nekroz ve periapikal lezyon izlendiğinde ortaya çıkar (122, 125).

**Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler ve Durumlar:** Dişteki anatomik varyasyonlar, dental restorasyonlar veya apareyler, kök fraktürleri, servikal kök rezorbsiyonu gibi lokalize dişle ilgili faktörler; dişeti veya yumuşak doku çekilmesi, keratinize dişeti yetersizliği, azalmış vestibüler derinlik, yüksek frenilum veya kas pozisyonu, dişeti büyümeleri gibi dişlerin etrafındaki mukogingival durum ve deformiteler; vertikal ve/veya horizontal kret yetersizlikleri, dişeti veya



keratinize doku yokluğu, dişeti veya yumuşak doku büyümeleri, yüksek frenilum veya kas pozisyonu, azalmış vestibüler derinlik veya anormal renk gibi dişsiz bölgelerdeki mukogingival durum ve deformiteler; primer veya sekonder oklüzal travma bu kategoride yer almaktadır (122, 126).

Yakın dönemde yapılan araştırmalarda kaydedilen gelişmeler, periodontal hastalıkların anlaşılmasında temel değişikliklere neden olmuştur. Periodontal hastalığın epidemiyolojisine yönelik yaklaşım; tüm bireylerin periodontitis gelişimine az veya çok duyarlı olduğu, gingivitisin genellikle periodontitise ilerlediği ve periodontitise olan duyarlılığın yaşla birlikte arttığı şeklindeki yaklaşımdan kaynak almış, bilimsel gelişmeler sayesinde bu yaklaşım tekrar tekrar gözden geçirilmiş ve değerlendirilmiştir (6, 127).

Gingivitisin epidemiyolojisine bakıldığında; ABD'ndeki ulusal sağlık taramalarında okul çağındaki çocuklarda prevelansın %40 ile %60 arasında olduğu belirlenmiştir. Erişkinlerin ise % 50'sinde en az 3 veya 4 dişte gingivitis belirlenmiştir. Oral hijyeni mükemmel olan Norveçli profesyoneller ve öğrencilerde yapılan uzun dönem bir çalışmada, gençlerle 40 yaş ortalamasına sahip erişkinler arasında prevelans ve şiddet açısından fark bulunmamıştır. Sri Lankalı çay işçilerinde yapılan ilgili bir çalışmada ise, hem oral hijyen hem de gingival sağlık tüm yaş kesitlerinde çok daha zayıf bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan diğer benzer çalışmalarda, yoğun plak ve diştışı birikimiyle birlikte gingivitisin erişkinlerde yaygın olduğu gösterilmiştir.

Periodontitise olan duyarlılıkla ilgili çok sayıda veri; her ne kadar orta düzeydeki hastalık erişkinlerde yüksek oranda izlense de, şiddetli generalize periodontitisin herhangi bir popülasyonda %5 ile %15 arası

oranlarda izlendiğini göstermiştir. Herhangi bir erişkin popülasyonunun belli bir düzeyde kronik periodontitisi olduğu, fakat 2 mm civarı ölçülen hafif ataçman kayıplarının genel olarak iyi bir sağlık durumuyla uyumlu ve uzun yıllar işlevsel olduğu ifade edilmiştir (128).

Bakteriyel enfeksiyonla konak cevabı arasındaki karmaşık ve birçok faktörün modifiye ettiği etkileşim süreci olarak değerlendirilen periodontitiste, klinik görüntünün esas belirleyicisi de konak cevabıdır. Periodontal hastalıkların %20'si civarının bakteriyel varyansa, en az %50 civarının genetik varyansa ve %20'den fazlasının sigara kullanımına bağlı olduğu öngörülmektedir (129).

Periodontitis mikrobiyal faktörlerin genetik, çevresel ve konağa bağlı faktörlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Periodontal hastalık gelişimi önceleri yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak görülürken, elde edilen epidemiyolojik veriler belli ortak özelliklerin altını çizse de, her toplumun ve her bireyin hastalık gelişimi ve şiddeti bakımından aynı riski taşımadığını göstermiştir. Bu noktada bir risk faktörünün "bir hastalıkla ilişkili bir çevresel etki, davranış şekli veya genetik bir özellik" olarak, bir risk belirleyicisinin ise "modifiye edilemeyen risk faktörü" olarak tanımlandığını hatırlamak gerekir. Risk faktörü ifadesi, 'modifiye edilebilir' olan faktörleri ifade eder (1, 130) (Tablo 13).

Tablo 13. Periodontal hastalığın risk faktörleri

<b>PERİODONTAL HASTALIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ</b>	
<b>Modifiye edilemeyen risk faktörleri</b>	<b>Modifiye edilebilen risk faktörleri</b>
Yaş	Plak
Cinsiyet	Mikrobiyal yapı
Genetik	Oral hijyen
Sosyoekonomik durum	Sigara

**Modifiye edilemeyen risk faktörleri:** Kesitsel çalışmalarda klinik ataçman kaybının prevelans ve şiddetiyle yaş arasında değişmeyen, doğrusal bir ilişki ortaya konmuştur. Ancak bu ilişkinin, periodontal hastalığa duyarlılığı etkileyen yaşa bağlı bir defekt ya da anomaliden çok periodontal yıkımın zamanla artmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, ataçman ve kemik kaybının yaşlı bireylerde daha fazla olduğunu ve yaşla birlikte periodonsiyumda bazı fizyolojik değişiklikler meydana geldiğini rapor etmektedir. Fakat bu değişiklikler tek başına periodontal yıkımdan sorumlu tutulamaz. National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) sonuçlarında, yaşın etkisi plağın yanında önemsenecek derecede az bulunmuştur.

Genç bireylerde ve erken erişkin dönemde izlenen periodontitis genellikle agresif periodontitis tanısı alır. Sayı olarak nispeten daha az olan, bu tip yıkıcı periodontal hastalığa sahip bireylerde periodontitise genetik duyarlılığı ortaya koyan bilimsel kanıtlar vardır (131).

Yaşlı bireylerde belli düzeyde sağlıklı bir dentisyon varlığında, ani periodontal yıkım episodlarının izlenmesi nadirdir. Dişlerin ağızda tutulması, iyi oral hijyen ve düşük düzeyde gingival enflamasyonla az sayıda cep varlığında seyreden iyi düzeydeki periodontal sağlık birbiriyle yaştan bağımsız olarak ilişkilidir.

Şiddetli ataçman ve kemik kaybı genellikle erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Yapılan çalışmalar bu cinsiyet farkının genetik faktörlerden çok, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen kötü oral hijyen ve dental kontrollerin ihmali sonucu oluştuğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan, her iki cinsiyette de puberte dönemindeki veya kadınlarda hamilelik dönemindeki hormonal değişikliklerin periodontal sağlığa etkisi de dikkate alınmalıdır (1, 121, 132).

Periodontal hastalıkta genetik faktörlerin rolü daha karmaşıktır. Son dönemlerde, mikrobiyal enfeksiyona karşı konak cevabını doğrudan etkileyen IL-1, IL-10, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin gen polimorfizmleri ile periodontal hastalığa ve yıkıma olan duyarlılık arasındaki ilişki üzerinde yoğunlaşmıştır. Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar gingivitis, sondlama derinliği, ataçman kaybı ve plak birikiminin genetik komponenti olduğunu göstermiştir (6, 133).

İrk bazında bakıldığında ise; siyah ırkta, beyaz ırka göre periodontitisin daha yaygın olduğu gösterilmişse de bu durumun düşük sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı genetik risk faktörlerinin dağılımındaki ırksal farklılıklar, ırklar arasındaki periodontal hastalık dağılımı ve şiddetindeki farklılıkların göstergesi olabilir.

Genetik predispozisyonu doğrulayan bir takım bulgular olsa da, hastalığı olan ve olmayan bireyleri içeren uzun dönem ve özellikle epidemiyolojik tipte çalışmalara ihtiyaç vardır (121, 134).

Gingivitis ve kötü oral hijyen doğrudan düşük sosyoekonomik durumla ilişkilidir, ancak periodontitis ve düşük sosyoekonomik durum ilişkisi dolaylıdır. Sosyoekonomik durumu daha iyi olan, eğitim düzeyi ve maddi geliri daha yüksek olan bireylerde oral hijyene yönelik davranışların daha pozitif olduğu ve diş hekimini ziyaret sıklıklarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip veya yaşam şart ve alışkanlıklarının bir getirisi olarak yüksek stres düzeyiyle yaşayan bireylerin de dolaylı risk altında olduğunu dikkate almak gerekir. Stres varlığında, dolaşımdaki kortikosteroid seviyesinin artışı periodontal dokularda değişikliklere neden olabilir. Bazı çalışmalar, stresin oral hijyen ve sigara kullanımı

gibi davranışsal faktörleri değiştirerek periodontal durumu etkileyebileceğini göstermiştir (128, 133).

**Modifiye edilebilen risk faktörleri:** Kötü oral hijyenle gingivitis arasında açık bir nedensel ilişki varken, oral hijyenle periodontitisin ilişkisi aynı doğrusallıkta değildir. Oral hijyen, sığ veya orta derinlikteki periodontal ceplerde mikrobiyal floranın ekolojisini olumlu yönde etkileyebilir, ancak konak cevabını etkilemez. Oral hijyenin tek başına derin periodontal ceplerdeki subgingival mikrofloraya etkisi çok azdır ve sağlık alanındaki profesyonellerdeki oral hijyen pratiğinin, bu bireylerdeki periodontitisle ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Subgingival plak örneklerinde tespit edilen yaklaşık 400'den fazla türde bakteri arasında, 10–20 türün periodontal hastalık patogeneğinde doğrudan rol oynadığı belirlenmiştir. Bu türler arasında, yüksek oranda gram (-) anaerob basiller, anaerob koklar ve anaerobik spiroketler yer almaktadır. Derin, yıkıcı periodontal lezyonlarla ilişkili mikroorganizmaların en önde gelenleri *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), *Treponoma denticola* (*T.denticola*) ve *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) sayılabilir. *P. gingivalis*; şiddetli kronik periodontitiste, hastalığın yıkıcı formlarında ve aktif yıkım bölgelerinde sağlıklı ve gingivitisli bölgelere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Benzer şekilde *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *T. forsythensis*, periodontitisin bazı formlarında ve aktif bölgelerde yüksek oranda görülür. *Aa*, lokalize agresif periodontitiste baskın periodontal patojendir. Tüm bu mikroorganizmalar, lokal ve sistemik antikor cevabında artışa neden olmaktadır. Normal floradaki mikroorganizmalar gingivitisle rol oynarken, periodontitiste eksojen ve

normal florada genelde rastlanmayan türlerin görüldüğü rapor edilmiştir. Esasen gingivitisten periodontitise geçişte; gram (+) aerobik bir floradan gram (-) anaerobik bir flora geçiş izlenir. Periodontal patojenler, enzimleri ve hücre duvarı komponentleriyle dişeti bağ dokusunda ekstraselüler matriks yıkımına ve kemik dokuda osteoklastik rezorbsiyonun aktivasyonuna neden olabilirler (120, 135).

Bakteriler, periodontal dokulardaki etkilerini, direk ve indirek olmak üzere iki şekilde gösterirler. Direk etkileri, enzimleri (kollajenaz, tripsin benzeri enzim, keratinaz, aril sülfataz, fibronektin yıkıcı enzim, fosfolipaz A) ve metabolizma son ürünleri (amonyak, sülfür bileşikleri, yağ asitleri, peptitler, indol) sayesinde olmaktadır. İndirek etkileri ise, çeşitli defans hücrelerinden, enflamatuvar mediyatörlerin salımını indüklemeleri ile gerçekleşir. Bakterilere ait yüzey proteinleri, LPS, lipit A ilişkili protein, fimbria gibi yapılar fibroblast ve makrofajları uyararak, çeşitli sitokin ve mediyatörlerin salımına neden olurlar (6).

Sigara, mikrobiyal plaktan sonra periodontitis için en önemli çevresel risk faktörüdür. Çalışmalar sigara içen bireylerde, içmeyenlere göre periodontal hastalık görülme riskinin 2.5-6 kat arttığını göstermiştir. NHANES I kaynaklı verilerin değerlendirildiği çalışmalarda sigara ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin oral hijyen, yaş ve diğer faktörlerden bağımsız olduğunun belirlenmesiyle sigara, periodontitis için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu ilişkinin temelindeki mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, sigaranın vazokonstrüksiyon ve yara revaskülarizasyonu, O<sub>2</sub> iletimi, kollajen ve kollajenaz yapımı ile yara iyileşmesi üzerine etkilerinin periodonsiyumu da etkilediği belirlenmiştir. Ayrıca sigara kullanımının, kemotaksis ve fagositozu içeren PMNL fonksiyonlarını, oksidatif patlama ile <sup>1</sup>O<sub>2</sub> ve

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapımını etkileyerek konak cevabını zayıflattığı bilinmektedir (136, 137).

### **2-3.2 Tanı**

Periodontal tanı öncelikle hastalığın var olup olmadığını, daha sonra tipini, sınırlarını, dağılımını ve şiddetini, son olarak da altta yatan patolojik süreçleri ve nedenini anlamaya yönelik olmalıdır. Vakanın hikayesinin, klinik bulgu ve belirtilerin, çeşitli klinik testlerin (mobilité değerlendirilmesi, radyografik analiz, kan testleri, biyopsi, vb.) bütün olarak analiziyle periodontal tanı konur.

Periodontal enfeksiyonların etyoloji ve patogenezinin çözümlenmesindeki gelişmelere rağmen, bu hastalıkların tanısı ve sınıflandırılması hemen hemen tamamen geleneksel klinik değerlendirmelere dayanır (Tablo 14). Diş hekimi; klinik enflamasyon bulgularının (sondlamada kanama gibi) varlığını veya yokluğunu, sondlama derinliklerini, klinik ataçman ve kemik kayıplarının sınırlarını ve tarzını, hastanın tıbbi ve dental hikayesini, ayrıca ağrı, ülserasyon, gözlenen plak ve diştaşı miktarı gibi çeşitli bulgu ve belirtileri değerlendirerek tanı koyar (119, 138).

Plağa bağlı olan periodontal hastalıklar, spesifik oral bakterilerle ilişkili enfeksiyonlardır. Bu hastalıklara olan duyarlılık oldukça değişkendir ve periodontal patojenlere karşı gelişen konak cevabına dayanır. Plağa bağlı enflamatuvar periodontal hastalıklara bakteriler neden olur, ancak bu hastalıkların ilerleyişi ve klinik karakteristikleri,

enfeksiyona olan duyarlılığı modifiye edebilen hem kazanılmış hem de genetik faktörlerden etkilenir.

Genetik duyarlılığa yönelik, klinik pratiğinde kullanılacak testler geliştirilmektedir, ancak henüz rutin kullanımları olmadığı gibi, tanı koydurucu olmaktan çok risk değerlendirmesi anlamında faydalı olmaları ön plandadır.

Genetik duyarlılık testi gibi henüz klinik pratiğinde yerini almamış ancak teşhis, tedavi ve takipte değerli olabilecek DOS komponentlerinin veya subgingival mikrofloranın değerlendirilmesi gibi yöntemler de bulunmaktadır. Kullanılan veya araştırılan bu yardımcı diagnostik testler; sorumlu patojenlerle ilgili maddelerin, konak kaynaklı enzimlerin, doku yıkım ürünlerinin ve enflamatuvar mediyatörlerin varlığını belirlemek için kullanılabilir (10, 138, 139) (Tablo 15).

Tablo 14. Periodontal tanıya yönelik geleneksel yöntemler

---

## **Genel Değerlendirme**

Hastanın yaşı, cinsiyeti, mental ve emosyonel durumu, yaklaşımı

## **Tıbbi Hikaye**

Tanı almış, tetkik edilen ve/veya mesleki hastalıklar, hastanede yatış hikayesi, medikasyon, anormal kanamaya yatkınlık, ilaç/allerji/materyal duyarlılığı, ailevi tıbbi hikaye

## **Dental Hikaye**

Esas şikayeti, diş hekimine gitme sıklığı, oral hijyen alışkanlıkları, dental ve periodontal tedavi hikayesi, dişeti kanaması, kötü ağız kokusu, dişetlerinde çekilme, dişlerde sallanma, soğuk/sıcak hassasiyeti, çiğnemede hassasiyet ve ağrı, diş sıkma veya diş gıcırdatma gibi zararlı alışkanlıkların varlığı

---



## **Ağız İçi Radyografik Değerlendirme**

### **Teşhis Modeli**

## **Klinik Fotoğraflama**

### **Ağız Dışı ve Ağız İçi Muayene**

Oral kavite, lenf nodları, çene eklem ve kasları, ağız açıklığı ve hareketleri, dişler, dişetleri, oklüzyonu

## **Periodontal Tanıya Yönelik Değerlendirme ve Kayıt**

Plak, diştaşı, sondlamada kanama ve cep varlığı, enflamasyonun yaygınlığı ve şiddeti, mukogingival yapının ve alveolar kretin durumu

Tablo 15. Periodontal tanıya yönelik yardımcı yöntemler

## **Sorumlu Periodontopatojenlere Yönelik Analiz**

DNA analizi, antijenik profillerin ve enzimatik aktivitesi

## **DOS Analizi**

Konak kaynaklı enzim, doku yıkım ürünü ve enflamatuvar mediyatörler

## **Genetik Duyarlılık Analizi**

IL-1 gen kümesi için genetik polimorfizm testi

### **2-3.3 Patogenez**

Dişeti dokusu sürekli olarak mekanik ve bakteriyel saldırı altındadır. Salya, epitelyal yüzey ve enflamatuvar cevabın erken aşamaları bu saldırılara karşı direnç sağlar. Periodontal hastalık

gelişimine dair önemli ipuçları veren DOS, içeriği ve etkinliği ile bu direncin ana bileşenlerindedir (10, 138).

Yaklaşık 70 farklı komponenti olan, aktif ve inaktif yıkım bölgelerinin tespitinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli bir diagnostik ve prognostik belirleyici olarak düşünülen DOS'nın içeriği 4 gruba bölünebilir:

1. Konak kaynaklı enzimler ve inhibitörleri: Aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, asit fosfataz, elastaz, elastaz inhibitörleri, katepsinler, tripsin benzeri enzimler, kollajenazlar, jelatinazlar ve bunların doku inhibitörleri ile MPOlar.

2. Enflamatuvar mediyatörler ve konak cevabının düzenleyicileri: Sitokinler, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), lökotrien B<sub>4</sub>, akut faz proteinleri, otoantikorlar ve antibakteriyel antikorlar.

3. Doku yıkım ürünleri: Glikozaminoglikanlar (hyaluronik asit, kondroidin-4-sülfat, kondroidin-6-sülfat, dermatan sülfat), hidroksiprolin, fibronektin fragmanları ile bağ doku ve kemik proteinleri (osteonektin, osteokalsin, tip I kollajen peptidleri, osteopontin).

4. Elektrolit ve iyonlar: Sodyum (Na<sup>+1</sup>), potasyum (K<sup>+2</sup>), kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>).

DOS toplama işlemi için birkaç farklı yöntem önerilmiştir. Dişeti oluşu yıkama yönteminde, DOS'nın hücresel bileşenlerinin tip ve sayıları belirlenir. Fakat bu uygulamada, hacimle ilgili değerlendirmelerde sapmalar olabileceği bildirilmiştir. Diğer bir yöntemde, cep içerisine yerleştirilen mikropipetler yardımıyla DOS toplanabilmektedir. Dişeti oluşunda irritasyona sebep olması ve çalışma süresinin uzunluğu nedeniyle bu yöntem tercih edilmemektedir. Klinik

uygulamalarda en çok tercih edilen yöntem ise standart kağıt şeritlerin kullanımınıdır (10, 140).

DOS analizi, sistemik hastalıkların veya durumların, periodontal hastalığın ilerleyişini ne şekilde etkileyebileceğini değerlendirmek ve aynı zamanda periodontal hastalığın da sistemik durumların seyri üzerine olası etkilerini incelemek amacıyla kullanılabilir. Sağlıklı bireylerle periodontal hastalığı olan bireyler arasında, hücrel ve humoral immüniteye dair parametreler DOS esaslı yapılan karşılaştırmalarda özellikle IL-1 ve PGE<sub>2</sub> gibi pro-enflamatuvar ve interferon- $\alpha$  gibi anti-enflamatuvar sitokin profilleri bakımından bazı farklılıklar olduğu saptanmıştır (140, 141).

DOS içeriğindeki konağa ait doku yıkım ürünlerinin, hastalık aktivitesini işaret eden en önemli potansiyel belirleyici olduğu düşünülmektedir. DOS'nun kondroitin-4-sülfat içeriğinin sondlama derinliği ve ataçman kaybıyla önemli korelasyon sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca periodontal doku yıkımıyla beraber PGE<sub>2</sub>, pridinolin çapraz bağları ve bazı glikozaminoglikanların DOS konsantrasyonlarının arttığı da gösterilmiştir (6, 142).

DOS enflamatuvar bir eksudadır. DOS miktarı, enflamasyon varlığında ve hatta enflamasyonun şiddetiyle pozitif korelasyon gösteren şekilde artmaktadır. Ayrıca sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama, gingival masaj gibi mekanik uyarılar, ovulasyon, oral kontraseptiflerin kullanımı ve sigara DOS miktarında artışa neden olmaktadır. Bunların dışında periodontal tedavi ve sirkadyan ritm de DOS miktarını etkilemektedir.

Epitelyal bariyer, bağlantı ve sulkuler epitelin geçirgenliği ve DOS aktivitesinin yanısıra, klinik olarak sağlıklı dişeti sulkusunda dahi az miktarda olsa da bulunan lökositler (ağırlıklı olarak PMNL) plağın

gingival sulkusa uzanmasına karşı esas koruyucu mekanizmayı oluştururlar (10).

Fizyolojik olarak dentogingival alandaki lökosit aktivitesine, tüm oral kaviteye yönelik olarak salya da katılır. Zengin içeriği sayesinde salya; lubrikatif, fiziksel koruyucu, temizleyici, asit/baz dengesi açısından tamponlayıcı, mineral katkısı ile diş bütünlüğünü koruyucu, immünoglobulin A gibi yapılarıyla antibakteriyel etkinlik gösterir (120).

Gingival sulkusta yer alan oral mikroorganizmalar ve ürünleri, periodontal dokularda kolonize olarak enflamatuvar cevabı başlatırlar. Periodontal hastalıkta asıl etyolojik ajanın, subgingival mikrobiyal dental plak içindeki gram (-) anaerobik veya fakültatif bakterilerdir ancak, periodontal doku yıkımına esasen mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan aşırı konak cevabı neden olmaktadır.

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

Periodontal hastalık patogenezi, Page ve Schroeder tarafından histopatolojik olarak 4 aşamada incelenmiştir (143):

1. Başlangıç Lezyonu: Akut enflamatuvar bir cevap olarak nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Plak birikimini takiben 2- 4 gün içinde oluşur. Gingival enflamasyonla ilişkili ilk değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akışında artıştır. Birleşim epiteli ve gingival sulkusa PMNL göçü gözlenir. Perivasküler bağ dokusunda kollajenin bir kısmı kaybolur. Bu alanlarda serum proteinleri ve iltihabi hücreler artmıştır. İzlenen değişiklikler temelde bakteriyel içeriğe bağlı olarak nötrofillerin

kemotaktik çekimi ve bakteriyel ürünlerin doğrudan vazodilatör etki göstermesinin yanısıra, kompleman ve kinin sistemleriyle araziidonik asit metabolizması gibi konak sistemlerinin aktivasyonuna bağlıdır.

2. Erken Lezyon: Plak birikiminin 4- 7. günü civarında gelişir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, rete pegler arası kapiller artış ve buna bağlı eritem, sondlamada kanama gözlenebilir. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. Bu lenfositlerin yaklaşık %75'ini T hücreleri oluşturur. Lenfositlerin dışında nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri de görülebilir. Kollajen yıkım miktarı artarak, hücresel infiltrasyon alanında kollajen yıkımı %70'e ulaşır. Fibroblastlarda sitotoksik değişiklikler ve kollajen üretim kapasitesinde düşüş gözlenir. Birleşim epitelinde rete peg formasyonu izlenmeye başlar.

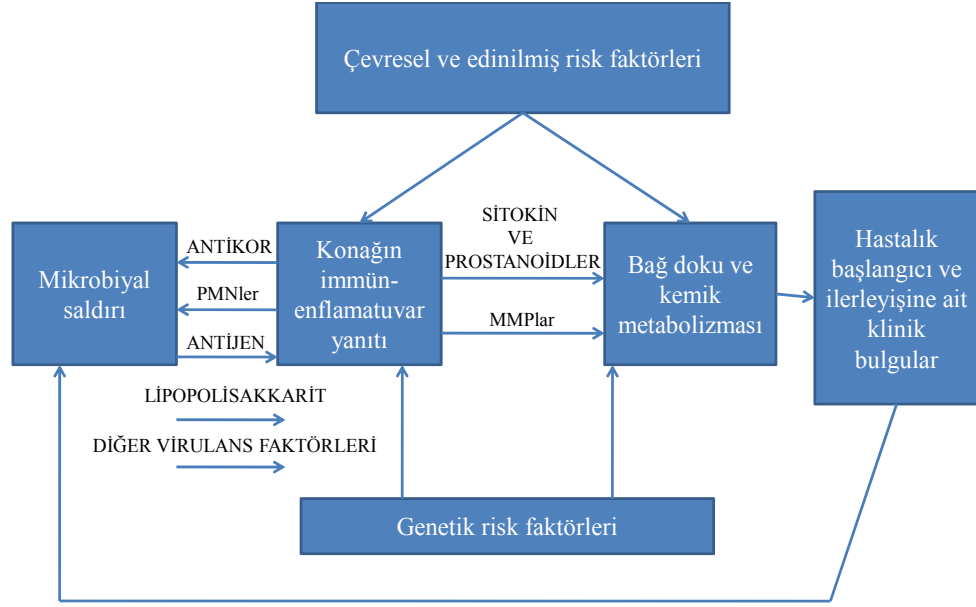
3. Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminin 14. gününden sonra gözlenir. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu, yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliğidir. Erken lezyonda görülen bağ dokusu kaybı devam etmektedir. Birleşim epiteli proliferer olur, apikale ve laterale doğru hareket eder. Kemik kaybı gözlenmez ancak kollajenaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak kollajen yıkımı devam etmektedir. Klinik görüntü orta veya şiddetli düzeyde enflame gingiva şeklindedir. Bu aşamaya kadar oluşan değişiklikler, gingivitis ve periodontitisin patogenezindeki ortak süreci oluşturur.

4. İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesiyle karakterize, 'periodontal yıkım fazı' olarak da adlandırılan safhadır. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu yoğun

olarak devam eder. Periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde ülserasyonlar, periodontal ligament ve alveolar kemik kaybının gözlemlendiği bu aşama periodontitis olarak adlandırılır (120, 142).

Gingivitis lezyonlarının periodontitise hangi mekanizmalarla ve nasıl ilerlediği net bilinmemektedir ancak periodontitisin, gingivitisin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu gösteren herhangi bir bulgu yoktur.

Periodontitis, gingivitisten klinik olarak bağ doku ataçman kaybı ve eşlik eden gingival enflamasyonla kolaylıkla ayrılır. Periodontal ligamentin ve semente olan ataçmanında bozulma ve kayıpla beraber alveolar kemikte yıkım izlenir. Ataçman kaybıyla birlikte, epitelyal ataçman kök yüzeyi boyunca apikale doğru migrasyon gösterir ve kemik rezorpsiyonu oluşur. Histopatolojik olarak periodontitis lezyonu, plazma hücrelerinin baskınlığındaki ve yumuşak bağ doku komponentlerinin kaybı görülen gingivitisin yerleşmiş lezyonuna benzer ve ek olarak kemik rezorpsiyonu gösterir. Bakterilerin konak üzerindeki direk ve dolaylı etkileri, periodontitisi predispoze eden genetik faktörler ve/veya sigara gibi çevresel faktörler, periodontitise ilerleyişte belirleyici rol oynarlar (Şekil 9) (6, 120, 144).



Şekil 9. Periodontitis modeli

Bakteriler ve antijenler konakta, patojenik organizmaların yok edilmesini sağlayan bir immün-enflamatuvar yanıtı neden olur. Ancak bu cevap, pro-enflamatuvar sitokin ve mediyatörler aracılığıyla doku yıkımıyla sonuçlanabilir. Belli proteazların üretimi, doku yıkımını hızlandırır. Bu immün-enflamatuvar yanıtındaki bireyler arası farklılıklar, cevabın koruyucu/yıkıcı doğasında değişikliklere neden olur. Bu değişkenlik, DM gibi hastalık ilerleyişi riskini etkileyebilecek genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir (145).

Periodontal patogenezi çözümlenmeye yönelik yakın dönemdeki gelişmeler; periodontitisin ağırlıklı olarak az sayıdaki gram (-) anaerob mikroorganizmalarla ilişkili olduğunu, hastalığın başlaması ve ilerlemesi için konak yatkınlığının bulunması gerektiğini ortaya koymuştur. Bu noktadan hareketle, konağın periodontitise olan duyarlılığını arttırabilecek birçok sistemik hastalığın periodonsiyuma etkisi gösterilmiştir. Ayrıca, periodontal enfeksiyonun belli sistemik

hastalıklar için riski arttırdığı veya sistemik durumların doğal seyrini değiştirebildiği ifade edilmiştir (120, 145).

Son yıllarda yapılan kesitsel, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarda periodontitisin; kardiyovasküler hastalıklar (KVH; ateroskleroz, kalp krizi, felç), hamilelik komplikasyonları (spontan erken doğum, düşük doğum ağırlığı), kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi respiratuvar patolojiler ve DM gibi endokrinopatiler gibi pek çok sistemik durumla ve hastalıkla ilişkili, artmış morbidite ve mortalite için potansiyel risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Tablo 16) (145-150).

Tablo 16. Periodontal enfeksiyondan etkilendiği düşünülen sistemik durumlar ve patolojiler

---

**Kardiyovasküler/Serebrovasküler Sistem**

Ateroskleroz

Koroner kalp hastalığı

Myokardiyal enfarktüs

Felç

**Endokrin/Metabolik Sistem**

Osteoporöz

DIABETES MELLİTUS

**Üreme Sistemi**

Erken doğum

Düşük doğum ağırlığı

**Respiratuvar Sistem**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Akut bakteriyel pnömoni



Periodontal dokular, bakteri ve ürünlerine karşı immün-enflamatuvar yanıt oluştururken, bu ajanlara karşı sistemik olarak majör vasküler bir cevap gelişir. Bu konak cevabı, etkileşim mekanizmalarının açıklanmasının temelini oluşturur (120).

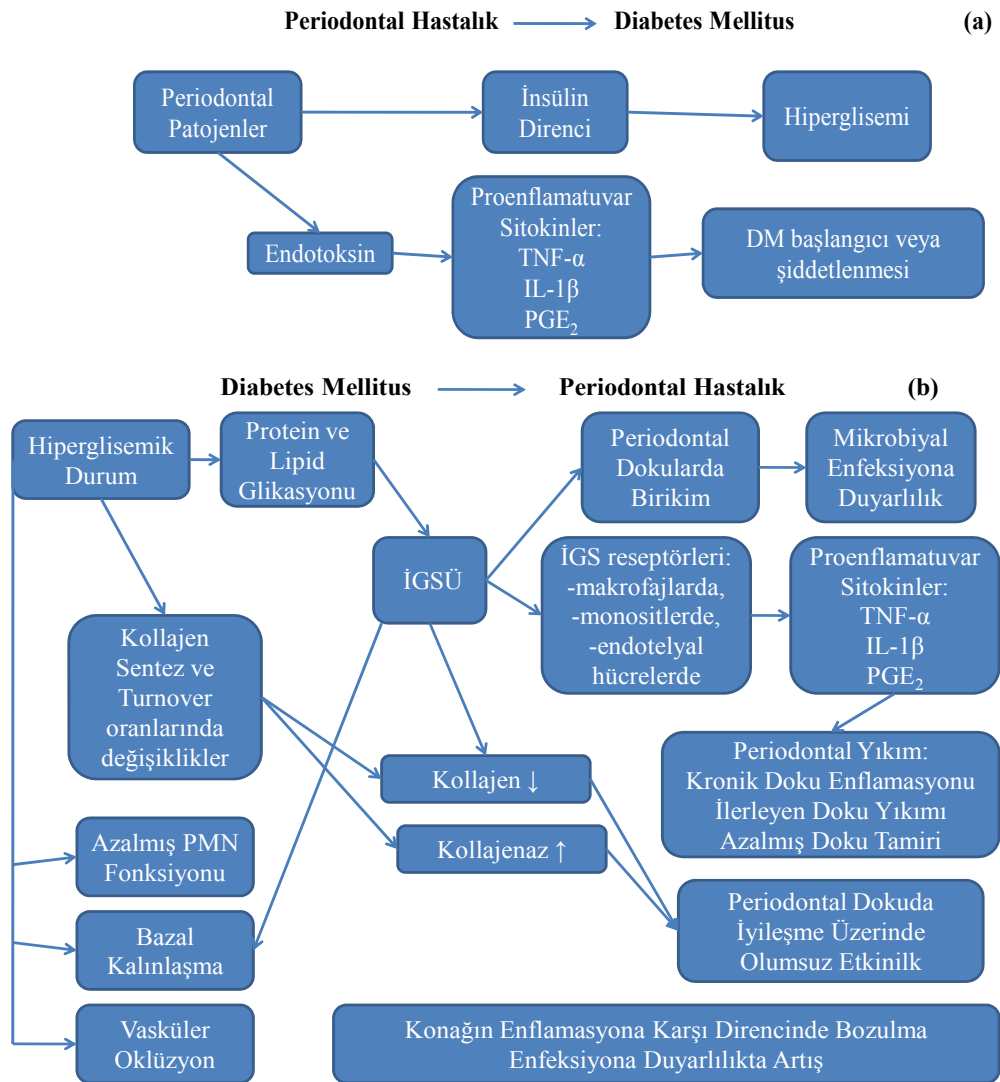
Periodontal hastalıkta bakteriler; bakteriyel endotoksinler, kemotaktik peptitler ve organik asitler gibi ürünler salgılar. Enflamasyon, epitelyal cep tabanında ülserasyonlara ve bu bileşiklerin gingival dokulara geçişine neden olur (135). Böylece konak cevabı daha fazla stimüle olur; matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin aktivasyonu ve IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, PGE<sub>2</sub> gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Bu olaylar zinciri, sonuçta periodontal dokuların yıkımına neden olur (151, 152).

Tedavi edilmemiş şiddetli periodontal hastalıkta, ülsere cep epitelinin toplam yüzey alanının 8-20 cm<sup>2</sup> civarında olduğu tahmin edilmektedir ki bu yüzölçümü, yaklaşık olarak erişkin bir insanın avuç içi kadardır. Dolayısıyla, bakteriyel ürünler ve cevaben artan enflamatuvar mediyatörler için sistemik dolaşıma ulaşma potansiyeli yüksektir (1, 147). Bakteriyemi ve endotoksemi dental prosedürlerle olduğu gibi çiğneme ve diş fırçalama gibi normal günlük aktivitelerle de indüklenebilir. Bir çalışmada; çiğneme, periodontitisli bireylerde % 40 oranında, periodontal yönden sağlıklı bireylerde ise % 12 oranında sistemik endotoksemiye neden olurken, periodontitisli bireylerde kan akışındaki endotoksin konsantrasyonu beş kat daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, günlük aktivitelerde periodontitisin, bakteriyel ürünlerin sistemik olarak dağılmasına neden olabileceğini açıkça ortaya koymaktadır (1, 147, 153).

Periodontitisli bireylerde, özellikle periodontal yıkımın şiddetli olduğu ve birçok dişi etkilediği durumlarda enflamasyona ait serumdaki

belirleyicilerin ve mediyatörlerin düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Ek olarak, periodontal terapiyi takiben; IL-6, TNF- $\alpha$  ve CRP gibi serum enflamatuvar belirleyicilerinin seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Periodontitis aynı zamanda endotelial disfonksiyonla ve ICAM-1, VCAM-1, E-selektin moleküllerinin artmış serum düzeyleriyle de ilişkilendirilmiş, periodontal terapiyi takiben endotelial fonksiyonda iyileşme ve bu hücre adezyon molekül seviyelerinde düşüş belirlenmiştir. Periodontitisin protrombotik bir durumu da indüklediği, serumdaki von Willebrand faktörü ve PAI-1 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla; periodontal enflamasyon varlığının, oral kavitenin çok ötesine uzanan etkileri olduğu açıktır. Bu gerçeği vurgulayan yakın dönem bir çalışmada; kalan tüm dişlerine çekim endikasyonu konan şiddetli periodontitisli 67 birey değerlendirilmiş, çekimleri takiben 12. haftada serum CRP, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerinin tamamı anlamlı düzeylerde düşüş göstermiştir. Benzer şekilde toplam beyaz küre sayısı, nötrofil ve lenfosit sayılarında tedavi sonrası anlamlı düzeylerde düşüş kaydedilmiştir. Diş çekimi periodontal cebin eliminasyonuna, dolayısıyla konağa lokal ve sistemik düzeyde enflamatuvar cevap yükü getiren ekolojik yapının ortadan kalkmasına neden olur. Periodontitisli bireylerde tüm dişlerin çekimi söz konusu değildir ancak, bu çalışma ve temelde periodontal ceplerin eliminasyonu ile sağlıklı periodontal yapının yeniden oluşturulmasını hedefleyen periodontal terapilerin sonuçlarını değerlendiren diğer çalışmalar; periodontitisin konakta lokal ve sistemik immün-enflamatuvar yanıtı uyardığını, periodontal enflamasyonun azaltılmasının konakta sistemik olarak önemli düzeyde pozitif etkileri olduğunu göstermektedir (147, 154, 155).

Sistemik hastalığa bağlı olarak konak cevabının modülasyonu ve periodontal hastalığa olan duyarlılığın artışı, diğer yünden lokal periodontal hastalığın tetiklediği sistemik enflamatuvar reaksiyon durumu, sistemik hastalıkla periodontal hastalık arasında iki yönlü bir ilişki varlığına işaret etmektedir. Bu anlamda yakın dönem çalışmalarda en tutarlı bulgular, DM ile periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiye aittir (Şekil 10 (a) ve (b)) (104, 147).



Şekil 10a ve 10b. DM ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişki

**a) Periodontal hastalıkların DMA etkileri:** Periodontal hastalıkların varlığı, DMtaki metabolik durum üzerinde doğrudan etkilidir. Periodontitisli ve DMlu bireylerde zaman içinde metabolik kontrolün kötüleşmesi olasılığı, periodontitisi olmayan DMlu bireylere göre 6 kat daha fazladır. Periodontitis varlığı aynı zamanda DM komplikasyonlarının gelişimi için riski artırır. 1-11 yıllık takip sürecine sahip bir çalışmada; periodontitisli ve DMlu bireylerde bir veya daha fazla majör kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferel vasküler komplikasyon görülme oranı %82 iken, periodontitisi olmayan DMlu bireylerde bu oran %21 olarak saptanmıştır (8).

Klinik uygulamaları değerlendiren çalışmalar, DMlu bireylerde periodontal terapinin anlamlı düzeylerde metabolik kazanım sağladığını göstermiştir. Şiddetli periodontitisli ve DMlu bireylerde kök yüzeyi düzleştirmesiyle kombine doksisisiklin terapisinin, metabolik kontrolde iyileşme sağladığı ve medikal takip rejimiyle ilgili hiçbir değişiklik yapılmaksızın 2-3 ay içerisinde HbA1c düzeylerinde yaklaşık %10 iyileşmeye katkıda bulunduğu kaydedilmiştir. Kombine antibiyotik kullanımı olmaksızın, sadece temel periodontal terapiyle de metabolik kontrolün iyileştiğini gösteren çalışmalar da vardır, ancak zıt yönde görüş belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışma popülasyonlarındaki heterojenite, yetersiz örneklem boyutu ve sigara, vücut kitle indeksi (BMI) ve medikasyonların şaşırtıcı etkileri, bu tip sonuç farklılıklarının temel nedenleri olabilir (104, 147).

Periodontal hastalıkların metabolik kontrolü hangi mekanizmalarla etkilediğiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Enflamatuvar periodontal hastalıkların sistemik etkileri olduğu net olarak bilinmektedir. Periodontitisli bireylerde TNF- $\alpha$ , IL-6, fibrinojen ve CRP gibi enflamatuvar ve trombotik mediyatörlerin yükselmiş olması, özellikle

insülin direncini yükselterek metabolik kontrol üzerinde ciddi bir etkinlik sağlıyor olabilir. Bu mediyatörler obezite, insülin direnci, hiperglisemi ve DM varlığında belirgin düzeyde artarlar. Tip 2 DMlu ve kronik periodontitisli bireylerde periodontal hastalıktan kaynaklanan serum enflamatuvar mediyatörlerindeki artış, var olan insülin direncini artırarak metabolik kontrolü kötüleştirebilmektedir (11, 156).

**b) DMun periodontal sağlığa etkileri:** DMun gingivitis ve periodontitis için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve metabolik kontrol düzeyinin bu ilişkide önemli bir belirleyici olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Kötü metabolik kontrolü olan DMlu bireylerde, metabolik kontrolü iyi olan DMlu bireylere göre, zaman içinde periodontal yıkımın daha hızlı ilerlemesi ve daha şiddetli olması anlamında risk daha yüksektir (8).

DM komplikasyonlarının esas sorumlusu, uzun süreli hiperglisemik durumdur (110). Periodontitis, DMun altıncı majör komplikasyonudur. DMun klasik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına neden olan mekanizmalar, periodonsiyuma olan etkileri anlamında da geçerlidir (147).

DM komplikasyonlarının temelindeki mekanizma, kimyasal olarak geri dönüşümsüz olan İGSÜ'dür. İGSÜ, hiperglisemik şartlarda protein veya lipitlere heksozların eklenmesiyle, yani non-enzimatik glikasyonla oluşur. İGSÜ, kritik hedef hücre yüzeylerinde İGSÜ reseptörlerine bağlandığında pro-enflamatuvar bir durum oluşur. Bu durumdan, ekspresyonlarında belirgin artış izlenen IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> gibi pro-enflamatuvar sitokinler sorumludur. İGSÜ akümülyasyonu; kalınlaşmış endotelial bazal membrandan kaynaklanan vasküler oklüzyona bağlı olarak nötrofil migrasyonunu ve fagositik aktivitesini bozar,

enfeksiyona bağlı olarak sitokinler ekspresyonunda artışı tetikler. Pro-enflamatuvar sitokin konsantrasyonunu yükselmesi ile bağ doku yıkımı gelişir (7, 110).

Periodonsiyum zengin vaskülarizasyona sahip bir organdır ve birçok yönden retina ve glomerulusa benzerdir. Dolayısıyla, İGSÜ akümüasyonu ve bu ürünlerin hücre-matriks, matriks-matriks etkileşimlerine etkisi, dokuda artmış oksidatif stres, bozulmuş endotelyal hücre fonksiyonu, artmış MMP aktivitesi ve buna benzer klasik DM komplikasyonlarının doku üzerindeki etkileri aynı şekilde periodonsiyumda da izlenir (147).

Özetle, periodontal sağlığın idamesinde de temel olan immün-enflamatuvar yanıt, DMlu bireylerde nütrofil, monosit ve makrofajlardaki fonksiyonel kayıplara bağlı olarak bozulmuştur. Bu bireylerde bakteriyel antijenlere karşı aşırı cevap veren (hiperresponsif) bir monosit/makrofaj hattı söz konusudur. Bu hiper-enflamatuvar monosit/makrofaj cevabı lokal pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır, doku yıkımını şiddetlendirir (8).

Periodontal hastalıkta, lokal ve sistemik etkenlere bağlı olarak konak savunmasında hasar oluşması ve buna bağlı olarak enflame dokularda yıkım meydana gelmesi sürecinde, moleküler düzeyde ROTnin önemli etkinliği olduğu düşünölmektedir. Sonuçta sistemik etkenlerce de modifiye edilebilen bir oksidatif denge bozukluğunun periodontal hastalık patogenezinde ve sistemik hastalıklarla olan etkileşim mekanizmalarında yer aldığı öngörölebilir (157, 158).

### 2-3.4 Kronik Periodontitis ve Oksidatif Stres

Kronik periodontitiste doku yıkımını ağırlıklı olarak spesifik bir grup bakteri ve ürünlerine karşı gelişen anormal plak cevabı yönlendirir. Bu tip konak cevabı; aşırı proteolitik enzim ve ROT üretimiyle ilişkili yüksek düzeyde enflamasyonla karakterizedir (158).

ROTnin periodontal hastalıktaki rolü değerlendirildiğinde; kollajende oluşan oksidasyona bağlı değişikliklerin dokular içerisine nötrofil migrasyonunun gecikmesine neden olduğu ve dokuların ROT üretme potansiyelini arttırdığı, bu iki faktörün periodontal hastalık patogenezinde ön plana çıktığı düşünülmektedir. ROTnin periodontal hastalıktaki üretim mekanizması; bakterilerin öldürülmesi ve sindirilmelerine yardımcı, bakteriyel fagositoz ile proteolitik enzimlerin ve immün düzenleyici bileşiklerin sekresyonu gibi olayların birleşimi olarak tanımlanan ‘respiratuvar patlama’ olayına dayanır. Bu işlem sırasında non-mitokondriyal oksidatif metabolizmada bir artış olur ve sonucunda lökositlerin NAD(P)H-oksidad kompleksini yoluyla  $O_2^-$  ve diğer ROT açığa çıkar. Ayrıca nötrofillerin aktivasyonu ve fagositozu sırasında fagozom içine salınan MPO enzimi de ROTnin oluşmasında önemlidir (159, 160). Gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireylerde, opsonize edilmiş çeşitli oral bakterilerin, MPO salımını stimüle ettiği ve bu bireylerin hastalıklı bölgelerinden elde edilen DOS örneklerinde, MPO seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Hastalıklı bölgelerde yüksek seviyelerde MPO'nun varlığı, dokulardaki nötrofil infiltrasyonunun potansiyel bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bu enzimin varlığı, HOCl ve diğer radikallerin

lokal olarak üretiminin olduğuna ve oksidatif yükün ve doku hasarının arttığına işaret etmektedir (158, 159, 161).

Oksidatif stresin, kronik periodontitis patolojisinde önemli bir yer aldığına dair kanıtlar artmaktadır. Birçok çalışmada, periodontitisli bireylerde sağlıklılara göre ROTnin indüklediği doku hasarı tespit edilmiştir. Bu oksidatif denge bozukluğuyla ilişkili olarak; antioksidan enzim aktivitesinin enflame periodontal dokularda ve DOSnda artış gösterdiği, cep derinliği artışıyla ise zıt korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (157, 162). Ayrıca, gerek bireysel gerek total kapasite bağlamında ekstraselüler antioksidan moleküllerin ciddi düzeylerde azaldığı gözlenmiştir. Doku hasarı doğrudan oksidatif strese, dolaylı olarak da NF-κB gibi redoksa duyarlı gen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve pro-enflamatuvar sitokin/kemokin üretimine bağlı olarak gelişir. Sonuç olarak periodontal enflamasyon, periferel vasküler yapıda tetkik edilebilir düzeyde bir enflamatuvar cevap durumuna yol açmaktadır (158, 160).

Periodontal hastalık sürecinde bağ dokunun patolojik yıkımında ROTnin etkinliği, konağın bakteriyel invazyona cevabının temeli olan nötrofil infiltrasyonuna dayanır. Periodontal dokuda  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve  $\text{O}_2^-$  radikallerinin oluşumu, nötrofil ve makrofajların aktivasyonundan kaynak alır.  $\text{O}_2^-$  radikalinin, osteoklastik aktivite ve kemik rezorbsiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.  $\cdot\text{OH}$  radikali ise; vazodilatasyon, NF-κB esaslı sinyal ileti yolları aracılığıyla IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, β-interferon gibi pro-enflamatuvar sitokin salımı ve kemik rezorbsiyonu gibi birçok süreçle ilişkili olan LPOna neden olur. ROT, membran ve lipoproteinlerdeki PUFA ile etkileşime girdiğinde, LPO süreci başlar. Gelişen LPO zincirinde; yağ asitleri, lipit peroksitlerinin primer ürünlerine ve sekonder metabolitlere dönüştürülür. Lipit



peroksitlerin kontrolsüz üretimi, hücre bütünlüğüne ciddi hasar verebilecek düzeyde oksidatif stresle sonuçlanır (163, 164).

Kronik periodontitis hastalarında DOS ve salyada LPO düzeylerini belirlemeye yönelik bir çalışmada; GSH konsantrasyon düzeylerinin sağlıklılara göre daha düşük, LPO konsantrasyon düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. LPO seviyelerindeki artışın, periodontitisli bireylerdeki enflamasyonda ve periodontal yıkımda rol oynuyor olabileceği öne sürülmüştür (165).

Kronik periodontitisli bireylerde serum, salya ve DOSnda LPO seviyelerini ve total oksidan durumu değerlendiren bir çalışmada; salya ve DOSdaki MDA seviyeleri ile serum, salya ve DOS total oksidan düzeyleri kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. LPO ve total oksidan düzeylerindeki artışın, periodontitis patolojisinde önemli bir rol oynadığı ve klinik periodontal durumla yakından ilişkili olduğu öngörülmüştür (163).

Kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireyler arasında lokal ve sistemik antioksidan kapasiteyi belirlemeye yönelik bir diğer çalışmada, DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının kronik periodontitisli bireylerde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, bu durumun periodontal bakterilere karşı gelişen konak cevabının indüklediği düşük düzeyli sistemik enflamasyona bağlı olabileceği ya da periodontitis hastalarında doğal bir özellik/durum olabileceği öne sürülmüştür (166). Periodontitis varlığında serum antioksidan düzeylerini değerlendiren bir çalışmada ise; hastalığın şiddetindeki artışla serumdaki C vitamini, bilirübin ve total antioksidan kapasite düzeyleri arasında zıt korelasyon belirlenmiştir. Serumdaki antioksidan konsantrasyonlarındaki artışın, periodontitis riskini göreceli olarak azalttığı öne sürülmüştür (157).

Yaşlanma süreci ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde, oksidatif hasar sonucu oluşan mitokondriyal DNA mutasyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Periodontitisli bireylerin örneklerinde de mitokondriyal DNA mutasyonlarına rastlanmıştır (167).

Genel bir bakışla, periodontitis hastalarında ROT aktivitesine bağlı olarak NF-κB aktivasyonu yoluyla sitokin stimülasyonu; IL-1, IL-6, TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ve LPO yoluyla PGE<sub>2</sub> üretimi ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> salımı gibi mekanizmalar aracılığıyla doku harabiyeti geliştiği, antioksidanların oksidatif dengeyi koruyacak düzeyin altına düşükleri ifade edilebilir. Periodontal hastalık varlığının sistemik düzeyde enflamatuvar bir duruma neden olmasında ROT aktivitesi önemli rol oynuyor olabilir (158).

#### **2.4 Kronik Periodontitis, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres**

DM ciddi komplikasyonları olan multisistemik bir hastalıktır ve DMlu hastalarda, mikroanjiyopatik ve nöropatik komplikasyonlara bağlı olarak oral kavitede ciddi problemler oluşabilir. Gingivitis, periodontitis, kandidiyazis, glossitis, oral ülserasyonlar, tat duyusu kaybı, diş çürükleri, yara iyileşmesinde gecikmeler ve fırsatçı enfeksiyonlar bu problemlerin önde gelenleridir (168).

DMta oral ve sistemik semptomlar açısından hastanın yaşı, hastalığın süresi ve metabolik kontrol düzeyi önemli faktörlerdir. DMlu hastalarda diyetin düzenlenmesi esas olduğundan, oral sağlık ciddi önem taşır (169).

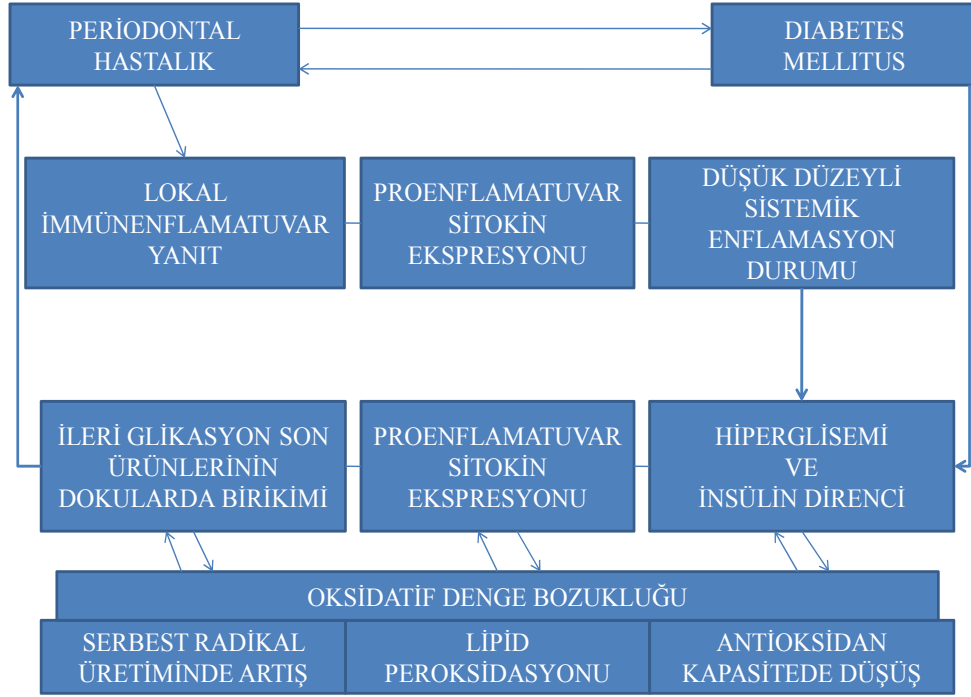
DM başlangıcı, ilerleyişi ve komplikasyonlarının gelişmesinde hiperglisemik durum esas rol oynar. Hiperglisemiye bağlı olarak protein ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler, konağın enfeksiyonlara duyarlı duruma gelmesine yol açar. Bu bakteriyel enfeksiyonlardan biri de, DMun altıncı majör komplikasyonu olarak kabul edilen periodontitistir (168).

Patogenez, genetik duyarlılık ve immünolojik mekanizma açısından benzerlik gösteren DM ve periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. DM varlığı, enflamatuvar periodontal hastalık için riski ve şiddeti arttırırken, periodontal hastalık varlığı da glisemik kontrolü zorlaştırır (147).

DM varlığı konağın immün-enflamatuvar yanıtında değişikliklere neden olur. DMlu bireyde aynı zamanda periodontal hastalık varlığında bu değişiklikler klinik ataçman ve kemik doku kaybına yol açar, periodontal dokulardaki yara iyileşmesini geciktirir; DOS içeriğinde, hacminde ve kollajen metabolizmasında değişikliklere yol açar (10). Periodontal hastalığa sahip DM hastalarıyla, sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalar arasında subgingival mikroflorayı karşılaştıran çalışmalar, floralar arası çok az farklılık olduğunu ortaya koymuştur. DM ile periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişkide temel noktalar; DMun neden olduğu enflamatuvar etkenlere karşı konak cevabında meydana gelen değişiklikler ve periodontal hastalığın neden olduğu düşük düzeyli sistemik enflamasyon durumudur (168).

DM ve periodontal hastalığın patogenetik özdeşliği, aralarındaki ilişkinin çözümlenmesi ve klinik yararlanım anlamında üzerinde yoğunlukla çalışılan konulardan biridir. Periodontal hastalık ile DMun çift yönlü ilişkisinin fizyopatolojik yönünün çözümlenmesi için, her iki patolojik durumun doğasında var olan ve birbirlerinde tetikledikleri

mekanizmalar incelenmektedir. Hipergliseminin, enflamatuvar etkenlerin, lokal ve sistemik immün-enflamatuvar yanıtın kullandığı ve tetiklediği mekanizmaların moleküler temelinde oksidatif denge bozukluğu ön plana çıkmaktadır (Şekil 11) (8, 164).



Şekil 11. Periodontal hastalık, DM ve oksidatif stres

Bu çalışma ile oksidatif denge bozukluğunun, farklı düzeylerde metabolik kontrole sahip DM'li, kronik periodontitis hastalarında karşılaştırılması ve periodontal hastalık ile DM'nin çift yönlü ilişkisindeki öneminin araştırılması, ayrıca çift yönlü ilişkinin mekanizmasının çözümlenmesine yönelik özellikle oksidatif denge bozukluğuna dair bazı soruların cevaplanması hedeflenmiştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3-1 Çalışma Grupları

Çalışmaya, sistemik yönden sağlıklı 42 birey ve tip 2 DMlu 42 birey olmak üzere toplam 84 gönüllü birey dahil edildi.

Tip 2 DMlu bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, tip 2 DM tanısı konmuş ve başka bir majör sistemik patolojisi bulunmayan bireyler arasından seçildi. Bu hastaların orta ve ileri düzeyde diyabetik komplikasyonu olmamasına, lipit profillerinde anormal değerler bulunmamasına, lipit düşürücü, vitamin preparatı ve hormon replasmanı gibi oksidatif parametreleri etkileyen ilaç kullanmıyor olmalarına, orta veya daha üst düzeyde obez olmamalarına ( $BMI \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$ ), hemolitik anemi ve/veya hemoglobinopati gibi kan hemoglobin profilini etkileyecek bir patolojileri olmamasına dikkat edildi. Bireyler HbA1c düzeyleri dikkate alınarak metabolik kontrole göre iki gruba ayrıldı:

- 1)  $HbA1c \geq 7,5$  olan hastalar kötü metabolik kontrollü grubuna ( $DM_K$  grubu) (n=20)
- 2)  $HbA1c < 7,5$  olan hastalar iyi metabolik kontrollü grubuna ( $DM_I$  grubu) (n=22) dahil edildi.

Sistemik olarak sağlıklı grup, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar

arasından, çalışma şartlarını kabul eden kişilerden seçildi. AKŞ 110 mg/dl'nin altında olan, ailevi diyabet hikayesi olmayan, sistemik anamnezinde klasik diyabet bulguları olmayan, HDL-kolestrol (HDL-C) seviyesi 40 mg/dl'nin üzeri, LDL-kolesterol (LDL-C) seviyesi 130 mg/dl'nin ve TRİ ile total kolesterol (CHOL) düzeyleri 200 mg/dl'nin altında olan, BMI  $\leq 29.9$  kg/m<sup>2</sup> olan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Tüm gruptaki hastaların sigara içmemelerine veya en az 6 ay önce sigarayı bırakmış olmalarına, son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına ve son bir ayda antibiyotik ve anti-enflamatuvar ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

Hastaların klinik muayenesinde ve periodontal doku sağlığının teşhisinde üçüncü molarlar dışındaki dişler değerlendirildi. Periodontal değerlendirmelerde örneklem bölgesi ve tüm ağız kayıtları alındı.

Bireyler periodontal durumlarına göre iki gruba ayrıldı (170):

- 1) Sondlamada cep derinliği (CD)  $\leq 3$ mm ve klinik ataçman seviyesi (KAS)  $\leq 2$ mm olan bireyler periodontal yönden sağlıklı,
- 2) En az dört veya daha fazla bölgede CD  $\geq 5$  mm cep derinliği olan bireyler kronik periodontitis olarak değerlendirildi.

DMLu tüm bireyler kronik periodontitis tanısı aldı. Sistemik yönden sağlıklı 20 birey periodontal yönden sağlıklı (S grubu), 22 birey ise kronik periodontitis (S<sub>p</sub> grubu) tanısı aldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden, periodontal kayıtları alındıktan en az 1 gün sonra, sabah 09.00-11.00 saatleri arasında olmak üzere venöz kan örnekleri ve DOS örnekleri alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi ve onay formu imzalatıldı. Araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi:16.04.2008, Toplantı sayısı: 03/07).

### **3-2 Periodontal Değerlendirme**

#### **3-2.1 Gingival İndeks (Gİ)**

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Löe ve Silness'in tanımladığı Gİ kullanıldı (171). Gingival indekse 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 yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra aşağıdaki formüle göre hesaplama yapıldı.

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

### 3-2.2 Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Løe'nin tanımladığı Pİ kullanıldı (172).  
Bu indekse göre;

0= Dişeti bölgesinde plak olmadığını,

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

2= Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığını,

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

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

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

### 3-2.3 Dişeti Kanama İndeksi (Kİ)

Dişetinde kanama varlığı Ainamo ve Bay'in tanımladığı indeksle belirlendi (173). Bu indekse göre, periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması



durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Sonuç değer yüzde olarak hesaplandı.

$$KI = \text{Kanama olan diş sayısı} \times 100 / \text{Mevcut diş sayısı}$$

### **3-2.4 Periodontal Cep Derinliği (CD)**

Bireylerin cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile llmştr. Periodontal sond basıncı uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi.

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

### **3-2.5 Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)**

Bireylerin KAS değeri, Williams periodontal sondu ile mine-  
sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe llerek saptandı. Her dişte altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) lm yapıldıktan sonra tüm ağız için KAS değeri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$KAS = \text{KAS toplamı} / \text{Mevcut diş sayısı} \times 6$$

### 3-3 DOS Toplanması

DOS örnekleri, üst çenede birinci molarlara kadar olan bölgelerden, standart kağıt şeritler (Periopaper, Proflow Inc, New York, USA) kullanılarak, periodontitis gruplarında CD>3 mm olan; periodontal olarak sağlıklı gruplarda ise CD 0-3 mm olan ve birbirine komşu olmayan dört veya beş interproksimal alandan toplandı. Kontaminasyon riskini azaltmak ve uygulamayı kolaylaştırmak amacıyla, üst çene sağ ve sol ikinci küçük azı dişleri arasında restorasyonsuz veya derin kavite bulunmadığı uygun bölgelerden örnek alındı. Uygulama öncesi supragingival plak steril küretlerle uzaklaştırılarak, örnek bölgesi basınçlı hava ile kurutuldu ve pamuk rulolar yardımıyla tükürük izolasyonu sağlandı. Kağıt şeritler, hafif bir direnç hissedilinceye kadar periodontal cep içerisine yerleştirildi ve 30'ar sn bekletildi. Kanla kontamine olan kağıt şeritler değerlendirmeye alınmadı, örnek toplama işlemi bir başka bölgede tekrarlandı. Alınan DOS örnekleri Periotron 8000 (Oraflow Inc, Plainview, New York, USA) kullanılarak Periotron ünitesi cinsinden kaydedildi. Daha sonra kağıt şeritler Eppendorf tüplerine konularak ve tüplerin dış ortamla teması parafilmle ile kesilerek, analizin yapıldığı tarihe kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Analizin yapılacağı günde DOS örneklerinin ekstraksiyonu amacıyla % 0.5'lik serum bovine albumin (BSA) içeren Hank's Buffer solüsyonu hazırlanarak, tüplere bu solüsyondan 1000  $\mu\text{l}$  eklendi ve vortekste karıştırıldı. Daha sonra  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve elde edilen süpernatantlar ayrı Eppendorf tüplerine alındı.

### **3-4 Kan Örneklerinden Hemolizat Hazırlanması**

Hastalarda ön koldan alınan venöz kan örnekleri 2 ml'lik EDTA'lı tüplere ve 10 ml'lik antikoagülanlı tüplere yerleştirildi, takiben 4000 devirde 4 dk santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Daha sonra elde edilen eritrosit kümesi, steril salin solüsyonu ile 3 kez yıkanarak plazma; lökosit ve plateletlerden arındırıldı. Yıkanmış olan kırmızı kan hücrelerine, steril soğuk distile su (1:4) eklenerek, hücrelerin hemolize olmaları sağlandı. Daha sonra elde edilen lizat 10 sn vortekslenerek Eppendorf tüplerine alındı ve biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -80<sup>0</sup>C'de saklandı.

### **3-5 Biyokimyasal Değerlendirme**

#### **3-5.1 Kullanılan Malzemeler ve Aletler**

- |                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| 1- Soğutmalı santrifüj | : Eppendorf MR5415 (Almanya) |
| 2- Santrifüj           | : Jouan B4İ (Fransa)         |
| 3- Derin dondurucu     | : Uğur (Türkiye)             |
| 4- Hassas terazi       | : Scaltec SPB 33 (İsviçre)   |
| 5- Vorteks             | : Nüve NM 100 (Türkiye)      |
| 6- Otomatik pipetler   | : Eppendorf (Almanya),       |

Gilson (Fransa)

- 7- Spektrofotometre : Shimadzu UV 1601 (Japonya)  
8- pH metre : Hanna Instruments (Portekiz)  
9- Manyetik karıştırıcı : Nüve (Türkiye)

### **3-5.2 Laboratuvar Analizleri**

Ölçüm öncesi tüm örnekler oda ısısında erimeye bırakıldı.

Oksidatif stres parametreleri için plazma ve eritrosit hemolizat örneklerinde MDA düzeyleri Placer ve ark. (174) tarafından tanımlanan yöntemle göre, GSH düzeyleri Sedlak ve ark. (175) tarafından tanımlanan yöntemle göre ve GSH-Px düzeyleri, Lawrence ve Burk (176) tarafından tanımlanan yöntemle göre belirlendi. Ayrıca sonuçlar protein cinsinden verileceği için, biüret yöntemine (177) göre toplam protein düzeyleri belirlendi.

#### **3-5.2.1 MDA Analizi**

Kan hemolizatlarında LPO düzeylerinin belirlenmesi, Placer ve ark. (174) bildirdikleri yöntemle göre tiyobarbitürik asit (TBARS) reaksiyonu ile son derece hassas bir spektrofotometrede (Schimadzu, UV-1800, Japonya) yapıldı.

Deneyin yapılışı: 0.25 ml kan hemolizati 1/9 (2.25 ml) oranında TBARS solüsyonu ile sulandırıldı. Kör olarak ise 0.25 ml fosfat tamponu ile 1/9 oranında TBARS karışımı kullanıldı. Örnekler ve kör, 20 dk süresince 100 °C'lik kaynar suda, su banyosunda tutuldu. Daha sonra çeşme suyu altında soğutuldu. 2500 devirde 5 dk santrifüj edildi. Üstteki pembe renkli sıvı otomatik pipetle hassas bir şekilde alınarak 1 cm ışık geçişine sahip 532 nm dalga boyundaki spektrofotometrede köre karşı okundu. Standart olarak ise yine aynı oranlarda hazırlanmış 1, 1, 3, 3 tetraethoxy propane solüsyonu kullanıldı. Değerler nanomol/gram protein olarak belirlendi.

### **3-5.2.2 GSH ve GSH-Px Analizi**

GSH düzeyleri Sedlak and Lindsay'in (175) bildirdikleri yönteme göre spektrofotometre cihazı ile belirlendi. GSH tayini için gerekli solüsyonlar;

%10 triklorikasetik asit (TCA) solüsyonu

Tris tamponu (0.4 M pH:8.9): 48.46 gram tris-hydroxymethyl-aminomethan'ın hidroklorik asit (HCl) ile pH 8.9 olacak şekilde 1 litrede çözülmesi ile hazırlanır.

DTNB solüsyonu: 5,5-dithiobis-2 nitrobenzoik asit'in 25 etanolde çözülmesi ile elde edilir.

Deneyin yapılışı: 0.1 ml kan homejenatı 0.4 ml TCA solüsyonu ile karıştırıldı. 20 sn karıştırıcıda vortekslendi ve 3000 rpm de 5 dk santrifüj edildi, 0.1 ml süpernatant temiz bir tüp içine alındı. Üzerine 0.9 ml

distile su, 2.0 ml Tris tamponu ve 0.1 ml DTNB solüsyonu eklendi. Oluşan sarı renk distile suya karşı spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda okundu.

GSH-Px enzim aktiviteleri Lawrence ve Burk (176) tarafından bildirilen yöntemle göre spektrofotometrede belirlendi.

Kullanılan kimyasallar:

- 1- Tris HCl tamponu (50 mM) pH:7.6
- 2- GSH solüsyonu
- 3- CHPO (cumene-hydroperoxide) solüsyonu
- 4- %10 TCA solüsyonu
- 5- Tris tampon 0.4 M pH: 8.9
- 6- DTNB solüsyonu

Deneyin şeması:

<b>Kimyasallar</b>	<b>Kontrol</b>	<b>Örnek</b>
Kan hemolizati	0.5 ml	0.5 ml
Tris HCl tamponu eklendi.	0.3 ml	0.3 ml
CHPO ilave edildi.	-	0.1 ml
GSH (her tüpe 5 sn aralıklarla konuldu.)	0.1 ml	0.1 ml
Oda ısısında tam 10 dakika beklendi.		
TCA (her tüp için 5 sn aralıklarla konuldu)	1.0 ml	1.0 ml
2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.		
Üstteki süpernatant temiz bir tüpe alındı.		
Üzerine Tris Tampon eklendi.	2.0 ml	2.0 ml
DTNB eklendi.	0.1 ml	0.1 ml

Oda ısısında 5 sn beklendi. Saf suya karşı spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda okundu.

### 3-5.2.3 PON Analizi

PON enzim aktivitesi düzeylerinin belirlenmesi, ticari olarak edinilebilen ELISA kiti (Rel Assay Diagnostics<sup>®</sup>, Gaziantep, Türkiye) ile yapıldı.

Deneyin yapılışı: Örnekteki PON enziminin reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz etmesine dayanan reaksiyon, manuel olarak gerçekleştirildi. İlk ayıraçtan 1000 µl, takiben antikoagülanlı tüplerden toplanan serum örneğinden 50 µl ve son ayıraçtan 50 µl eklenerek reaksiyon başlatıldı. Örneklerin ve kör olarak kullanılan suyun 30. sn'de ve 150. sn'de 412 nm dalga boyunda absorbansları alındı. Örneğin delta absorbansından suyun delta absorbansı çıkarıldı ve elde edilen sonuç, manuel çalışmada 120 saniyelik kinetik okuma için hesaplanmış faktör değeri olan 647 ile çarpılarak, sonuç U/l cinsinden elde edildi.

### 3-6 İstatistiksel Analiz

SPSS 15.0 for Windows<sup>®</sup> istatistik paket programı kullanıldı. Veriler, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi, farklılık izlenen gruplar arasında Bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi uygulandı. Periodontal parametreler ile antioksidan enzim ve MDA konsantrasyon düzeylerinin korelasyonları, Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada sistemik ve periodontal yönden sağlıklı, yaş ortalaması  $44.15 \pm 3.39$  olan 20 birey; sistemik yönden sağlıklı, kronik periodontitisli, yaş ortalaması  $47.18 \pm 3.92$  olan 22 birey; metabolik kontrolü iyi olan tip 2 DMli, kronik periodontitisli, yaş ortalaması  $47.63 \pm 3.91$  olan 22 birey ve metabolik kontrolü kötü olan tip 2 DMli, kronik periodontitisli, yaş ortalaması  $50.10 \pm 3.19$  olan 20 birey olmak üzere toplamda 84 birey yer aldı (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

GRUP	GRUBUN TANIMI	YAŞ ORTALAMASI	CİNSİYET	
			ERKEK	KADIN
S	Sistemik yönden sağlıklı, periodontal yönden sağlıklı	44.15±3.39	10	10
S <sub>p</sub>	Sistemik yönden sağlıklı, kronik periodontitis İyi metabolik kontrollü	47.18±3.92	12	10
DM <sub>i</sub>	tip 2 DM, kronik periodontitis	47.63±3.91	13	9
DM <sub>k</sub>	Kötü metabolik kontrollü tip 2 DM, kronik periodontitis	50.10±3.19	12	8

Çalışma gruplarının CHOL, HDL-C, LDL-C ve TRİ değerlerini içeren lipit profilleri Tablo 18’de, BMI değerleri Tablo 19’da ve HbA1c değerleri Tablo 20’de verilmiştir.



Tablo 18. Tüm bireylerin lipit panelleri

<i>lipit profili</i>	Optimum değer	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>I</sub>	DM <sub>K</sub>
CHOL (mg/dl)	>135 <200	149.9±25.45	151.1±36.2	169.2±36.4	188.9±43.8
TRİ (mg/dl)	>55 <200	111.35±43.4	117.4±33.8	141.04±43.9	163.88±54.04
HDL-C (mg/dl)	≥40 ≤80	61.05±1.95	60.9±1.44	52.8±2.68	48.09±9.6
LDL-C (mg/dl)	≥60 ≤100	83.37±5.61	80.77±2.54	107.31±10.05	119.05±13.71

Tablo 19. Tüm bireylerin BMI değerleri

	Optimum değer	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>I</sub>	DM <sub>K</sub>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	>18.5 <25.0	22.5±1.79	21.81±1.68	23.18±1.29	24.2±1.28

Tablo 20. Tüm bireylerin HbA1c değerleri

	Optimum değer	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>I</sub>	DM <sub>K</sub>
HbA1c	>4.1 <6.0	4.72±0.3	4.56±0.28	6.65±0.38	8.05±0.63

## **Çalışma Gruplarının Periodontal Durumlarının Karşılaştırılması:**

Çalışma grupları arasında tüm ağız ve DOS örneklem bölgesi bazında Gİ, Pİ, KAS, CD, Kİ % ve DOS hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 21) (Tablo 22).

Tablo 21. Tüm ağız bazında periodontal parametrelerinin karşılaştırılması

TÜM AĞIZ						
	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>I</sub>	DM <sub>K</sub>	Kruskal Wallis (p değeri)	Mann-Whitney U (p değeri)
<b>Gİ</b>	0.32±0.16	1.94±0.59	1.81±0.41	2.49±0.33	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.003¶
						0.000#
<b>PI</b>	0.49±0.23	1.94±0.49	1.86±0.32	2.07±0.29	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						.....
						0.000#
<b>KAS (mm)</b>	1.80±0.35	4.38±0.99	4.04±0.37	5.06±0.73	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.008¶
						0.000#
<b>CD (mm)</b>	1.70±0.31	3.66±0.63	3.55±0.56	4.36±0.57	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.002¶
						0.000#
<b>Kİ %</b>	10.12±4.65	73.65±20.71	81.18±8.02	89.89±5.44	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.002¶
						0.000#

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \* Dörtlü karşılaştırma (p<0.05)  
† Sistemik ve periodontal sağlıklı-sistemik sağlıklı, kronik periodontitis (p<0.0125)  
‡ Sistemik ve periodontal sağlıklı-iyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)  
§ Sistemik ve periodontal sağlıklı-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)  
¶ Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)  
# İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)

Tablo 22. Bölge bazında periodontal parametrelerin karşılaştırılması

BÖLGE						
	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>i</sub>	DM <sub>K</sub>	Kruskal Wallis (p değeri)	Mann-Whitney U (p değeri)
<b>Gİ</b>	0.27±0.93	1.93±0.34	2.02±0.28	2.44±0.28	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.000¶
<b>Pİ</b>	0.37±0.15	1.75±0.25	1.79±0.24	2.00±0.23	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.003¶
<b>KAS (mm)</b>	1.48±0.24	4.14±0.58	4.14±0.60	4.91±0.64	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.000¶
<b>CD (mm)</b>	1.30±0.24	3.68±0.48	3.69±0.50	4.26±0.54	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.002¶
<b>Kİ %</b>	7.75±10.93	68.40±12.28	69.77±9.69	78.25±2.44	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						0.001¶
<b>DOS hacmi (µl)</b>	0.60±0.86	1.74±0.13	1.87±0.24	1.96±0.41	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						.....

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \*Dörtlü karşılaştırma (p<0.05)

† Sistemik ve periodontal sağlıklı-sistemik sağlıklı, kronik periodontitis (p<0.0125)

‡ Sistemik ve periodontal sağlıklı-iyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)

§ Sistemik ve periodontal sağlıklı-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)

¶ Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)

# İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125)

Tüm ağız bazında ikili karşılaştırmalarda, S grubunun tüm klinik periodontal parametreleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.0125$ ).  $S_p$  grubu ile  $DM_i$  grubu arasında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $DM_K$  grubunun  $PI$  hariç tüm parametreleri,  $S_p$  grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.0125$ ).  $DM_K$  grubunun tüm parametreleri,  $DM_i$  grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.0125$ ).

Bölge bazında ikili karşılaştırmalarda, S grubunun DOS hacmi değeri ve klinik periodontal parametreleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.0125$ ).  $S_p$  grubu ile  $DM_i$  grubu arasında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.  $DM_K$  grubunun klinik periodontal parametreleri, hem  $DM_i$  ve hem de  $S_p$  gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.0125$ ). Bu gruplar arasında DOS hacmi açısından farklılık izlenmesi rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

## **Çalışma Gruplarının DOS MDA Düzeylerinin ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Karşılaştırılması:**

Çalışma grupları arasında total miktar bazında GSH ve MDA değerleri açısından, konsantrasyon bazında ise GSH-Px, GSH ve MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (Tablo 23) (Tablo 24). DOS içeriğinde PON aktivitesi tespit edilemedi.

Tüm ağız bazında ikili karşılaştırmalarda MDA düzeyleri açısından S grubunun değerleri, S<sub>p</sub> grubu ve her iki DMLu gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p < 0.0125$ ). DM<sub>K</sub> grubunun MDA düzeyleri ise, hem S<sub>p</sub> hem de DM<sub>I</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.0125$ ). GSH düzeyleri açısından S grubunun değerleri, S<sub>p</sub> grubu ve her iki DMLu grubun değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.0125$ ). Ayrıca S<sub>p</sub> grubunun GSH değeri de, DM<sub>K</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.0125$ ). GSH-Px değerleri açısından hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Konsantrasyon bazında ikili karşılaştırmalarda MDA, GSH ve GSH-Px düzeyleri açısından S grubunun değerleri, S<sub>p</sub> grubu ve DMLu her iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.0125$ ). GSH düzeyleri açısından S<sub>p</sub> grubunun değerleri, hem DM<sub>I</sub> hem de DM<sub>K</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.0125$ ).

Tablo 23. Total miktar bazında DOS MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	S	S <sub>P</sub>	DM <sub>i</sub>	DM <sub>K</sub>	Kruskal Wallis (p değeri)	Mann-Whitney U (p değeri)
DOS	0.15±0.01	0.15±0.01	0.16±0.02	0.15±0.03	.....	.....
GSH-Px						.....
(IU/ml)						.....
						.....
						.....
DOS						0.000†
GSH	19.98±1.82	16.41±1.94	15.17±1.15	14.43±1.37	0.000*	0.000‡
(nmol/ml)						0.000§
						.....
						0.001¶
						.....
DOS						0.002†
MDA	0.46±0.02	0.50±0.03	0.51±0.04	0.55±0.41	0.000*	0.000‡
(nmol/ml)						0.000§
						.....
						0.001¶
						0.011#

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \*Dörtlü karşılaştırma (p<0.05) †Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis (p<0.0125) ‡Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) §Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ¶Sağlıklı, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) #İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo 24. Konsantrasyon bazında DOS MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	S	Sp	DM <sub>i</sub>	DM <sub>K</sub>	Kruskal Wallis (p değeri)	Mann-Whitney U (p değeri)
DOS GSH-Px (IU/ml)	0.26±0.04	0.08±0.01	0.08±0.01	0.08±0.02	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						.....
DOS GSH (nmol/ml)	33.72±5.58	9.44±1.25	8.23±1.38	7.62±1.58	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						0.009
						0.001¶
DOS MDA (nmol/ml)	0.78±0.11	0.28±0.03	0.27±0.04	0.29±0.07	0.000*	0.000†
						0.000‡
						0.000§
						.....
						.....

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \*Dörtlü karşılaştırma (p<0.05) †Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis (p<0.0125) ‡ Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı -İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) § Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı -Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ||Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis- İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ¶Sağlıklı, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) #İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.



## **Çalışma Gruplarının Kan MDA Düzeylerinin ve Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Karşılaştırılması:**

Çalışma grupları arasında kan (eritrosit) MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (Tablo 25).

Çalışma grupları arasında kan (serum) PON değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (Tablo 26).

Tablo 25. Kan MDA ve antioksidan enzim düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Eritrosit</i>	<b>S</b>	<b>S<sub>P</sub></b>	<b>DM<sub>i</sub></b>	<b>DM<sub>K</sub></b>	<b>Kruskal Wallis (p değeri)</b>	<b>Mann-Whitney U (p değeri)</b>
KAN GSH-Px (IU/g protein)	32.36±7.6	30.28±10.99	30.3±7.00	31.74±4.11	.....	.....
						.....
						.....
						.....
						.....
KAN GSH (µmol/g protein)	3.07±0.93	2.81±0.98	2.50±0.73	2.36±0.68	.....	.....
						.....
						.....
						.....
						.....
KAN MDA (µmol/g protein)	2.17±0.56	2.17±0.79	3.76±0.66	5.81±1.34	0.000*	.....
						0.000‡
						0.000§
						0.000
						0.000¶

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \*Dörtlü karşılaştırma (p<0.05) ‡ Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı -İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) § Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı -Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ||Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis- İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ¶Sağlıklı, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) #İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis-kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo 26. Kan paraoksonaz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Serum</i>	<b>S</b>	<b>S<sub>P</sub></b>	<b>DM<sub>i</sub></b>	<b>DM<sub>K</sub></b>	<b>Kruskal Wallis (p değeri)</b>	<b>Mann- Whitney U (p değeri)</b>
KAN PON (U/L)	326.09±36.04	308.80±44.91	189.17±66.00	165.39±72.15	0.000*	.....
						0.000‡
						0.000§
						0.000
						0.000¶
.....						

İstatistiksel anlamlı farklılıklar: \*Dörtlü karşılaştırma (p<0.05) ‡ Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) § Sistemik ve periodontal yönden sağlıklı-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) || Sistemik sağlıklı, kronik periodontitis- İyi metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) ¶Sağlıklı, kronik periodontitis-Kötü metabolik kontrollü DM2, kronik periodontitis (p<0.0125) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Kan (eritosit) değerleri açısından ikili karşılaştırmalarda, MDA düzeylerinde S ve S<sub>p</sub> grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken, S grubunun MDA değerlerinin DM<sub>lu</sub> gruplara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (p<0.0125). S<sub>p</sub> grubunun MDA değerleri DM<sub>i</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilirken, DM<sub>k</sub> grubunun MDA değerlerinin hem S<sub>p</sub> hem de DM<sub>i</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.0125). GSH düzeyleri açısından göze çarpan sayısal değerlere rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. GSH-Px düzeyleri açısından ise herhangi bir farklılık saptanmadı.

Kan (serum) PON değerleri açısından ikili karşılaştırmalarda, S grubu ile S<sub>p</sub> grubu arasından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken, S grubunun PON değerlerinin DM<sub>lu</sub> gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p<0.125). Benzer şekilde S<sub>p</sub> grubunun PON değerleri de DM<sub>lu</sub> gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. DM<sub>i</sub> ve DM<sub>k</sub> grupları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı.

## Korelasyonlar

Klinik parametreler ile DOS MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar:

1) S grubu:

S grubunda herhangi bir klinik parametre ile MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasında korelasyon tespit edilmedi. DOS hacmi ile DOS MDA ve antioksidan konsantrasyonları arasında güçlü negatif korelasyonlar tespit edilirken ( $p<0.01$ ), DOS GSH-Px konsantrasyonu ile DOS MDA ve GSH konsantrasyonları arasında güçlü pozitif korelasyonlar bulundu ( $p<0.05$ ). DOS GSH-Px ile DOS MDA total düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo 27).

Tablo 27. S grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>r</b>	<b>p</b>
DOS hacmi - DOS GSH-Px kons	-0.810	0.000**
DOS hacmi - DOS GSH kons	-0.866	0.000**
DOS hacmi -DOS MDA kons	-0.872	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH kons	0.674	0.001**
DOS GSH-Px kons - DOS MDA kons	0.717	0.000**
DOS GSH-Px total - DOS MDA total	0.458	0.042*

\* $p<0.05$

\*\* $p<0.01$

## 2) S<sub>p</sub> grubu:

S<sub>p</sub> grubunda herhangi bir klinik parametre ile MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasında korelasyon tespit edilmedi. DOS hacmi ile DOS MDA ve antioksidan konsantrasyonları arasında güçlü negatif korelasyonlar tespit edilirken ( $p<0.01$ ), DOS GSH-Px konsantrasyonu ile DOS MDA ve GSH konsantrasyonları arasında zayıf pozitif korelasyonlar bulundu ( $p<0.05$ ). DOS GSH konsantrasyonu, DOS GSH total düzeyi ile güçlü ( $p<0.01$ ) ve DOS MDA total düzeyi ile zayıf ( $p<0.05$ ) pozitif korelasyon gösterirken, DOS MDA konsantrasyon ve total düzeyleri arasında da güçlü pozitif korelasyon izlendi ( $p<0.01$ ) (Tablo 28).

Tablo 28. S<sub>p</sub> grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>r</b>	<b>p</b>
DOS hacmi - DOS GSH-Px kons	-0.609	0.003**
DOS hacmi - DOS GSH kons	-0.561	0.007**
DOS hacmi -DOS MDA kons	-0.739	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH kons	0.457	0.033*
DOS GSH-Px kons - DOS MDA kons	0.487	0.021*
DOS GSH-Px kons - DOS GSH-Px total	0.736	0.000**
DOS GSH kons - DOS MDA total	0.455	0.034*
DOS GSH kons - DOS GSH total	0.777	0.000**
DOS MDA kons - DOS MDA total	0.653	0.001**

\* $p<0.05$

\*\* $p<0.01$

### 3) DM<sub>i</sub> grubu:

DM<sub>i</sub> grubunda DOS GSH-Px konsantrasyonu ile tüm ağızdaki KAS arasında zayıf negatif korelasyon tespit edildi ( $p<0.05$ ). Ayrıca DOS MDA total düzeyi ile tüm ağızdaki Kİ arasında zayıf negatif korelasyon tespit edildi ( $p<0.05$ ). DOS hacmi ile DOS MDA ve antioksidan konsantrasyonları arasında güçlü negatif korelasyon izlendi ( $p<0.01$ ). DOS GSH-Px konsantrasyonu ile DOS GSH ve DOS MDA konsantrasyonları arasında güçlü ( $p<0.01$ ), DOS GSH-Px total değerleri ile zayıf ( $p<0.05$ ) pozitif korelasyonlar bulundu. DOS GSH konsantrasyonu ile DOS MDA konsantrasyonu ve DOS GSH total değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar belirlendi ( $p<0.01$ ). DOS MDA konsantrasyonu ile DOS MDA total düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon vardı ( $p<0.01$ ) (Tablo 29).

Tablo 29. DM<sub>i</sub> grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>r</b>	<b>p</b>
DOS hacmi - DOS GSH-Px kons	-0.696	0.000**
DOS hacmi - DOS GSH kons	-0.864	0.000**
DOS hacmi - DOS MDA kons	-0.870	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH kons	0.737	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS MDA kons	0.702	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH-Px total	0.448	0.036*
DOS GSH-Px kons - KAS (tüm ağız)	-0.443	0.039*
DOS GSH kons - DOS MDA kons	0.860	0.000**
DOS GSH kons - DOS GSH total	0.661	0.001**
DOS MDA kons - DOS MDA total	0.545	0.09**
DOS MDA total - Kİ (tüm ağız)	-0.432	0.045*

\* $p<0.05$

\*\* $p<0.01$

#### 4) DM<sub>K</sub> grubu:

DM<sub>K</sub> grubunda DOS GSH konsantrasyonu ile bölgesel Gİ skorları arasında zayıf negatif korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). DOS MDA total düzeyi ile tüm ağızdaki KAS değerleri ( $p<0.05$ ), tüm ağızdaki CD değerleri ( $p<0.05$ ), bölgesel CD değerleri ( $p<0.05$ ) ve bölgesel Kİ değerleri ( $p<0.05$ ) arasında zayıf pozitif korelasyonlar tespit edildi. DOS hacmi ile DOS MDA ve antioksidan konsantrasyonları arasında güçlü negatif korelasyonlar bulundu ( $p<0.01$ ). DOS GSH-Px konsantrasyonu ile DOS GSH konsantrasyonu ve DOS GSH-Px total düzeyleri arasında zayıf ( $p<0.05$ ), DOS MDA konsantrasyonu ile arasında güçlü pozitif korelasyonlar vardı ( $p<0.01$ ). DOS GSH konsantrasyonu ile DOS MDA konsantrasyonu güçlü pozitif korelasyon gösterdi ( $p<0.01$ ) (Tablo 30).

Tablo 30. DM<sub>K</sub> grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	r	p
DOS hacmi - DOS GSH-Px kons	-0.711	0.000**
DOS hacmi - DOS GSH kons	-0.827	0.000**
DOS hacmi - DOS MDA kons	-0.955	0.000**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH kons	0.525	0.018*
DOS GSH-Px kons - DOS MDA kons	0.609	0.004**
DOS GSH-Px kons - DOS GSH-Px total	0.554	0.011*
DOS GSH kons - DOS MDA kons	0.839	0.000**
DOS GSH kons - Gİ (bölgesel)	-0.445	0.049*
DOS MDA total - KAS (tüm ağız)	0.502	0.024*
DOS MDA total - CD (tüm ağız)	0.486	0.030*
DOS MDA total - CD (bölgesel)	0.450	0.047*
DOS MDA total - Kİ (bölgesel)	0.477	0.033*

\* $p<0.05$

\*\* $p<0.01$



Klinik parametreler ile kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar:

S grubunda bölgesel Gİ skorlarıyla kan GSH düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı negatif korelasyon izlendi. PON ve hem bölgesel hem de tüm ağız Pİ skorları arasında ise zayıf ama anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. S<sub>p</sub> grubunda ise bölgesel Kİ skorlarıyla PON aktivitesi arasında negatif korelasyon belirlendi. DM<sub>i</sub> grubunda GSH-Px aktivitesi ile tüm ağız CD değerleri arasında ve PON aktivitesi ile tüm ağız Gİ skorları arasında zayıf ama anlamlı korelasyonlar belirlendi. DM<sub>K</sub> grubunda GSH düzeyleri ile bölgesel ve tüm ağız KAS arasında güçlü pozitif korelasyonlar ve MDA ile tüm ağız Pİ arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 31).

Tablo 31. Klinik parametreler ile kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar

GRUP		r	p
S	GSH-Px - GSH	0.672	0.001**
	GSH - MDA	0.665	0.001**
	GSH - Gİ (bölgesel)	-0.466	0.038*
	PON - Pİ (tüm ağız)	0.553	0.012*
	PON - PİS (bölgesel)	0.513	0.021*
S <sub>p</sub>	GSH-Px - GSH	0.663	0.001**
	GSH-Px - MDA	0.678	0.001**
	PON - Kİ (bölgesel)	-0.471	0.027*
DM <sub>i</sub>	GSH-Px - GSH	0.669	0.001**
	GSH-Px - MDA	0.447	0.037*
	GSH-Px - CD (tüm ağız)	-0.441	0.040*
	PON - Gİ (tüm ağız)	-0.435	0.043*
DM <sub>K</sub>	GSH - KAS (tüm ağız)	0.609	0.004**
	GSH - KAS (bölgesel)	0.686	0.001**
	MDA - Pİ (tüm ağız)	-0.543	0.013*

\*p<0.05

\*\*p<0.01

DOS ve kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar:

S grubunda GSH kan düzeyleri ile GSH DOS total düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı pozitif korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ). S<sub>p</sub> grubunda GSH-Px kan düzeyleri ile GSH DOS total düzeyleri arasında ve MDA kan düzeyleri ile GSH DOS total düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu ( $p<0.05$ ). DM<sub>i</sub> grubunda MDA kan düzeyleri ile GSH DOS konsantrasyon düzeyleri arasında zayıf ama anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 32).

Tablo 32. DOS ve kan MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki korelasyonlar

<b>GRUP</b>		<b>r</b>	<b>p</b>
S	GSH kan - GSH DOS total	0.549	0.012*
S <sub>p</sub>	GSH-Px kan - GSH DOS total	0.487	0.022*
	MDA kan - GSH DOS total	0.447	0.037*
DM <sub>i</sub>	MDA kan – GSH DOS kons.	-0.474	0.0261*
DM <sub>K</sub>	---	---	---

\* $p<0.05$

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

ROT, organizmada metabolik aktivite ve enerji elde edilmesi sürecinde üretilmektedir. Hücre içi ve hücreler arası sinyal iletimi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde, reseptörlerin ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda, hücre bileşenlerinin oksidatif hasara uğratılmasında, immün sistem hücrelerinin antimikrobiyal ve sitotoksik etki göstermesinde ön planda olan ROT, aynı zamanda yaşlanma ve yaş ile ilişkili dejeneratif hastalık süreçlerinde de rol oynamaktadır. Hücreler ROTnin neden olduğu oksidatif hasardan korunmak için antioksidan mekanizmalar bulundurlar. Oksidatif stres, ‘oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik’ olarak tanımlanmaktadır (12).

Temelde ROTnin aşırı üretimleri ve antioksidan etkinlikteki azalma ile ortaya çıkan oksidatif stres; kanser, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, DM ve periodontal hastalık gibi birçok patoloji ile ilişkilendirilmektedir (12, 62).

Bozulmuş glukoz metabolizması ve kronik hiperglisemik durumla karakterize olan DM, ağırlıklı olarak vasküler esaslı birçok komplikasyona yol açabilir. Ateroskleroz, retinopati, nefropati, nöropati, bozulmuş yara iyileşmesi, artmış enfeksiyon riski ve artmış periodontal hastalık şiddeti önde gelen DM komplikasyonlarından (108).

Periodontitisli hastalarda, periodontal yönden sağlıklı bireylere göre oksidatif stres belirteçlerindeki artış ve antioksidan kapasitedeki düşüşün tespit edilmiş olması, periodontitis patogenezinde ROTnin önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir (158). DM ve

komplifikasyonlarının patogeneğinde de, hiperglisemik durumun bir sonucu olarak gelişen oksidatif stres merkezi rol oynamaktadır (178). DM komplifikasyonları ve periodontal hastalık ilişkisini irdeleyen çalışmalar; her iki patolojinin konakta birlikte buldukları durumda, sinerjistik etki ile lokal ve sistemik olarak, hiperaktif düzeyde doğal immün yanıtı neden olduklarını göstermiştir. (11). Oksidatif stres mekanizması, periodontal hastalık ve DM ilişkisinde patogenetik özdeşlik açısından anahtar bir süreç olarak dikkate alınabilir.

Bu çalışmada; iyi ve kötü metabolik kontrollü tip 2 DM hastalığı olan kronik periodontitisli bireylerde kanda ve DOSnda, enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen LPO ürünü MDAin ve antioksidan parametreler olan GSH-Pxın, GSHun ve PONın enzim aktivitelerinin belirlenmesi ve sağlıklı kontrollere ait verilerle karşılaştırılması amaçlandı. Ek olarak, klinik periodontal parametreler ile MDA ve antioksidan parametrelerin kan ve DOS düzeyleri arasındaki olası ilişkiler değerlendirildi.

Genel olarak periodontal hastalık ve DM ilişkisinde, DM varlığının artmış periodontal hastalık şiddeti için risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, DM varlığı ile periodontal hastalık şiddetinde, prevelansında ve diş kaybında artış izlenmiştir (179-181). Vaka kontrollü çalışmalar, tip 2 DM hastalarında periodontal yıkımın şiddeti ve yaygınlığının, dolayısıyla periodontal cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve diştaşı birikiminin daha fazla olduğunu göstermiştir (182-186). Wang ve ark. (187) periodontal etyoloji modeli çerçevesinde, tip 2 DM varlığının periodontal hastalık için anlamlı bir risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir.

DM ile periodontal hastalık arasındaki etkileşimi metabolik kontrol düzeyini dikkate alarak değerlendiren çalışmalar, kötü metabolik

kontrol ile klinik periodontal parametrelerdeki kötüleşme arasında pozitif korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur (188-192). Özellikle HbA1c seviyesi, periodontal hastalığın şiddeti açısından anlamlı bir risk faktörü ve güçlü bir prediktör olarak dikkati çekmektedir (193-196). Nesse ve ark. (18), tip 2 DMlularda enflame periodontal yüzey alanı ile HbA1c seviyesi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.

DM varlığında klinik periodontal parametrelerin kötüleştiğini ancak bu etkilenimin metabolik kontrol ile korelasyon göstermediğini kaydeden çalışmalar da vardır (197-199). Sandberg ve ark. (200) tip 2 DMlu bireylerde ileri periodontitisli alanlara daha sık rastlanıldığını ve periodontal tedavi ihtiyacının daha fazla olduğunu, ancak DM teşhis yaşının ve metabolik kontrol düzeyinin periodontal durum ile ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir.

Ayrıca, iyi metabolik kontrole sahip DMlu hastaların periodontal durumlarının, sistemik yönden sağlıklı bireylerden farklı olmadığını bulgulayan araştırmalara da rastlanılmaktadır. Zielinski ve ark. (201) iyi metabolik kontrollü tip 2 DMlu ve sistemik yönden sağlıklı yaşlı hasta gruplarının ağız sağlığı yönünden benzer oral hijyen düzeylerine ve profesyonel dental bakıma sahip olduklarını ve periodontal sağlığı da içeren oral sağlık parametreleri açısından anlamlı farklılıkları olmadığını ifade etmişlerdir. Ogunbodede ve ark. (202) benzer şekilde iyi metabolik kontrollü tip 2 DMlu ve sistemik sağlıklı bireyleri periodontal tedavi ihtiyacı ve oral sağlık parametreleri açısından karşılaştırmışlar; ağız kuruluğu haricinde oral ve periodontal sağlığa ait değerlendirilen hiçbir parametrede gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ifade ederek, iyi metabolik kontrole sahip tip 2 DMlu bireylerde ağız sağlığı durumunun sistemik yönden sağlıklı bireylerden farklı olmayabileceğini rapor etmişlerdir.

Literatürde genel kanının aksine metabolik kontrol ile periodontal sağlık arasında bir korelasyon olmadığını ve periodontitis prevalansı ve şiddetindeki artışın, bozulmuş glukoz metabolizmasından çok, genetik duyarlılık gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar da vardır (203, 204).

DM varlığında periodontal hastalığın şiddetlenmesi ve klinik tablonun kötüleşmesine temelde nötrofil fonksiyonlarında (kemotaksis vb.) bozulma ve periodontal patojenlere karşı direncin düşmesi, aşırı İGSÜ birikimi kaynaklı makrofaj stimülasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin döngüsünde artış, bağ doku degradasyonu, proliferasyonu ve lokal trombozis neden olmaktadır (4, 11, 168, 188, 191, 205). DMli bireylerde, İGSÜ ile doku ve serumdaki reseptörleri arasında gerçekleşen etkileşim, endotel disfonksiyonunun şiddetlenmesine ve metabolik kontrolün kötüleşmesine yol açar. Bu patolojik süreçte, hücrel oksidatif stres düzeyindeki artış anahtar rol oynar (108, 206, 207).

Birçok çalışmada, DMli bireylerde periodontal hastalıkta İGSÜ ve reseptörlerinin arttığı ve buna bağlı olarak hücrel oksidatif stres artışı ile enflamatuvar konak yanıtı ve alveolar kemik yıkımının şiddetlendiği ortaya konmuştur (205, 208, 209). Dolayısıyla DMli bireylerdeki periodontal durumda, İGSÜ ile reseptörleri arasındaki etkileşim ve bu etkileşimin tetiklediği oksidatif hasar, hiper-enflamatuvar konak yanıtı ve sonuç olarak gelişen endotel disfonksiyonu önem kazanmaktadır. DMu karakterize eden kronik hipergliseminin İGSÜ üretimini ve oksidatif stresi tetiklediğine, fokal enfeksiyon odaklarının da hiperglisemiye dirençli duruma getirdiğine dair kanıtlara dayanarak, metabolik kontrolün sağlanamamasının bu kısır döngüyü tetikleyeceği veya tersine, metabolik kontrolün sağlandığı durumda da İGSÜ ve

ROTNin periodontal sağlığa daha az olumsuz etkisinin olacağı ngrlebilir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm tip 2 DMlu bireylerde kronik periodontitis tanısı vardı. Klinik parametreler değerlendirildiğinde, DM<sub>K</sub> grubundaki bireylerin periodontal durumunun, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü olduğu belirlendi. DM<sub>I</sub> ve S<sub>P</sub> grupları arasında ise herhangi bir klinik parametrede farklılık tespit edilmedi. Bulgularımız, DMlu bireylerde iyi metabolik kontrol sağlandığında, kötü metabolik kontrole göre periodontal sağlığın daha iyi olması ve hatta, sistemik yönden sağlıklı bireylerden farklı olmaması görüşünü destekler niteliktedir.

ROT, en kolay okside edilebilen substratın lipit olmasından dolayı, hücre membran ve lipoproteinlerindeki PUFA ile etkileşime girer ve LPO sürecini başlatır. LPO reaksiyon zincirinin sonucunda, hücre bütünlüğüne hasar veren oksidatif stres gelişir. Oksidatif stres oluşumu ile PUFA peroksidasyonunun temel ürünü olan MDA yüksek seviyelere ulaşır (163, 210, 211).

MDA, LPO ve prostaglandin biyosentezinin doğal bir ürünü olan, mutajenik ve karsinojenik bir alkoksil radikalidir ve peroksidasyon düzeyinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılır (212, 213). Genel olarak LPO rnleri yüksek moleküler aktivitelerinden dolayı immün cevabın artmasına, fibrozis veya enflamasyona, tiyol içerikli enzimlerin etkisiz hale gelmesine, gen transkripsiyonuna veya apoptozisin tetiklenmesine yol açabilirler. MDA patofizyolojik olarak, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, GSH S-transferaz ve GSH redüktaz gibi enzimleri inaktive edebilmesinin yanısıra protein sentezini inhibe edebilir (214).

LPO süreci alkoksil ve peroksil radikallerinin üretimi ile karakterizedir ve normal şartlarda ortamdaki antioksidan

konsantrasyonu tarafından dengelenir. GSH ve GSH-Px, bu dengeleyici unsurların önde gelenlerindedir (165).

Glutatyonun indirgenmiş (GSH) ve okside (GSSG) formları, tüm memeli hücrelerinde bulunur. Aminoasit transportu, proteinlerin sülfidril gruplarının indirgenmiş formda kalması ve oksidan moleküllere karşı koruma gibi birçok hücrel fonksiyonda yer alırlar. GSH, doğrudan ROTne karşı temizleyici etkisinin yanı sıra, GSH-Px aktivitesi için bir ko-substrat ve birçok enzim için bir kofaktör olarak görev yapar (178). İntraselüler olarak redoks dengesinin sürdürülmesinde temel rol oynayan GSH, dokularda GSSG ile dengede bulunur (12, 215).

GSH-Px, temel biyolojik rolü organizmayı oksidatif hasardan korumak olan, peroksidaz aktiviteye sahip bir enzim ailesinin genel adıdır (216). Biyokimyasal olarak lipit hidroperoksitleri alkollere indirgeyen GSH-Px, GSH molekülünü kofaktör olarak kullanarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> radikalini suya metabolize eder ve SOD ile paralel etkinlik gösterir (178, 216). GSH-Px, GSH/GSSG dengesinin sağlanmasında ve LPO karşıtı dengenin korunmasında rol aldığı gibi, prostaglandin sentezinde ve prostasiklin oluşumunun regülasyonunda da fonksiyon görür (216, 217).

Periodontal hastalıkta oksidan/antioksidan dengesinin bozulduğu ve periodontitisli hastaların plazmalarında ROTnin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (144, 166, 218). Kronik periodontitisli bireylerde, periodontal yönden sağlıklı bireylere göre MDA düzeylerinde artış olduğu dişeti biyopsisi, salya ve DOS örneklerini analiz eden çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (144, 163, 219). Sobaniec ve ark. (220) deneysel periodontitis esaslı çalışmalarında, periodontitisli deneklerdeki kan MDA konsantrasyonlarını periodontal yönden sağlıklı olanlara göre daha yüksek saptamışlardır. Tsai ve ark.



(165) kronik periodontitisteki enflamasyon ve doku yıkımında, artmış LPO düzeylerinin önemli bir rol oynuyor olabileceğini ifade etmişlerdir.

Periodontitis varlığında DOSnda ROT miktarının arttığını gösteren bazı çalışmalarda antioksidan aktivite de değerlendirilmiş; antioksidan kapasitede değişiklik olmadığı (221), arttığı (222) veya azaldığı (166) şeklinde farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Esasen periodontal dokuda enflamasyonun artması, DOSnın hacim ve içeriğinin değişmesine neden olmaktadır. Periodontal yönden sağlıklı alanlarda birim zamandaki DOS hacminin azalması yeterli miktarda örnek toplanabilmesini güçleştirmektedir. Periodontal hastalıkta DOS hacmindeki ve içeriğindeki doku yıkım ürünlerinde meydana gelen artış ise, birim zamanda toplanan DOS örneğinin diagnostik değerini arttırmaktadır (10, 223). Bu noktadan çıkışla, çalışmamızda DOS total MDA ve antioksidan enzim değerleri üzerinde durulmuştur.

Chapple ve ark. (224), kronik periodontitisli bireylerde periodontal yönden sağlıklı bireylere göre DOS total antioksidan kapasitesinde ve GSH düzeylerinde düşüş olduğunu kaydetmişlerdir. Aynı çalışmada bütünlüğünü kaybetmiş epitelyal yüzeylerde GSH aktivitesinin önemli bir antioksidan ve antiinflamatuvar savunma oluşturduğu ve DOSnda bulunan GSHun lokal olarak aşamalı antioksidan cevaptan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Patel ve ark. (225) DOSnda GSH-Px düzeylerini değerlendirmişler, periodontal hastalık şiddeti ile DOS GSH-Px düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve periodontal hastalıklarda GSH-Px parametresinin oksidatif stresin bir belirteci olarak değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda, S grubundaki DOS MDA düzeyleri gerek S<sub>p</sub> grubuna gerekse DM gruplarına göre anlamlı düzeyde düşüktü. Antioksidan enzim aktivitesi değerlendirildiğinde ise, S grubu DOS

GSH total miktar ve konsantrasyon değerleri diğer tüm gruplardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı. DOS GSH-Px değerleri total miktar açısından gruplar arası farklılık göstermezken, konsantrasyon bazında S grubuyla diğer tüm gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı.

Periodontal hastalık varlığı ile DOS GSH düzeylerindeki düşüş, lokal mikrobiyal kompozisyon gibi eksojen bir etkiye ya da GSH sentezinde yer alan karmaşık bir hücrenel faktör ağının kontrolü altındaki  $\gamma$ -glutamyl yolunda oluşabilecek bir defekte bağlı olabilir. (144, 224). Carlsson ve ark. (226) Peptostreptococcus micros ve F. nucleatum türleri gibi belli periodontopatojenlerin GSH degradasyonu yapabildiğini göstermişlerdir.

GSH-Px ile ilgili literatürdeki bulgular, standardizasyon ve tutarlılık açısından GSH için olan bulgular kadar net değildir. Antioksidan ve anti-proenflamatuvar etkinliği olan GSH-Pxın DOS total miktarlarının tüm gruplar arasında farklılık göstermemesi, GSH-Px ile paralel etkinlik gösteren KAT, GSH S-transferaz vb. antioksidan enzim düzeylerindeki olası kompensasyonu ya da özellikle IL-1 $\beta$  gibi sitokinler ile GSH-Pxın etkileşiminde net olarak çözülememiş bazı mekanizmaları dşndrebilir (38, 217, 227).

Çalışmamızda sistemik yönden sağlıklı tüm bireylerde lokal savunmanın oksidan/antioksidan dengesindeki değişiklikler ile klinik periodontal parametreler arası korelasyonlar değerlendirildiğinde, klinik parametreler ile DOS MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri arasında herhangi bir kuvvetli ilişki bulunmadı. Sadece S<sub>p</sub> grubunda lokal enflamasyona ait klinik parametreler ile oksidatif stres düzeyleri arasında zayıf korelasyonlar vardı.

Sonuçlarımıza göre DOS MDA düzeylerinin sağlıklıya kıyasla periodontal hastalık varlığında artması, lokal immün cevap üzerinde

oksidatif stresin etkili olduğu görüşünü destekleyen bir bulgudur. Periodontal hastalıkta oksidatif stresin gelişimi ve şiddetlenmesinde, güçlü antioksidan ve anti-proenflamatuvar etkinliği olan GSHun DOS düzeylerinin düşmesi, MDA düzeyindeki artışın yanısıra antioksidan cevabın yetersiz kalışının da etkili olduğunu göstermektedir.

Kronik periodontitiste lokal immün-enflamatuvar yanıt, DM varlığında değişikliğe uğramaktadır (228, 229). Yakın dönem çalışmalarda bu durumun, aşırı şiddetli fagositik aktivite ve sonucunda dişeti dokusu ve DOS içeriğinde artmış pro-enflamatuvar sitokin ve mediyatör üretimi ile karakterize olduğu öne sürülmüştür (230-234). Hiperglisemik durumda İGSÜ üretimi, mitokondriyal elektron iletim zinciri disfonksiyonu ve ROT kaynağı olan plazma membranı NADPH oksidaz enziminin aktivasyonu artar. (11, 230). Karima ve ark. (235) DMlu bireylerde periferel nütrofillerin protein kinaz C aktivitelerinin ve  $O_2^-$  üretimlerinin yükseldiğini, metabolik kontrol ve periodontitis şiddeti arasında korelasyon bulunduğunu ifade etmişler ve DM varlığında periodontitis gelişimi için risk artışını, nütrofillerin yönlendirdiği artmış enflamasyona ve oksidatif strese bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Gyurko ve ark. (236) da, periodonsiyumda DMA bağlı doku hasarının gelişiminde kronik hiperglisemik durumun şiddetlenmiş enflamatuvar yanıtı neden olduğunu, nütrofillerde marjinalizasyonu ve  $O_2^-$  üretimini uyardığını bildirmişlerdir. Hiperglisemide meydana gelen lökosit defektleri periodontal patojenlere karşı konağın doğal immün yanıtını bozmakta ve periodontal dokuda ROT yükünü arttırarak, doku yıkımına katkıda bulunmaktadırlar (11, 236). Tip 2 DMlu bireylerin DOSlarında IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi pro-enflamatuvar sitokin düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Tip 2 DMlu bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviyi değerlendiren bir

çalışmada, DMlu bireylerin DOSlarında MPO aktivitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (237). Ancak, literatürde DMlu hastalarda DOS oksidatif stres belirteçleriyle ilgili bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda DM<sub>i</sub> ile S<sub>p</sub> grupları arasında total ve bölgesel bazda hiçbir periodontal parametrede farklılık bulunamazken, DM<sub>k</sub> grubunun periodontal durumu, bu iki gruba göre daha kötü idi. Klinik periodontal duruma paralel olarak, DM<sub>k</sub> grubunda total miktar bazında DOS MDA düzeylerinin, DM<sub>i</sub> ile S<sub>p</sub> gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi. S<sub>p</sub> ve DMlu grupları arasında DOS MDA total ve konsantrasyon değerleri farklılık göstermedi. DOS GSH total miktarları DM<sub>k</sub> grubunda S<sub>p</sub> grubuna göre anlamlı düzeyde düşük çıkarken, DM<sub>i</sub> grubundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Konsantrasyon bazında da DOS GSH düzeyleri paralellik göstermesine rağmen, yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. DM varlığının, periodontal hastalıkta GSH-Px lokal aktivitesi açısından herhangi bir farklılığa neden olmadığı belirlendi.

Çalışmamızda, periodontitise DMun eklenmesi ile meydana gelen konak yanıtı modülasyonu, DOS MDA ve GSH düzeylerindeki farklılıklarla net olarak izlendi. Ek olarak, klinik ve biyokimyasal verilerin yanısıra özellikle DM<sub>k</sub> grubunda saptanan zayıf da olsa korelasyonların fazlalığı, metabolik kontrolün kötüleşmesiyle lokal olarak periodontitiste oksidatif stresin ve dolayısıyla periodontal yıkımın artacağı görüşünü destekler niteliktedir.

DM gelişimi, ilerleyişi ve komplikasyonlarının oluşumunda oksidatif stres ön planda yer almaktadır (178, 238). DM patogenezinde, metabolik regülasyonu bozulmuş olan glukozun kollajeni modifiye etmesi sonucu İGSÜ meydana gelir ve lipit yıkımını uyararak MDA oluşumuna yol açar. MDA, modifiye edilmiş kollajen üzerinde daha

fazla çapraz bağlanmaya neden olur ve bağ dokuda yıkımı arttırır (239). Wierusz-Wysocka ve ark. (240) DMlu hastalarda metabolik kontrol düzeyi ve serbest radikal aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, plazma H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve serum MDA konsantrasyonlarının DMlu bireylerde sistemik yönden sağlıklılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada DMlu bireylere kısa dönem yoğun insülin terapisi verilmiş ve yapılan ikinci değerlendirmede, adı geçen iki parametrenin anlamlı düşüşlerine rağmen sağlıklı bireylere göre yüksek değerlerde kaldıkları belirtilmiştir.

De Mattia ve ark. (241) tip 2 DMlularda GSH infüzyonunun glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini değerlendirerek, eritrositteki GSH/GSSG oranı ile total glukoz alımı arasında pozitif bir korelasyon bulgulamış ve hücre içi GSH redoks durumunun tip 2 DMlulardaki insülin direncinde önemli bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Whillier ve ark. (242) ise tip 2 DMlularda eritrositlerdeki GSH sentezini değerlendirdikleri çalışmalarında, DMlu bireylerle sağlıklı bireyler arasında GSH konsantrasyonu ve sentezleme yeteneği açısından anlamlı bir fark kaydetmemişlerdir. Aynı çalışmada, tip 2 DMlularda daha yüksek bir oksidatif yük bulunduğunu ve GSH sentezindeki devamlılığın antioksidan dengenin devamlılığını sağlamaya yönelik bir unsur olduğunu öne sürmüşlerdir.

DMlularda GSH-Px aktivitesinin etkisi ile ilgili olarak farklı görüşler ifade edilmiştir. Ağırlıklı olarak tip 1 DMlulardaki durumu değerlendiren bazı çalışmalarda DM ile artmış, azalmış veya ilişkisiz GSH-Px aktivitesi bildirilmiştir (16). Carmeli ve ark. (243) farklı yaşlardaki sistemik yönden sağlıklı ve tip 2 DMlu kadınlarda yaşla birlikte kan SOD aktivitelerinde artış ve GSH-Px aktivitelerinde düşüş

belirlemişler, ancak DM varlığında bu değişikliklerin benzer bir seyir göstermediğini kaydetmişlerdir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kan MDA düzeyleri DMlu bireylerde, sistemik yönden sağlıklı bireylere göre daha yüksekti. Ek olarak, DM<sub>K</sub> grubundaki bireylerin kan MDA düzeylerinin, DM<sub>I</sub> grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu kaydedildi. Kan GSH düzeylerindeki karşılaştırmalarda hiçbir grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık, belirgin sayısal farklılıklara rağmen, tespit edilemedi. GSH-Px düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın tespit edilememesinin yanısıra, tüm gruplardaki sayısal değerlerin yakınlığı dikkat çekiciydi. Sonuçlarımıza göre DMlu bireylerde kan MDA seviyelerinin, sistemik yönden sağlıklı bireylere göre daha yüksek olmasının ve metabolik kontrolün kötüleştiğinde artış göstermesinin, DM ve glukoz dinamiğinde oksidatif stresin etkisini desteklemektedir. MDA düzeylerindeki artışa karşın GSH düzeylerindeki düşüş, DM varlığında özellikle metabolik kontrolün kötüleşmesiyle paralel olarak antioksidan enzim aktivitesinin de yetersiz kaldığını ve oksidatif stresin şiddetlendiğini göstermektedir.

Hiperglisemi, konak savunmasını zayıflatır ve enfeksiyona duyarlılığı artırır. Aktif veya kronikleşmiş bir enfeksiyon, DM komplikasyon gelişimi riskini de arttırabilmektedir (244). Daha önce birçok çalışmada tip 2 DM ile CRP, IL-6 veya fibrinojen gibi sistemik enflamatuvar cevap belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (245).

Sistemik enflamatuvar cevap; insülinin sinyal iletimini baskılayarak, aktivitesini bozabilmektedir (246). Literatürde DM prevelansı ile sitomegalovirus, Herpes simplex, Helicobacter pylori (H. pylori), B ve C hepatit enfeksiyonları ve periodontal patojenlerin neden

olduğu enfeksiyonlar arasında ilişkinin olduğunu ya da olmadığını (246, 247) öne süren çok sayıda çalışma vardır (93, 145, 246). Serwin ve ark. (248) kötü metabolik kontrole sahip DMlu bireylerde enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını değerlendirdikleri çalışmalarında; birçok vakada birden fazla fokal enfeksiyon odağı tespit ederken, en sık kaydedilen lokasyonları faringeal ve nazal kavite, larinks, nazal sinüs, alt ve üst çene ve üriner sistem olarak belirlemişler, metabolik kontrolü kötü olan DMlu bireylerde de fokal enfeksiyon ve enflamasyon odaklarının detaylı bir biçimde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda, periodontal durum açısından farklılık sergilemeyen  $S_p$  ve  $DM_i$  grupları kan MDA düzeyleri açısından değerlendirildiğinde,  $DM_i$  grubunda daha yüksek MDA düzeylerinin saptanması, hiperglisemi ile bağlantılı gözükmektedir. Kan MDA değerlerinin  $DM_K$  grubunda daha da yüksek saptanması, kontrolü güçleşen hiperglisemi ve ek olarak periodontal enflamasyonun şiddetlenmesiyle ilişkilendirilebilir.

PON karaciğerde sentezlenen,  $Ca^{+2}$  bağımlı çalışan ve antioksidan aktivite gösteren bir enzim ailesidir. Ailenin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır ancak paraoksonu hidrolize edebilen ve serumda tespit edilebilen tipi PON1dir (249). Literatürde DM, böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit, erken gebelik kaybı, epitelyal over karsinomu, H. Pylori enfeksiyonu varlığında ve sigara tüketiminde PON1 aktivitesinde belirgin düşüş kaydeden çalışmalar bulunmaktadır (250-257).

PON1 antioksidan aktivitesinin yanısıra LDL-lipoproteinlerinin oksidatif hasarını engelleyerek antiaterojenik etki gösterir. LDL üzerinde LOOHin akümüülasyonunu azalttığı ve hidroperoksitleri indirgeyebildiği düşünülen PON1, aynı zamanda hafif düzeyde oksidize olmuş LDL'nin biyolojik etkilerini düşürür (258). Antioksidan ve

antiaterojenik özellikleri dolayısıyla PON1, DM ve komplikasyonlarının patogenezinde yakın dönemdeki bazı çalışmalarda değerlendirilmiş, özellikle DMta vasküler komplikasyonların gelişimi açısından bir prediktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (259). Abbott ve ark. (260) ve Ikeda ve ark. (261) serum PON aktivitesinin sağlıklı bireylere göre düştüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda sırasıyla, DMLu bireylerde serum PON değerleri ile periferal nöropati ve vasküler komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu kaydetmişlerdir (260, 261).

Literatürde DMun vasküler komplikasyonlarıyla PON aktivitesi arasında bir ilişki olmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Mackness ve ark. (262) komplikasyonsuz veya retinopatili tip 2 DMLularda serum PON1 düzeylerini ve PON polimorfizmlerini değerlendirdikleri çalışmalarında, komplikasyon varlığının aktivite düzeyinde etki göstermediğini ancak PON1-PON2 etkileşiminin komplikasyonlu bireylerde metabolik kontrolü etkiliyor olabileceğini belirtmişlerdir. Letellier ve ark. (263) vasküler komplikasyonlu veya komplikasyonsuz tip 2 DMLularda serum PON aktivitesini ve PON gen polimorfizmini değerlendirmişler ve tip 2 DMularda sağlıklı bireylere göre daha düşük PON aktivitesi olduğunu ve komplikasyon varlığıyla PON konsantrasyonu ve polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ifade etmişlerdir.

DMta PON aktivitesinin vasküler komplikasyonların yanısıra metabolik kontrol düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sözmen ve ark. (264) hipertansif, tip 2 DMLu bireylerde SOD, KAT ve PON aktivitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, antioksidan enzimlerdeki değişikliklerin kötü metabolik kontrol gelişimine yol açtığı sonucuna ulaşmışlardır. Yine Sözmen ve ark.nın (265) başka bir



çalışmasında tip 2 DMLularda KAT/SOD ve KAT/PON oranları ile HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, DMLu bireylerdeki PON aktivitesinin, sistemik yönden sağlıklı bireylerin oluşturduğu her iki gruptaki bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde az olduğu saptandı. Ancak, PON değerleri DM<sub>K</sub> ve DM<sub>I</sub> grupları arasında farklılık sergilemedi. Çalışmamızda, DM hastalarında sağlıklılara göre daha düşük PON düzeyleri literatürle uyumludur (260-266). Ancak, kötü metabolik kontrole rağmen PON aktivitesinde anlamlı bir azalma olmayışı, çalışmamıza katılan DMLu bireylerde kardiyovasküler vb. komplikasyon ve ciddi lipit profili farklılıkları olmayışı ile ilişkilendirilebilir.

PON aktivitesi ile fokal enfeksiyon odağı varlığı arasındaki ilişkiye ait çalışmalar az sayıda ve aterosklerotik riskin öngörülebilmesi çerçevesindedir. Aslan ve ark. (254), H. pylori enfeksiyonunun ateroskleroz sürecine katkıda bulunduğu hipotezine dayanarak yaptıkları çalışmalarında; var olan enfeksiyonda serum PON ve PON substratı olan arilesteraz seviyelerinde düşüş kaydetmişler ve aterosklerotik risk açısından düşük serum PON düzeylerinin, düşük HDL-kolesterol değerleri ile birlikte olduğunu ifade etmişlerdir. Van Lenten ve ark. (267) aterogenezde virüslerin potansiyel etken olmaları düşüncesinden yola çıkarak yaptıkları hayvan çalışmaları sonucunda, akut influenza enfeksiyonunda enfeksiyon sürecinde HDL üzerindeki PON aktivitesinin göreceli olarak azaldığını, bunun da HDL molekülünün anti-enflamatuvar niteliğini kaybetmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Literatürde, fokal enfeksiyon odağı olarak sağlıklı veya DMLu bireylerde periodontal hastalık varlığında PON aktivitesi bağlamında değerlendirme yapan bir çalışmaya rastlanmadı. Ünür ve ark. (268), tip 2 DMLularda PON gen polimorfizmleriyle oral problemlerin ilişkisini

değerlendirdikleri çalışmalarında; DMLulardaki PON aktivitesinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu, PON polimorfizmi ile enzim aktivitesi arasında bir ilişki bulunmadığını, PON1 55 M allel taşıyıcılarında periodontal ve/veya gingival problemler (gingivitis, periodontitis, kandidiyazis, glossitis, oral ülserasyonlar, tat duyusu kaybı ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi) açısından risk artışı olduğunu kaydetmişlerdir. Hettne ve ark. (269) periodontitis ile ateroskleroz arasındaki olası ilişkide, aday genler içerisinde en önde olanın PON1 olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda en yüksek kan PON değeri S grubunda idi. Ancak, sağlıklı bireylerde periodontal hastalığın varlığı ve DMLu bireylerde metabolik kontrolün niteliğine bağlı olarak periodontal hastalık bulgularının şiddetlenmesine rağmen gruplar arasında kan PON değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamız sonucunda, nonspesifik bir fokal enfeksiyon olan periodontal hastalığın, sağlıklı bireylerde PON aktivitesinin göreceli olarak düşüşüne yol açtığı söylenebilir. Sağlıklı bireylere kıyasla DMLu bireylerdeki PON aktivitesindeki azalma literatüdeki çalışmalarla uyumluluk sergiledi. Ancak, literatürden farklı olarak metabolik kontrolün kötüleşmesi ile PON aktivitesinde düşüş saptanmadı. Bu durum, DMLu gruplara dahil edilen bireylerde vasküler ve periferik nöropati gibi komplikasyonların olmayışı ile ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları; tip 2 DMLu bireylerde klinik periodontal durumdaki ve metabolik kontroldeki kötüleşmenin paralellik gösterdiğini, lokal ve sistemik oksidatif stres düzeylerinin bu ilişkide rol oynuyor olabileceğini desteklemiştir. Oksidatif stresi oksidan/antioksidan dengesinin bozulması olarak tanımlarsak, periodontal hastalık varlığında ve DMta metabolik kontrolün

kötüleşmesi durumunda hem lokal hem sistemik oksidatif stres düzeylerindeki artışın, LPO son ürünü olan MDA düzeylerindeki artışın yanısıra, özellikle hücre içi redoks dengesinde önemli rol alan GSH düzeylerindeki düşüşten dolayı olduğu ifade edilebilir.

Çalışmamızın sonuçlarının yorumlanmasında, özellikle DMlu bireylerdeki lokal ve sistemik parametrelerin geniş bir aralığa yayılımı ve oksidatif stres bağlantılı immün-enflamatuvar cevabın bireyler arasında farklı olmasına neden olabilecek diyet tipi, yaşam tarzı ve genetik çeşitlilik gibi etkenlerin varlığı göz ardı edilmemelidir. Bu noktada tip 2 DMun etyopatogenezinde genetiğin çok güçlü bir komponent olduğunun ve ağırlıklı olarak gen polimorfizmi esaslı genetik duyarlılığın, periodontal hastalık ile paylaştığı önemli bir ortak özellik olduğunun altını tekrar çizmek gerekir.

İleriye dönük olarak, klinik tablosunda majör vasküler komplikasyonu ve anormal lipit paneli bulunan DMlu bireylerde periodontal ve sistemik durum arasındaki ilişkinin, oksidatif stres belirteçleri ve PON enzim aktivitesi bağlamında değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tip bir çalışma çerçevesinde, PON1 enzimi ile ilgili gen polimorfizminin de dikkate alınması ve değerlendirmesi önemli bir katkı sağlayacaktır.

## ÖZET

### **Farklı Düzeylerde Metabolik Kontrole Sahip Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalığı Olan Kronik Periodontitisli Bireylerde Malondialdehit ve Antioksidan Enzim Düzeyleri**

Bu çalışmada; farklı metabolik kontrol düzeyine sahip tip 2 diabetes mellituslu (DM), kronik periodontitisli hastalarda malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), indirgenmiş glutatyon (GSH) ve paraoksonaz (PON) düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tip 2 DM'li, kronik periodontitisli 42 hasta, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerine göre "metabolik olarak kontrol altında olan (22 birey)" ve "metabolik olarak kontrol altında olmayan (20 birey)" şeklinde sınıflandırıldı. Yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş, sistemik yönden sağlıklı 42 hasta, periodontal durumlarına göre 'periodontal yönden sağlıklı (20 birey)' ve "kronik periodontitis (22 birey)" olarak sınıflandırıldı. Klinik periodontal parametre olarak plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), periodontal cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) kaydedildi. Ayrıca lipit ve glukoz metabolizmasına ait biyokimyasal parametreler de kaydedildi. MDA, GSH-Px, GSH ve PON düzeylerinin belirlenmesi için dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve kan örnekleri alındı.

Klinik periodontal parametreler açısından iyi metabolik kontrol altındaki DM'li bireylerle sistemik yönden sağlıklı, kronik periodontitisli bireyler arasında fark bulunmazken, kötü metabolik kontrolün periodontal parametrelerle korelasyon gösterdiği belirlendi. DOS ve kanda MDA düzeyleri, kötüleşen periodontal durum ve metabolik kontrol ile artış gösterirken, antioksidan kapasitedeki düşüşün özellikle GSH parametresi üzerinde izlendi. DM'li bireylerde PON aktivitesinde düşüş izlenirken, metabolik kontrol düzeyi ile PON aktivitesi arasında bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızın bulguları; tip 2 DM'li bireylerde klinik periodontal durumdaki ve metabolik kontroldeki kötüleşmenin paralellik gösterdiğini, lokal ve sistemik oksidatif stres düzeylerinin bu ilişkide rol oynuyor olabileceğini desteklemiştir.

**Anahtar sözcükler:** Tip 2 Diabetes mellitus, kronik periodontitis, oksidatif stres, MDA, paraoksonaz

## SUMMARY

### **Malondialdehyde And Antioxidant Levels In Chronic Periodontitis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Different Stages Of Metabolic Control**

The aim of this cross-sectional study was to compare the levels of malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GP-x), reduced glutathione (GSH) and paraoxonase (PON) within gingival crevicular fluid (GCF) and blood samples of chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) under different stages of metabolic control.

Forty-two DM2 patients with chronic periodontitis were classified as 'metabolically bad controlled' (n=20) and "metabolically good controlled" (n=22) in respect to their glycated haemoglobin (HbA1c) levels. Forty-two systemically healthy, age and sex matched individuals with chronic periodontitis (n=22) and without periodontal disease (n=20) were also recruited to serve as controls. Biochemical parameters related to glucose and lipid metabolism were recorded along with clinical periodontal parameters. GCF and blood samples were collected in order to determine levels of MDA, GP-x and GSH while PON activity was determined in serum of the participants.

While there were no differences in clinical periodontal parameters between diabetic patients under good metabolic control and systemically healthy, chronic periodontitis patients, it was spotted that bad metabolic control correlated with clinical periodontal parameters positively. While MDA levels in GCF and blood correlated with worsening periodontal condition and metabolic control, depletion in antioxidant capacity was observed in GSH parameter specifically. As PON activity in diabetics exhibited a significant decrease in comparison to healthy individuals, there was not any relationship between PON activity and stage of metabolic control.

Our findings support the idea that worsening in clinical periodontal status and metabolic control exhibited paralelism and levels of local and systemic oxidative stress levels could be playing and important role in this relationship.

**Keywords:** Type 2 Diabetes mellitus, chronic periodontitis, oxidative stress, MDA, paraoxonase

## KAYNAKLAR

1. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18(3 Suppl):1-11
2. Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol 2000* 2003; 32:82-104
3. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1:S55-60
4. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008; 14(3):191-203
5. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):13-9
6. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4):727-52
7. Dostou J, Gerich J. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2:S149-56
8. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent* 2008; 29(7):402-8, 410, 412-3
9. Mealey BL, Rethman MP. Periodontal disease and diabetes mellitus. Bidirectional relationship. *Dent Today* 2003; 22(4):107-13
10. Lamster IB, Ahlo JK. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098:216-29
11. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol 2000* 2007; 43:233-44
12. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1):44-84

13. Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *J Med Chem* 2004; 47(17):4113-7
14. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(5):287-96
15. Ginde AA, Cagliero E, Nathan DM, Camargo CA, Jr. Value of risk stratification to increase the predictive validity of HbA1c in screening for undiagnosed diabetes in the US population. *J Gen Intern Med* 2008; 23(9):1346-53
16. Ramakrishna V, Jaikhanani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetol* 2008; 45(1):41-6
17. Srinivasan KN, Pugalendi KV, Sambandam G, Ramakrishna Rao M, Krishnan S, Menon VP. Comparison of glycoprotein components, tryptophan, lipid peroxidation and antioxidants in borderline and severe hypertension and myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998; 275(2):197-203
18. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC et al. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4):295-300
19. Knight JA. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30(2):145-58
20. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem* 2007; 18(9):567-79
21. Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. Executive summary report. *J Nutr* 2004; 134(11):3143S-3163S
22. Lam MA, Pattison DI, Bottle SE, Keddie DJ, Davies MJ. Nitric oxide and nitroxides can act as efficient scavengers of protein-derived free radicals. *Chem Res Toxicol* 2008; 21(11):2111-9
23. Russell RC, Roth AC, Kucan JO, Zook EG. Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *J Reconstr Microsurg* 1989; 5(1):79-84
24. Van Wijk R, Van Wijk EP, Wiegant FA, Ives J. Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: state of the art. *Indian J Exp Biol* 2008; 46(5):273-309

25. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception* 2002; 65(4):305-11
26. Leusen JH, Verhoeven AJ, Roos D. Interactions between the components of the human NADPH oxidase: a review about the intrigues in the phox family. *Front Biosci* 1996; 1:d72-90
27. Peskin AV. Cu,Zn-superoxide dismutase gene dosage and cell resistance to oxidative stress: a review. *Biosci Rep* 1997; 17(1):85-9
28. Raha S, Myint AT, Johnstone L, Robinson BH. Control of oxygen free radical formation from mitochondrial complex I: roles for protein kinase A and pyruvate dehydrogenase kinase. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(5):421-30
29. Juranek I, Bezek S. Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species--cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 2005; 24(3):263-78
30. Sharpe MA, Robb SJ, Clark JB. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations. *J Neurochem* 2003; 87(2):386-94
31. Liochev SI, Fridovich I. The Haber-Weiss cycle -- 70 years later: an alternative view. *Redox Rep* 2002; 7(1):55-7; author reply 59-60
32. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 2000; 149(1):43-50
33. Khan AU, Kasha M. Singlet molecular oxygen in the Haber-Weiss reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(26):12365-7
34. Gutteridge JM, Maitt L, Poyer L. Superoxide dismutase and Fenton chemistry. Reaction of ferric-EDTA complex and ferric-bipyridyl complex with hydrogen peroxide without the apparent formation of iron(II). *Biochem J* 1990; 269(1):169-74
35. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science* 1988; 240(4852):640-2
36. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett* 1995; 82-83:969-74
37. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12(10):1161-208



38. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28
39. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119(6):598-620
40. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899:136-47
41. Morrow JD, Chen Y, Brame CJ, Yang J, Sanchez SC, Xu J ve ark. The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metab Rev* 1999; 31(1):117-39
42. Leutner S, Eckert A, Muller WE. ROS generation, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the aging brain. *J Neural Transm* 2001; 108(8-9):955-67
43. Quinlan GJ, Gutteridge JM. Hydroxyl radical generation by the tetracycline antibiotics with free radical damage to DNA, lipids and carbohydrate in the presence of iron and copper salts. *Free Radic Biol Med* 1988; 5(5-6):341-8
44. Wallace SS. Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radic Biol Med* 2002; 33(1):1-14
45. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160(1):1-40
46. Mason RP, Stolze K, Flitter WD. Free radical reactions with DNA and its nucleotides. *Basic Life Sci* 1990; 52:119-25
47. Peskin AV. Interaction of reactive oxygen species with DNA. A review. *Biochemistry (Mosc)* 1997; 62(12):1341-7
48. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot (Lond)* 2003; 91 Spec No:179-94
49. Greenwald RA. Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases. A critical review. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(2):201-9
50. Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL. Invited review: manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res* 2001; 34(4):325-36
51. Bhamre S, Nuzzo RL, Whitin JC, Olshen RA, Cohen HJ. Intracellular reduction of selenite into glutathione peroxidase. Evidence for involvement of NADPH and not glutathione as the reductant. *Mol Cell Biochem* 2000; 211(1-2):9-17

52. Zachara BA, Gromadzinska J, Wasowicz W, Zbrog Z. Red blood cell and plasma glutathione peroxidase activities and selenium concentration in patients with chronic kidney disease: a review. *Acta Biochim Pol* 2006; 53(4):663-77
53. Cheng W, Fu YX, Porres JM, Ross DA, Lei XG. Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J* 1999; 13(11):1467-75
54. Vaziri ND, Lin CY, Farmand F, Sindhu RK. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. *Kidney Int* 2003; 63(1):186-94
55. Hall AG. Review: The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(3):238-45
56. Salinas AE, Wong MG. Glutathione S-transferases--a review. *Curr Med Chem* 1999; 6(4):279-309
57. Matthews GM, Butler RN. Cellular mucosal defense during *Helicobacter pylori* infection: a review of the role of glutathione and the oxidative pentose pathway. *Helicobacter* 2005; 10(4):298-306
58. Birlouez-Aragon I, Tessier FJ. Antioxidant vitamins and degenerative pathologies. A review of vitamin C. *J Nutr Health Aging* 2003; 7(2):103-9
59. Duarte TL, Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res* 2005; 39(7):671-86
60. Hinds TS, West WL, Knight EM. Carotenoids and retinoids: a review of research, clinical, and public health applications. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(7):551-8
61. Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG. The carotenoids as anti-oxidants--a review. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41(3):189-200
62. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266(1-2):37-56
63. Becker BF, Reinholz N, Leipert B, Raschke P, Permanetter B, Gerlach E. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest* 1991; 100(3 Suppl):176S-181S

64. Pirisino R, Di Simplicio P, Ignesti G, Bianchi G, Barbera P. Sulfhydryl groups and peroxidase-like activity of albumin as scavenger of organic peroxides. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20(7):545-52
65. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200(2):248-54
66. Pinchuk I, Lichtenberg D. The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Prog Lipid Res* 2002; 41(4):279-314
67. Klouche K, Morena M, Canaud B, Descomps B, Beraud JJ, Cristol JP. Mechanism of in vitro heme-induced LDL oxidation: effects of antioxidants. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(9):619-25
68. Comporti M. Introduction-serial review: iron and cellular redox status. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(7):565-7
69. Kleinova M, Hewitt M, Brezova V, Madden JC, Cronin MT, Valko M. Antioxidant properties of carotenoids: QSAR prediction of their redox potentials. *Gen Physiol Biophys* 2007; 26(2):97-103
70. Dworakowski R, Anilkumar N, Zhang M, Shah AM. Redox signalling involving NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Biochem Soc Trans* 2006; 34(Pt 5):960-4
71. Guittet O, Roy B, Lepoivre M. Nitric oxide: a radical molecule in quest of free radicals in proteins. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55(8-9):1054-67
72. Kasparova S, Brezova V, Valko M, Horecky J, Mlynarik V, Liptaj T ve ark. Study of the oxidative stress in a rat model of chronic brain hypoperfusion. *Neurochem Int* 2005; 46(8):601-11
73. Hengstler JG, Bolt HM. Oxidative stress: from modification of cell-cycle related events, secondary messenger function, dysregulation of small GTPases, protein kinases and phosphatases to redox-sensitive cancer models. *Arch Toxicol* 2008; 82(5):271-2
74. Kals J, Kampus P, Kals M, Pulges A, Teesalu R, Zilmer K ve ark. Inflammation and oxidative stress are associated differently with endothelial function and arterial stiffness in healthy subjects and in patients with atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(7):594-601
75. Iannello RC, Crack PJ, de Haan JB, Kola I. Oxidative stress and neural dysfunction in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl* 1999; 57:257-67

76. Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2007; 40(3-4):167-71
77. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997; 53(6):755-63
78. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T ve ark. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127(5):1674-9
79. Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol* 2002; 93(1):384-92
80. Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(8):855-72
81. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(5):595-602
82. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S5-20
83. SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Control Clin Trials* 2004; 25(5):458-71
84. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S62-7
85. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Reijonen H, Veijola R, Vahasalo P ve ark. Disease-associated autoantibodies and HLA-DQB1 genotypes in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Clin Exp Immunol* 1999; 116(1):78-83
86. Lee PT, Putnam A, Benlagha K, Teyton L, Gottlieb PA, Bendelac A. Testing the NKT cell hypothesis of human IDDM pathogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110(6):793-800
87. Taskinen MR, Smith U. Lipid disorders in NIDDM: implications for treatment. *J Intern Med* 1998; 244(5):361-70
88. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22(1):33-7

89. Virally M, Blickle JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab* 2007; 33(4):231-44
90. Zawalich WS, Kelley GG. The pathogenesis of NIDDM: the role of the pancreatic beta cell. *Diabetologia* 1995; 38(8):986-91
91. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C ve ark. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1371-2
92. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S ve ark. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(2):c54-7
93. Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA ve ark. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17(2):86-94
94. Cardoso CR, Salles GF. Macro and microvascular complications are determinants of increased infection-related mortality in Brazilian type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75(1):51-8
95. Tanizawa Y. Genetic diagnosis of diabetes mellitus: Wolfram syndrome--from positional cloning to DNA diagnosis. *Rinsho Byori* 2003; 51(6):544-9
96. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084:1-29
97. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 Diabetes Mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2004; 552:219-46
98. Perkins I. Diabetes mellitus epidemiology-classification, determinants, and public health impacts. *J Miss State Med Assoc* 2004; 45(12):355-62
99. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 1:S4-19
100. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(2):143-59
101. Murphy D. Acute complications of diabetes mellitus. *Nurse Pract Forum* 1998; 9(2):69-73
102. Bailes BK. Diabetes mellitus and its chronic complications. *AORN J* 2002; 76(2):266-76, 278-82; quiz 283-6

103. Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med* 2009; 76(3):216-26
104. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44:127-53
105. Carney RM, Schechter K, Homa M, Levandoski L, White N, Santiago J. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. *Diabetes Care* 1983; 6(4):378-80
106. Babbar A, Kaul N, Gupta S. Clinical significance of glycosylated haemoglobin (HbA1C) over fasting blood sugar for monitoring metabolic control in diabetic patients with or without complications. *J Indian Med Assoc* 1996; 94(11):414-6
107. Chen HS, Chen RL, Chang ZY, Li HD. A comparison of fructosamine and HbA1c for home self-monitoring blood glucose levels in type 2 diabetes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65(4):151-5
108. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(18):2279-99
109. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res* 2007; 32(1-2):19-37
110. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36(3):197-209
111. Leahy JL. Basal-prandial insulin therapy: Scientific concept review and application. *Am J Med Sci* 2006; 332(1):24-31
112. Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13(9):992-1010
113. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini G. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 Suppl 2:S94-S101
114. Collier A, Small M. The role of the polyol pathway in diabetes mellitus. *Br J Hosp Med* 1991; 45(1):38-40
115. Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med* 1998; 76(1):21-31

116. Gupta A, Tripathi AK, Tripathi RL, Madhu SV, Banerjee BD. Advanced glycosylated end products-mediated activation of polymorphonuclear neutrophils in diabetes mellitus and associated oxidative stress. *Indian J Biochem Biophys* 2007; 44(5):373-8
117. Dierckx N, Horvath G, van Gils C, Vertommen J, van de Vliet J, De Leeuw I ve ark. Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(8):999-1008
118. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, Hirai A, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999; 42(8):995-8
119. Lamster IB. Current concepts and future trends for periodontal disease and periodontal therapy, Part 2: Classification, diagnosis, and nonsurgical and surgical therapy. *Dent Today* 2001; 20(3):86-91
120. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70(4):457-70
121. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000; 79(6):31-5
122. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1):1-6
123. Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Marinho V, Bostanci N, McKay IJ ve ark. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006; 33(9):663-70
124. Gaggl AJ, Rainer H, Grund E, Chiari FM. Local oxygen therapy for treating acute necrotizing periodontal disease in smokers. *J Periodontol* 2006; 77(1):31-8
125. Herrera D, Roldan S, Sanz M. The periodontal abscess: a review. *J Clin Periodontol* 2000; 27(6):377-86
126. Schonfeld SE. The art and science of periodontal prognosis. *J Calif Dent Assoc* 2008; 36(3):175-9
127. Periodontal diseases: epidemiology and diagnosis. *J Am Dent Assoc* 1998; 129 Suppl:9S-14S
128. Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005; 76(8):1406-19
129. Ainamo J, Ainamo A. Risk assessment of recurrence of disease during supportive periodontal care. Epidemiological considerations. *J Clin Periodontol* 1996; 23(3 Pt 2):232-9

130. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29:177-206
131. Albandar JM, Tinoco EM. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000* 2002; 29:153-76
132. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3):517-32, v-vi
133. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000* 2002; 29:7-10
134. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *J Int Acad Periodontol* 1999; 1(4):110-6
135. Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int* 2004; 35(9):706-16
136. Tonetti MS. Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):88-101
137. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol* 1996; 49(5):M247-M255
138. Armitage GC. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 2003; 74(8):1237-47
139. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000* 2000; 24:193-214
140. Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2002; 29(1):48-53
141. Papapanou PN, Engebretson SP, Lamster IB. Current and future approaches for diagnosis of periodontal diseases. *N Y State Dent J* 1999; 65(4):32-7
142. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3):491-516, v
143. Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1975; 10(3):128-42
144. Borges I, Jr., Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Frode TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:45794



145. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94(1):10-21
146. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC ve ark. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999; 34(7):346-52
147. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(2):135-41
148. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79(8 Suppl):1560-8
149. Hingorani AD, D'Aiuto F. Chronic inflammation, periodontitis and cardiovascular diseases. *Oral Dis* 2008; 14(2):102-4
150. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 Suppl 4:3-10
151. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine* 2005; 31(1):34-40
152. Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis* 1998; 4(1):43-7
153. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007; 86(5):400-9
154. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA ve ark. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009; 80(2):190-201
155. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl):2089-100
156. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77(8):1289-303
157. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 2007; 137(3):657-64

158. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007; 43:160-232
159. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86(8):718-22
160. Milward MR, Chapple IL, Wright HJ, Millard JL, Matthews JB, Cooper PR. Differential activation of NF-kappaB and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(2):307-24
161. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Cooper PR, Chapple IL. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 147(2):255-64
162. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 2007; 34(2):103-10
163. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007; 34(7):558-65
164. Chapple IL. Oxidative stress, nutrition and neutrogenomics in periodontal health and disease. *Int J Dent Hyg* 2006; 4 Suppl 1:15-21; discussion 50-2
165. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM ve ark. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005; 40(5):378-84
166. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31(7):515-21
167. Canakci CF, Tatar A, Canakci V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77(11):1894-900
168. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000* 2006; 40:130-43
169. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 Suppl:26S-31S

170. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G ve ark. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl):1103-13
171. Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967; 38(6):Suppl:610-6
172. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22:121-35
173. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4):229-35
174. Placer ZA CL, Johnson BC, Estimation of products of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biological fluids. 1966.
175. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25(1):192-205
176. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 71(4):952-8
177. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1):265-75
178. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17(1):24-38
179. The relationship between diabetes and oral health among Australian adults. *Aust Dent J* 2008; 53(1):93-6
180. Kapp JM, Boren SA, Yun S, LeMaster J. Diabetes and tooth loss in a national sample of dentate adults reporting annual dental visits. *Prev Chronic Dis* 2007; 4(3):A59
181. Peck T, Price C, English P, Gill G. Oral health in rural South African type 2 diabetic patients. *Trop Doct* 2006; 36(2):111-2
182. Patino Marin N, Loyola Rodriguez JP, Medina Solis CE, Pontigo Loyola AP, Reyes Macias JF, Ortega Rosado JC ve ark. Caries, periodontal disease and tooth loss in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. *Acta Odontol Latinoam* 2008; 21(2):127-33
183. Khader YS, Albashaireh ZS, Hammad MM. Periodontal status of type 2 diabetics compared with nondiabetics in north Jordan. *East Mediterr Health J* 2008; 14(3):654-61

184. Leung EY, Crozier JE, Talwar D, O'Reilly DS, McKee RF, Horgan PG ve ark. Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008; 123(10):2460-4
185. Novak MJ, Potter RM, Blodgett J, Ebersole JL. Periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2008; 79(4):629-36
186. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005; 76(3):418-25
187. Wang TT, Chen TH, Wang PE, Lai H, Lo MT, Chen PY ve ark. A population-based study on the association between type 2 diabetes and periodontal disease in 12,123 middle-aged Taiwanese (KCIS No. 21). *J Clin Periodontol* 2009; 36(5):372-9
188. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30(3):182-92
189. Novaes AB, Jr., Gutierrez FG, Novaes AB. Periodontal disease progression in type II non-insulin-dependent diabetes mellitus patients (NIDDM). Part I-- Probing pocket depth and clinical attachment. *Braz Dent J* 1996; 7(2):65-73
190. Preferansow E, Golebiewska M, Kulikowska-Bielaczyc E, Gorska M. The assessment of periodontium in patients with uncontrolled diabetes. *Adv Med Sci* 2006; 51 Suppl 1:170-2
191. Lu HK, Yang PC. Cross-sectional analysis of different variables of patients with non-insulin dependent diabetes and their periodontal status. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24(1):71-9
192. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol* 2003; 74(8):1183-90
193. Negishi J, Kawanami M, Terada Y, Matsushashi C, Ogami E, Iwasaka K ve ark. Effect of lifestyle on periodontal disease status in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6(4):120-4
194. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol* 2006; 33(6):408-14
195. Leong P, Tumanyan S, Blicher B, Yeung A, Joshipura K. Periodontal disease among adult, new-immigrant, Chinese Americans in Boston with and without diabetes -- a brief communication. *J Public Health Dent* 2007; 67(3):171-3

196. Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2007; 34(2):118-23
197. Alpagot T, Silverman S, Lundergan W, Bell C, Chambers DW. Crevicular fluid elastase levels in relation to periodontitis and metabolic control of diabetes. *J Periodontal Res* 2001; 36(3):169-74
198. Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K, Bridges SR. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. *J Periodontol* 1996; 67(11):1185-92
199. Arrieta-Blanco JJ, Bartolome-Villar B, Jimenez-Martinez E, Saavedra-Vallejo P, Arrieta-Blanco FJ. Dental problems in patients with diabetes mellitus (II): gingival index and periodontal disease. *Med Oral* 2003; 8(4):233-47
200. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjellstrom CA, Wikblad KF. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(1):27-34
201. Zielinski MB, Fedele D, Forman LJ, Pomerantz SC. Oral health in the elderly with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Spec Care Dentist* 2002; 22(3):94-8
202. Ogunbodede EO, Fatusi OA, Akintomide A, Kolawole K, Ajayi A. Oral health status in a population of Nigerian diabetics. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6(4):75-84
203. Vechis-Bon S. Importance of diabetic equilibrium in periodontal condition. Clinical study. *Actual Odontostomatol (Paris)* 1990; 44(171):523-34
204. Hayden P, Buckley LA. Diabetes mellitus and periodontal disease in an Irish population. *J Periodontal Res* 1989; 24(5):298-302
205. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R ve ark. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontal Res* 1996; 31(7):508-15
206. Devangelio E, Santilli F, Formoso G, Ferroni P, Bucciarelli L, Michetti N ve ark. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(4):511-8
207. Yamagishi S, Imaizumi T. Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) may reflect tissue RAGE expression in diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(6):e32; author reply e33-4

208. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005; 32(1):40-4
209. Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):113-8
210. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(4):316-28
211. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(4):458-76
212. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999; 424(1-2):83-95
213. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis* 2008; 14(8):754-60
214. Moore K, Roberts LJ, 2nd. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 1998; 28(6):659-71
215. Kretzschmar M, Muller D. Aging, training and exercise. A review of effects on plasma glutathione and lipid peroxides. *Sports Med* 1993; 15(3):196-209
216. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(4):477-503
217. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1990; 262:145-58
218. Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(6):417-22
219. Mashayekhi F, Aghahoseini F, Rezaie A, Zamani MJ, Khorasani R, Abdollahi M. Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6(4):46-53

220. Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska ME. Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit* 2000; 6(5):875-81
221. Guarnieri C, Zucchelli G, Bernardi F, Scheda M, Valentini AF, Calandriello M. Enhanced superoxide production with no change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radic Res Commun* 1991; 15(1):11-6
222. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res* 2004; 39(5):287-93
223. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol* 1997; 2(1):123-37
224. Chapple IL, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Mol Pathol* 2002; 55(6):367-73
225. Patel SP, Pradeep AR, Chowdhry S. Crevicular fluid levels of plasma glutathione peroxidase (eGPx) in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol* 2009
226. Carlsson J, Larsen JT, Edlund MB. Utilization of glutathione (L-gamma-glutamyl-L-cysteinylglycine) by *Fusobacterium nucleatum* subspecies *nucleatum*. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9(5):297-300
227. Salvi A, Carrupt P, Tillement J, Testa B. Structural damage to proteins caused by free radicals: assessment, protection by antioxidants, and influence of protein binding. *Biochem Pharmacol* 2001; 61(10):1237-42
228. Zambon JJ, Reynolds H, Fisher JG, Shlossman M, Dunford R, Genco RJ. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988; 59(1):23-31
229. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol* 1998; 3(1):40-50
230. Giannopoulou C, Krause KH, Muller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol* 2008; 30(3):273-8
231. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(1):8-16

232. Duarte PM, de Oliveira MC, Tambeli CH, Parada CA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. Overexpression of interleukin-1beta and interleukin-6 may play an important role in periodontal breakdown in type 2 diabetic patients. *J Periodontal Res* 2007; 42(4):377-81
233. Bulut U, Develioglu H, Taner IL, Berker E. Interleukin-1 beta levels in gingival crevicular fluid in type 2 diabetes mellitus and adult periodontitis. *J Oral Sci* 2001; 43(3):171-7
234. Kurtis B, Develioglu H, Taner IL, Balos K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid (GCF) from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), adult periodontitis and healthy subjects. *J Oral Sci* 1999; 41(4):163-7
235. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH ve ark. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol* 2005; 78(4):862-70
236. Gyurko R, Siqueira CC, Caldon N, Gao L, Kantarci A, Van Dyke TE. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol* 2006; 177(10):7250-6
237. Goncalves D, Correa FO, Khalil NM, de Faria Oliveira OM, Orrico SR. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(9):799-806
238. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4(1):5
239. Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43(5):550-7
240. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Byks H, Zozulinska D, Wykretowicz A, Kazmierczak M. Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27(3):193-7
241. De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Armiento A, Ferri C ve ark. Influence of reduced glutathione infusion on glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47(8):993-7
242. Whillier S, Raftos JE, Kuchel PW. Glutathione synthesis by red blood cells in type 2 diabetes mellitus. *Redox Rep* 2008; 13(6):277-82
243. Carmeli E, Coleman R, Berner YN. Activities of antioxidant scavenger enzymes (superoxide dismutase and glutathione peroxidase) in erythrocytes



- in adult women with and without type II diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004; 5(2):171-5
244. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90(5A):27G-33G
  245. Lutsey PL, Pankow JS, Bertoni AG, Szklo M, Folsom AR. Serological evidence of infections and Type 2 diabetes: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Diabet Med* 2009; 26(2):149-52
  246. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25(1):4-7
  247. Ojetti V, Migneco A, Silveri NG, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The role of *H. pylori* infection in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1(3):343-7
  248. Serwin D, Nazim-Zygadlo E. Inflammation focal spots in uncontrolled diabetes. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 17 Suppl 1:153-5
  249. James RW. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(9):1052-9
  250. Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, Holloway B, Karschimkus C, Jenkins AJ ve ark. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications* 2006; 20(5):322-8
  251. Saeed SA, Elsharkawy M, Elsaed K, Fouda O. Paraonase-1 (PON1) activity as a risk factor for atherosclerosis in chronic renal failure patients. *Hemodial Int* 2008; 12(4):471-9
  252. Aviram M, Rosenblat M. Paraonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(9):1304-16
  253. Baskol G, Baskol M, Yurci A, Ozbakir O, Yucesoy M. Serum paraonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with ulcerative colitis. *Cell Biochem Funct* 2006; 24(3):283-6
  254. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Gur M ve ark. Serum paraonase-1 activity in *Helicobacter pylori* infected subjects. *Atherosclerosis* 2008; 196(1):270-4
  255. Isik B, Ceylan A, Isik R. Oxidative stress in smokers and non-smokers. *Inhal Toxicol* 2007; 19(9):767-9

256. Toy H, Camuzcuoglu H, Celik H, Erel O, Aksoy N. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activities in early pregnancy failure. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(5-6):76-81
257. Camuzcuoglu H, Ario DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3):481-5
258. Huen K, Richter R, Furlong C, Eskenazi B, Holland N. Validation of PON1 enzyme activity assays for longitudinal studies. *Clin Chim Acta* 2009; 402(1-2):67-74
259. Inoue M, Suehiro T, Nakamura T, Ikeda Y, Kumon Y, Hashimoto K. Serum arylesterase/diaxoxonase activity and genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49(11):1400-5
260. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(11):1812-8
261. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Aii K ve ark. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47(5):598-602
262. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98(3):355-63
263. Letellier C, Durou MR, Jouanolle AM, Le Gall JY, Poirier JY, Ruelland A. Serum paraoxonase activity and paraoxonase gene polymorphism in type 2 diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab* 2002; 28(4 Pt 1):297-304
264. Sozmen B, Delen Y, Girgin FK, Sozmen EY. Catalase and paraoxonase in hypertensive type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. *Clin Biochem* 1999; 32(6):423-7
265. Sozmen EY, Sozmen B, Delen Y, Onat T. Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch Med Res* 2001; 32(4):283-7
266. Flekac M, Skrha J, Zidkova K, Lacinova Z, Hilgertova J. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiol Res* 2008; 57(5):717-26

267. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation* 2001; 103(18):2283-8
268. Unur M, Demirez E, Agachan B, Gormus U, Ergen A, Dalan B ve ark. The relationship of oral disturbances of diabetes mellitus patients with paraoxonase gene polymorphisms. *Cell Biochem Funct* 2008; 26(8):870-3
269. Hettne KM, Weeber M, Laine ML, ten Cate H, Boyer S, Kors JA ve ark. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: lipopolysaccharide as a case study. *J Clin Periodontol* 2007; 34(12):1016-24

## **EKLER**

**EK 1.** SDÜ Tıp Fakóltesi Dekanlığı Etik Kurulu Kararı

**EK 2.** Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu