

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

**KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN PERİODONTİTİSLİ  
BİREYLERDE ANTİOKSİDAN ENZİM VE MALONDİALDEHİT  
DÜZEYLERİ**

**GİZEM KILINÇ**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. F. Yeşim BOZKURT**

**Tez No: 25**

**2009-İSPARTA**

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

**KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞI OLAN PERİODONTİTİSLİ  
BİREYLERDE ANTİOKSİDAN ENZİM VE MALONDİALDEHİT  
DÜZEYLERİ**

**GİZEM KILINÇ**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. F. Yeşim BOZKURT**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi  
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
1172-D-05 Proje numarası ile desteklenmiştir  
Tez No: 25**

**2009-İSPARTA**

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL ve ONAY</b> .....	i
<b>ÖNSÖZ</b> .....	ii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	iii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	v
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	vi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİ</b> .....	4
2-1. Periodontal Hastalık ve Patogenezi .....	4
2-2. Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS) .....	7
2-3. Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve Antioksidanlar .....	9
2-3.1. ROT .....	10
2-3.2. ROT'un Biyolojik Yapılara Etkileri ve Malondialdehit Oluşumu ...	14
2-3.3. Antioksidan Savunma Mekanizmaları .....	17
2-3.3.1. Antioksidan Etkiler .....	17
2-3.3.2. Antioksidan Türleri .....	18
2-4. Periodontal Hastalıkta ROT Üretimi .....	20
2-4.1. ROT'un Periodontal Dokuya Etkisi .....	22
2-5. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi .....	25
2-6. Aterosklerotik Kalp Hastalıkları .....	26
2-6.1. Aterosklerozun Risk Faktörleri .....	27
2-6.2. Ateroskleroz Patogenezi .....	30
2-7. Aterosklerotik Kalp Hastalıklarında ROT .....	33
2-8. Periodontal Hastalığın Ateroskleroza Etkisi .....	36

<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	45
3-1. Çalışma Grupları.....	45
3-2. Periodontal Değerlendirme.....	46
3-2.1. Gingival İndeks.....	46
3-2.2. Plak İndeksi.....	47
3-2.3. Dişeti Kanama İndeksi.....	48
3-2.4. Periodontal Cep Derinliği .....	48
3-2.5. Klinik Ataçman Kaybı .....	49
3-3. DOS Toplanması .....	49
3-4. Kan Örneklerinden Hemolizat Hazırlanması .....	50
3-5. Metod .....	51
3-5.1. Kullanılan Aletler .....	51
3-5.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	51
3-5.2.1. Katalaz (KAT) Tayini İçin Kullanılanlar .....	51
3-5.2.2. Lipid Peroksidasyonu İçin Kullanılanlar .....	52
3-5.3. Kullanılan Çözeltiler.....	52
3-5.4. SOD Aktivitesinin Ölçümü .....	52
3-5.5. GP-x Aktivitesinin Ölçümü .....	53
3-5.6. KAT Aktivitesinin Ölçümü .....	54
3-5.7. Lipit Peroksidasyonunun Tayini.....	55
3-6. İstatistiksel Analiz.....	55
<b>4. BULGULAR</b> .....	57
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	85
<b>ÖZET</b> .....	96
<b>SUMMARY</b> .....	97
<b>KAYNAKLAR</b> .....	98

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. F. Yeşim BOZKURT'a ve bölümdeki diğer hocalarım, Doç. Dr. Zuhâl YETKİN AY ve Yrd. Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ'a,

Sabır ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili arkadaşlarım Gülin YILMAZ, Yener ve Pelin ÖZAT, Tuba SERT'e ve diğer bölüm arkadaşlarıma,

Çalışmalarım sırasında fikirlerinden ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Turhan YAVUZ'a,

Şevket Demirel Kalp Merkezi Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Hemşire Ayşe VAROL'a,

Araştırmamın biyokimyasal değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı Dr. H. Yusuf KARA ve Dr. Betül Mermi CEYHAN'a, değerli vaktini ayırarak istatistiksel analizlerde yardımcı olan Dr. Tufan NAYİR'e,

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: 1172-D-05),

Manevi desteğini esirgemeyen Savaş ÖZÜN'e,

Doktora süresince her şeyi paylaştığım ve paylaşmaya devam edeceğim sevgili dostum Yeşim ERDEK'e,

Hayatım boyunca özverilerini esirgemeyen ve sıkıntılarımı paylaşan sevgili annem, babam ve kardeşime,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Gizem KILINÇ

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Ang II</b>	: Angiotensin II
<b>apoE</b>	: Apolipoprotein E
<b>BSA</b>	: Bovin serum albumin
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CD</b>	: Cep derinliği
<b>CPITN</b>	: Community Periodontal Index Treatment Needs
<b>C. pneumoniae</b>	: Chlamydia pneumoniae
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DOS</b>	: Dişeti oluşu sıvısı
<b>eNOS</b>	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
<b>F. nucleatum</b>	: Fusobacterium nucleatum
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>GP-x</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>hsCRP</b>	: High sensitive C-reaktif protein
<b>HDL</b>	: Yüksek densiteli lipoprotein
<b>H. influenzae</b>	: Haemophilus influenzae
<b>HMG-CoA</b>	: 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik asit
<b>H. pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>Hsp</b>	: Heat-shock protein
<b>ICAM-1</b>	: İntersellüler adezyon molekülü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>KAT</b>	: Katalaz
<b>KAK</b>	: Klinik ataçman kaybı
<b>KVH</b>	: Kardiovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük densiteli lipoprotein
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz

<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NF-κB</b>	: Nüklear faktör kappa B
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>O<sub>2</sub></b>	: Tekli oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>·-</sup></b>	: Süperoksit anyonu
<b>·OH</b>	: Hidroksil radikali
<b>PGE<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin-E <sub>2</sub>
<b>PGF<sub>2</sub></b>	: Prostaglandin-F <sub>2</sub>
<b>P. gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis
<b>PI</b>	: Plak indeksi
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>Kİ</b>	: Kanama indeksi
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TBA</b>	: Tiobarbitürik asit
<b>TCA</b>	: Trikloroasetik asit
<b>T. forsythensis</b>	: Tannerella forsythensis
<b>TIMP</b>	: Matriks metalloproteinaz için doku inhibitörü
<b>TNF-α</b>	: Tümör nekroz faktör-α
<b>VCAM-1</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Aterosklerozun risk faktörleri..... 28

**Şekil 2.** Periodontal hastalığın ateroskleroz gelişimindeki olası etkileri.... 37



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı .....	57
<b>Tablo 2.</b> Tüm bireylerin sistemik ve periodontal tanıya göre grup dağılımı.....	57
<b>Tablo 3.</b> Sistemik tanıya göre, çalışma grupları arasında tüm ağız ve bölge periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması .....	58
<b>Tablo 4.</b> Sistemik tanıya göre çalışma gruplarının DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 5.</b> Sistemik tanıya göre grupların kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması .....	61
<b>Tablo 6.</b> Çalışma gruplarında periodontal tanıya göre oluşturulan alt grup bölge periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması .....	63
<b>Tablo 7.</b> Çalışma gruplarında periodontal tanıya göre oluşturulan alt grup tüm ağız periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo 8.</b> Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri.....	67
<b>Tablo 9.</b> Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri.....	68
<b>Tablo 10.</b> Hiperlipidemili bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	69
<b>Tablo 11.</b> Hiperlipidemili bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri.....	70
<b>Tablo 12.</b> KVH'lı olan bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	72

<b>Tablo 13.</b> KVH'lı olan bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri.....	73
<b>Tablo 14.</b> Bölge periodontal parametre değerleri için periodontal tanı alt gruplarının çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması.....	74
<b>Tablo 15.</b> Tüm ağız periodontal parametre değerleri için periodontal tanı alt gruplarının çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması.....	75
<b>Tablo 16.</b> Periodontal olarak sağlıklı alt grupların DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	77
<b>Tablo 17.</b> Periodontal olarak sağlıklı alt grupların kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	77
<b>Tablo 18.</b> Orta düzey periodontitis alt grupları DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	79
<b>Tablo 19.</b> Orta düzey periodontitis alt gruplarında kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	80
<b>Tablo 20.</b> Şiddetli düzey periodontitis alt grupları DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	80
<b>Tablo 21.</b> Şiddetli düzey periodontitis alt grupları kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri .....	81
<b>Tablo 22.</b> Sistemik olarak sağlıklı grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar .....	82
<b>Tablo 23.</b> Hiperlipidemi grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar.....	83
<b>Tablo 24.</b> KVH grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar.....	84

## 1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, toplumda en yaygın görülen bakteriyel hastalıklardan biridir. Gingivitis ve kronik periodontitis, periodontal hastalıkların en sık görülen tipleridir (1).

Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Konak için koruyucu fonksiyon gören bu sistemler, aynı zamanda doku yıkımından da sorumludurlar. Aktive polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin oksijen bağımlı sistemleri ve bu hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoklastlardan üretilen reaktif oksijen türleri (ROT) ile bazı sitokinler, dokular üzerinde yıkıcı etkilere sahiptirler (2, 3). Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil anyonu ( $OH^-$ ) ve nitrik oksit (NO) gibi serbest oksijen radikalleri ile hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hipoklorik asit (HOCl) gibi radikal olmayan oksijen türleri, ROT arasında yer alır. Yarı ömürleri çok kısa olan ROT'un etkileri, dokularda oluşturdukları hasarlarla belirlenebilir. ROT'a bağlı doku hasarı, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan malondialdehit (MDA) ile tayin edilebilmektedir. Enflamasyon bölgesinde ROT'un zararlı etkilerine karşı PMNL ve diğer hücreler tarafından üretilen antioksidanlar görev yaparlar. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP-x) ve katalaz (KAT) bunlardan bazılarıdır (4, 5). ROT ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stresin, aralarında periodontal hastalığın da bulunduğu artrit, respiratuvar hastalıklar, aterosklerotik kalp hastalığı, felç, AIDS, Alzheimer hastalığı, Parkinson ve alkolizm gibi pek çok problemin patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (6, 7).

Ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kardiyovasküler olaylar, gelişmiş ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Etyolojisinde kronik enflamatuvar durumların etken olduğu kabul edilmekte fakat bu enflamatuvar reaksiyonları başlatan uyarılar tam olarak bilinmemektedir (8, 9).

Ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, vasküler düz kas hücreleri ve diğer enflamatuvar hücrelerden ROT'un salımına yol açarlar (10). ROT aterogenez sürecinde rol alan düşük densiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna, dokularda NO'in azalmasına ve vasküler enflamasyon gibi patolojik olayların başlamasına neden olmaktadır (11-14).

Periodontal hastalık varlığında, bireylerin serum, salya ve cep sıvısı örneklerinde, ROT'un aktivitesine bağlı olarak, lipid peroksidasyon düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15, 16). Ayrıca gingival dokularda bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) uyarımına karşılık,  $O_2^-$  nin salımının arttığı dolayısıyla ROT'un periodontal patolojide etkili olabileceği ileri sürülmüştür (17).

Bu nedenle periodonsiyumun kronik enflamasyonuna bağlı olarak, çok miktarda ROT'un açığa çıkması, periodontal hastalıkların potansiyel bir oksidatif stres kaynağı olarak aterogeneziste rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada,

1) Aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde periodontal hastalığın varlığında/yokluğunda kanda ve dişeti oluğu sıvısı (DOS)'nda, enflamasyonda oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit (MDA) ve antioksidan enzimler olan SOD, GP-x ve KAT konsantrasyonlarının belirlenmesi

2) Aterosklerozun risk faktörlerinden biri olan hiperlipidemi tanısı konmuş bireyler ve sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki konsantrasyonları ile karşılaştırılması ve

3) Klinik periodontal parametreler ile MDA ve antioksidan enzimlerin kan ve DOS konsantrasyonları arasındaki korelasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2-1. Periodontal Hastalık ve Patogenezi

Periodontal hastalıklar, insanlarda görülen en yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyebilen periodontal hastalıklar, dişin destek dokularına yayılarak, dişlerin kaybına yol açabilir. Plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis, bu hastalıklar arasında en sık görülenleridir.

Gingivitis, dişeti kenarında plak birikimini takiben meydana gelen iltihabi bir hastalıktır (18, 19).

Periodontitis ise gingivitis ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi sonucu periodontal ataçman ve kemik kaybına neden olan kronik enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (20).

Periodontal hastalıkların gelişiminde esas etyolojik faktör olan dental plak, 600 çeşitten fazla aerobik ve anaerobik bakteriyi içeren iyi organize olmuş, kompleks multisellüler bir ekosistemdir. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* ve spiroket türleri periodontal hastalığın çeşitli formlarıyla ilişkili subgingival oral bakterilerden bazılarıdır. Ayrıca *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonaceae*, *Klebsiella* türleri gibi normalde oral kavitede bulunmayan bir grup patojenin de periodontal hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Periodontal hastalık, her ne

kadar enfeksiyöz bir hastalık olarak kabul edilse de hastalıktan tek bir bakteriyel tür veya bir grup mikroorganizma sorumlu değildir (21).

Mikroorganizmalar ve ürünleri, periodontal dokularda kolonize olarak enflamatuvar cevabı başlatırlar ve sistemik dolaşıma katılırlar. Dolayısıyla konak ve mikroorganizmalar arasında gelişen hücresel ve humoral reaksiyonların yanı sıra sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin de dahil olduğu çift yönlü bir etkileşim ortaya çıkar. Periodontal hastalıkta asıl etyolojik ajanın, subgingival dental plak içindeki Gram (-) anaerobik veya fakültatif bakteriler olduğu düşünülse de, periodontal doku yıkımına daha çok mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan aşırı konak cevabı neden olmaktadır (22).

Daha spesifik olarak gerek genetik, gerekse çevresel faktörlerin etkisiyle; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunması ve tamirinde rolü olan proteolitik enzimler/inhibitörleri ile ROT/antioksidan defans sistemi arasındaki homeostatik dengenin bozulmasının periodontal hastalıktaki doku yıkımından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır (23).

Periodontal hastalık patogenezi, Page ve Schroeder tarafından 4 aşamada incelenmiştir.

1. Başlangıç Lezyon: 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.

2. Erken Lezyon: Plak birikiminin 4-7. gününden sonra gelişir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler 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, hücrel infiltrasyon alanında kollajen yıkımı % 70'e ulaşır. Birleşim eptelinde retepeg formasyonu izlenmeye başlar.

3. Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminin 7. 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 kollajen yıkımı devam etmektedir.

4. İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesiyle karakterizedir. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu yoğun olarak devam eder. Periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde ülserasyonlar, periodontal ligament ve alveolar kemik kaybının gözlendiği bu aşama periodontitis olarak adlandırılır (24-26).

Periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynayan konak faktörlerindeki bir takım değişiklikler, hastalığın farklı tiplerde ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Periodontitisin en yaygın tipi olan kronik periodontitis, sıklıkla erişkinlerde görülmektedir. Hastalık şiddeti lokal eklenti miktarıyla ilişkilidir. Bunun yanı sıra hastalığın ilerlemesi lokal, sistemik, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenebilmektedir (27).

Periodontitisin diğer bir tipi olan agresif periodontitis ise hızlı ilerleyen kemik ve ataçman kaybıyla karakterizedir. Ağızdaki eklenti miktarı, periodontal yıkım şiddetiyle uyumlu değildir. Agresif periodontitisin patogeneğinde, bazı immün defektlerin önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. İmmün cevapları düzenleyen insan lökosit



antijenleri (HLA) ile ilgili bulguların, agresif periodontitisin bir belirleyicisi olabileceği belirtilmiştir (28). PMNL’de, monositlerde veya her ikisinde birden olan kemotaktik veya fagositik defektlerin varlığı ya da aşırı monositik aktivite sonucu katabolik faktörlerin fazlasıyla üretilmesi, agresif periodontisteki aşırı kemik kaybıyla ilişkilendirilmektedir (29).

## **2-2. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)**

DOS, içerdiği bileşenlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren, serum kaynaklı enflamatuvar eksudadır. İçerdiği 65’in üzerinde komponentle, aktif ve inaktif yıkım bölgelerinin tespitinde ve tedavi sonrası oluşan cevabın değerlendirilmesinde önemli bir diagnostik ve prognostik belirleyici olarak düşünülmektedir (30). DOS’un içeriğindeki komponentler;

1. Konak kaynaklı enzimler ve onların inhibitörleri (aspartat aminotransferaz, alkalin fosfat, asit fosfat, elastaz, elastaz inhibitörleri, katepsinler, tripsin benzeri enzimler, kollajenazlar, jelatinazlar ve bunların doku inhibitörleri ve myeloperoksidazlar),

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, kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, dermatan sülfat), hidroksiprolin, fibronektin fragmanları ile bağ doku ve kemik proteinleri

(osteonektin, osteokalsin, tip I kollajen peptidleri, osteopontin) olmak üzere genel olarak 3 kategoride değerlendirilir.

Bunların dışında sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) gibi elektrolitler ve iyonlar da DOS içeriğinde önemli yer tutmaktadır (31).

DOS toplama işlemi genellikle 3 yöntemle yapılmaktadır. Dişeti oluşu yıkama yönteminde, DOS'un hücresel bileşenlerinin tip ve sayıları belirlenir. Fakat bu uygulamada, hacimle ilgili değerlendirmelerde sapmalar olabileceği bildirilmiştir. Cep içerisine yerleştirilen mikropipetler yardımıyla da DOS toplanabilmektedir. Dişeti oluşunda irritasyona sebep olması ve çalışma süresinin uzunluğu nedeniyle bu yöntem tercih edilmemektedir. Klinik uygulamalarda en çok tercih edilen metot ise standart kağıt şeritlerin kullanımınıdır (32).

DOS miktarı, enflamasyon varlığında ve hatta enflamasyonun şiddetine bağlı olarak oransal olarak 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 sirkadiyan ritim de DOS miktarını etkilemektedir (33).

DOS içeriğindeki konağa ait doku yıkım ürünlerinin, hastalık aktivitesini işaret eden en önemli potansiyel belirleyici olduğu düşünülmektedir. DOS'un kondroidin-4-sülfat içeriğinin sondlama derinliği ve ataçman kaybıyla önemli korelasyon sergilediği bildirilmiştir (34). Ayrıca periodontal doku yıkımıyla beraber PGE<sub>2</sub>, pridinolin çapraz bağları ve bazı glikozaminoglikanların DOS konsantrasyonlarının arttığı da gösterilmiştir (35-37).

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 (32). Örneğin bazı araştırmacılar tip 1 diyabetik bireylerin DOS örneklerinde artmış total kollajenaz seviyelerinin, bu hastalardaki periodontal doku yıkımında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (38). Benzer şekilde bir başka çalışmada da DOS IL-6 seviyelerinin tip 2 diyabetik bireylerde ve periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39).

Son zamanlarda, serebrovasküler/kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olarak, DOS'taki enflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini araştıran çalışmalara yer verilmektedir. Bazı araştırmacılar, aterosklerotik hastaların DOS örneklerinde, periodontal hastalık varlığında/yokluğunda sistenil-lökotrien seviyelerinin arttığını ve dolayısıyla DOS'taki sistenil-lökotrienlerin, periodontal hastalıkla ilişkili olarak artmış ateroskleroz riskinin bir belirleyicisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (32).

### **2-3. ROT ve Antioksidanlar**

Bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron çifti içeren ve yüksek reaktivite gösteren atom veya moleküllere serbest radikal denir. Organizmanın normal işlevleri sırasında oksijen tüketimiyle beraber oluşan ve yarı ömürleri oldukça kısa olan atık maddelerdir. Ayrıca bu moleküller, oksidan moleküller veya ROT olarak da adlandırılmaktadır. Son yıllarda doğada radikal olarak bulunmayan fakat hücre dışı ve hücre içi ortamda radikal forma geçebilme özelliği olan hidrojen peroksit

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipoklorik asit (HOCl) ve tekli oksijen ('O<sub>2</sub>) gibi moleküller için de ROT terimi kullanılmaktadır (4, 23).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak tanımlanır. Oksidatif denge durumunda organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da temizlenme hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına neden olur. Serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği gösteren ve doku hasarıyla sonuçlanan bu durum ise oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (40, 41).

ROT birçok kaynaktan üretilebilir. Hemen hemen bütün memeli hücreleri ROT üretir. Ayrıca ultraviyole ışınlar, ısı, terapötik ilaçlar,  $\alpha$  ve  $\gamma$  radyasyon gibi kaynaklar da dışarıdan etki ederek ROT üretiminin gerçekleşmesine neden olabilirler. Bu şekilde üretilen ROT'a ekstrensek kaynaklı ROT denir. Bununla birlikte PMNL aktivasyonları ve mitokondriyal metabolizma gibi hücrel fonksiyonlar yolu ile de intrensek olarak üretilmektedirler (42).

### **2-3.1. ROT**

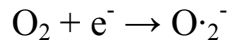
#### **- Tekli oksijen ('O<sub>2</sub>)**

'O<sub>2</sub>, eşleşmemiş elektron taşımadığı için gerçek bir radikal değildir. Dış yörüngesindeki bir elektronun enerjisinin değişmesi ve stabilitenin bozulmasıyla oluşur. Biyolojik sistemlerde fotosentez reaksiyonları sırasında oluşmaktadır. Membran lipidleri ile oldukça

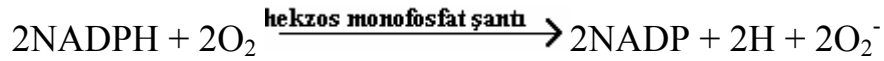
reaktiftir, hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek, lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Fakat doku hasarındaki rolü ile ilgili net bir bilgi yoktur (4, 43).

- Süperoksit Anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ )

$O_2^{\cdot-}$ , oksijen molekülüne kimyasal olarak bir elektron transferi sonucu oluşur. Bu reaksiyon mitokondrinin respiratuvar zincirinde kazara bir elektronun taşıyıcısından sızması veya direk olarak oksijene geçmesi sonucu oluşur.



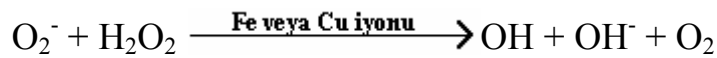
Dokularda  $O_2^{\cdot-}$ 'nin en önemli kaynağı, PMNL fonksiyonları sonucu üretilendir. Daha az miktarda olmakla birlikte eozinofil ve lenfositler de antibakteriyel bir ajan olarak  $O_2^{\cdot-}$  üretirler. PMNL'lerde  $O_2^{\cdot-}$  üretimi membran bağlı azalmış nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz şantı ( veya heksos monofosfat şantı) yolu ile gerçekleşir.



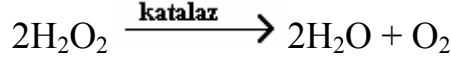
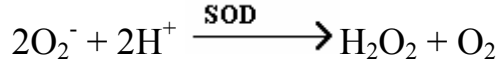
$O_2^{\cdot-}$ , hidroksil radikaline göre zayıf reaktif özelliği olan bir moleküldür, yine de biyolojik dokulara zarar verebilir. Akuöz ortamda spontan olarak  $H_2O_2$  ve  $^1O_2$  ne dönüşebilir ve hücre hasarına neden olur.  $O_2^{\cdot-}$ 'in osteoklastların kemiğe yakın yüzeylerinde de bulunduğu ve kemik matriks yıkımında da görev aldığı gösterilmiştir (43).



$O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$  radikali ile reaksiyona girerek daha etkili hidroksil radikaline ( $\cdot OH$ ) de dönüşebilir. Bu reaksiyon için metal iyonlarına (demir ve bakır) gereksinim vardır.



Dokulardan  $O_2\cdot^-$ -in uzaklaştırılması,  $H_2O_2$  spontan dismutasyonu yolu ile olur. Bu reaksiyon SOD enzimi tarafından da katalizlenir.  $H_2O_2$  de ikinci bir enzimle (katalaz) uzaklaştırılır (4, 43).



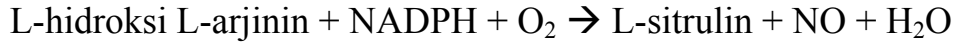
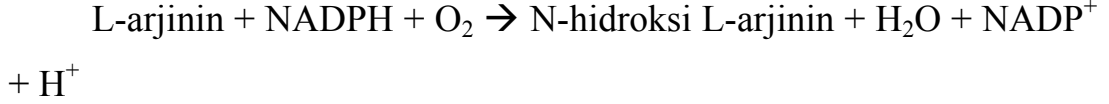
- Hidroksil Radikali ( $\cdot OH$ )

$\cdot OH$ , bilinen en reaktif radikaldir. DNA sarmallarında kırılmaya sebep olur, hidroksilasyon için temel oluşturur ve gen mutasyonlarına neden olarak malign transformasyonlara veya hücre ölümlerine yol açar.  $\cdot OH$  aynı zamanda klasik serbest radikal reaksiyonunu (lipid peroksidasyonu) da stimüle etmek yoluyla doku yıkımında rol oynamaktadır.  $\cdot OH$ , membran fosfolipidlerine yakın bölgede oluşursa, lipid zincirlerini etkiler ve peroksil radikalleri,  $H_2O_2$  ve lipid hidroperoksitleri gibi ara radikaller oluşur. Hidroksiperoksitlerin birikimi, membran fonksiyonlarını bozabilir veya hidroksiperoksitler ayrışarak sitotoksik aldehitlere dönüşebilir (41).

Lipid peroksidasyonu son ürünleri, prostaglandin  $F_2$  ( $PGF_2$ ) benzeri bileşikler ihtiva etmektedir ki bu bileşikler lenfokin üretimine, vazodilatasyona ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuna sebep olmaktadır. Lipid peroksidasyonu son ürünlerinin aynı zamanda  $Ca^{+2}$ -ATP az sistemini de bozduğu ve intrasellüler porların açılmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. İntrasellüler porların açılması, hücre içinde  $Ca$  birikimine sebep olmaktadır.  $Ca$  birikimi,  $Ca^{+2}$ a bağlı enzimlerin (proteazlar, fosfolipidler) aktivasyonuna neden olmakta ve sonuçta hücre hasarı oluşmaktadır (41, 44).

### -Nitrik Oksit (NO)

NO kardiyovasküler homeostazisinin majör düzenleyicisidir. Endotelial NO sentaz (eNOS) tarafından endotel hücrelerinde ve plateletlerde üretilir. L-arjininin terminal guanidin nitrojen atomlarının tepkimesi sonucu NO elde edilir.



Vazodilatasyona neden olan stimulusların hemen hemen tamamı, bu fonksiyonu NO aracılığıyla gerçekleştirir. Düşük molekül ağırlıklı olması ve lipofilik özelliği sayesinde hücre membranından kolayca diffüze olabilir. NO vazodilatasyon etkisinin yanı sıra, vasküler geçirgenliği ve monosit ve lenfosit adezyon molekül sentezini de azaltır. Ayrıca platelet agregasyonunu, doku oksidasyonunu, doku enflamasyonunu, trombojenik faktörlerin aktivasyonunu, hücre büyümesini, proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltır; proaterojenik ve proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu ise inhibe eder. Tüm bu faktörler aterogenezisi ve onunla ilişkili komplikasyonları azaltır (41, 45).

NO, antioksidan etkisiyle düşük densiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu bloke ederek damar duvarında plak oluşumunu önleyebilir.

Yapılan çalışmalarda NO formasyonunun inhibisyonu sonucu vasküler remodeling ve fibrozis geliştiği, damar duvarının kalınlaştığı, kan akımının azalmasına bağlı olarak damar çapının genişlediği gösterilmiştir (46).

- Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

$H_2O_2$ ,  $O_2\cdot$ -in dismutasyonundan sonra NADPH şantı sırasında fagositlerden üretilmektedir. Güçsüz bir oksidan olmasına rağmen hücre membranlarından kolayca diffüze olabildiği için ve ayrıca geçiş metalleriyle Fenton reaksiyonuna girdiği için hasar oluşturmada yüksek potansiyele sahiptir.  $H_2O_2$ , birtakım intrasellüler olayları da tetiklemektedir. Örneğin birçok proenflamatuvar sitokinin transkripsiyonundan sorumlu nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B)'nin oksidasyonunda rol oynamaktadır.  $H_2O_2$ , dokulardan KAT ve selenyuma bağlı GP-x gibi antioksidan enzimler tarafından uzaklaştırılmaktadır (41).

- Hipoklorik Asit (HOCl)

HOCl, fagosit miyeloperoksidaz (makrofajlar hariç) ve  $H_2O_2$  in etkisiyle oluşturulup ekstrasellüler ortama salınır. Güçlü bir antibakteriyeldir ve çok küçük konsantrasyonlarda (10-20  $\mu$ m) bile bazı protein fonksiyonlarını bozmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda ise hücre lizisine sebep olur, nötrofil kollajenazını aktive eder ve  $\alpha$ 1-antitripsini oksidize eder.

HOCl, antioksidan albumin ve askorbik asit tarafından uzaklaştırılmaktadır (4, 41).

### **2-3.2. ROT'un Biyolojik Yapılara Etkileri ve MDA Oluşumu**

Serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki denge oksidanlar lehine bozulduğunda, serbest radikaller karbonhidrat,



lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır (4, 47).

Biyolojik moleküllerin tüm büyük sınıfları, serbest radikaller tarafından etkilenirken, en fazla zararı lipidler görmektedir. Lipid peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin (poliansature yağ asitleri-PUFA) radikaller ile oksidasyonu sonucu başlar ve kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonları şeklinde devam eder. Zincirleme reaksiyonlar sonucunda hidroperoksitler oluşmaktadır. Hidroperoksitler de daha zararlı radikal özelliği olan türlere, özellikle aldehitlere çevrilirler. Bu bileşikler, oluştukları yerden diffüze olup hücrenin diğer kısımlarında hasar oluşturabilmektedirler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (4, 41, 44).

Linolenik ve araşidonik asit gibi ikiden daha fazla çift bağ içeren poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu sırasında, tiobarbutirik asit (TBA) ile ölçülebilen MDA oluşmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir belirleyicisi değildir. Fakat lipid peroksidasyonunun 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 DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (4, 44).

ROT'un karbonhidratlar üzerine de etkileri vardır. Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler otooksidasyona uğrayarak,  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  i meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonu, çeşitli

hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Diyabet ve komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, göz hastalıkları, kanser gibi pek çok sistemik durumda ve yaşlılık sürecinde serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan mekanizmaların yetersiz olduğu gösterilmiştir (4, 48).

ROT, DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozomal mutasyonlar ve sitotoksisite ile sonuçlanır.  $\cdot\text{OH}$ , deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere yol açar.  $\cdot\text{OH}$ , DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarında mutasyonlara neden olur.  $\cdot\text{O}_2$  in nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır.  $\text{O}_2\cdot^-$  ise güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay reaksiyona girer (48, 49).

Proteinler serbest radikallerin etkilerine karşı, lipidlerden daha az hassastırlar ve etkilenme dereceleri aminoasit içeriklerine bağlıdır. Serbest radikal atağı sonucu proteinlerde aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmantasyonu 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 enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarını bozabilirler (44, 48).

### **2-3.3. Antioksidan Savunma Mekanizmaları**

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. Reaktif oksijen türlerinin yarılanma ömürleri kısadır fakat başlattıkları serbest radikal zincir reaksiyonları ile doku hasarına sebep olmaktadır. Bu yüzden vücutta oluşan zararlı oksidanları uzaklaştırmak ve hasarı tamir etmek için antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır (3, 43).

#### **2-3.3.1. Antioksidan Etkiler**

1. Süpürücü etki (Scavenging etki): ROT'u etkileyerek onları tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu şekilde etki gösterir.

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

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

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

### 2-3.3.2. Antioksidan Türleri

#### - Enzimatik Antioksidanlar

Antioksidan enzimlerin başlıcaları SOD, KAT ve GP-x'dir.

Süperoksit Dismutaz (SOD):  $O_2\cdot^-$ -nin  $H_2O_2$  ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir. Hücrelerdeki  $O_2\cdot^-$  düzeylerini kontrol etmede rol oynar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda, özellikle eritrositlerde fazladır. SOD, fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmelerinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle SOD granülosit fonksiyonu için çok önemlidir. Lenfositlerde de SOD fazla miktarda bulunmaktadır (4, 5, 49).

Glutasyon peroksidaz (GP-x): Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Enzim aktivitesi, pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'a bağımlıdır. Bu enzim, redükte glutasyonun okside glutatyona çevrildiği *in vitro* ortamda gerçekleşen reaksiyonda,  $H_2O_2$  yüksek spesifite ile kullanarak onu detoksifiye etmektedir. GP-x'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte, oksidatif patlama sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GP-x oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. GP-x aktivitesindeki azalma,  $H_2O_2$  in artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (4, 5, 50).

Katalaz (KAT): Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir.  $H_2O_2$  in oksijen ve suya parçalanmasında görev alır. Hemen hemen tüm memeli hücrelerinde bulunur ve özellikle  $H_2O_2$  in yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda etkilidir. Eritrositler KAT aktivitesinin % 98'inden fazlasını sağlamaktadır (4, 5, 50).

### **- Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

Vitaminler, özel hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gereksinim duyduğu organik bileşiklerdir. Özellikle enerji metabolizmasında koenzim olarak görev yapmaktadırlar. Vitamin E, Vitamin C ve Vitamin A antioksidan özellikli vitaminlerdir (41).

Glutatyon (GSH) aminoasit transportu, peroksit metabolizması, iskelet-kas bütünlüğü ve birçok enzim aktivitesinin düzenlenmesinden sorumludur.

Seruloplazmin, dolaşımdaki  $'O_2$  ni metabolize eden proteinlerden biridir.

Bilirubin, mikromolar konsantrasyonlarda peroksil radikalini tutarak zincir kırıcı antioksidan olarak rol oynar.

Ürat, normal plazma konsantrasyonunda  $\cdot OH$ ,  $O_2\cdot-$ , peroksil radikallerini ve  $'O_2$  temizler. Ayrıca C vitamininin oksidasyonunu engelleyici etkisi de bulunmaktadır. Fakat lipid radikalleri üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Sistein,  $O_2\cdot-$  ve  $\cdot OH$  nin toplayıcısıdır.

Sitokinler, başta KAT olmak üzere antioksidan enzimleri aktive ederler. Fakat aynı zamanda proteolitik enzimleri aktive ettiklerinden dolayı zararlı da olabilmektedirler.

Bakır, çinko, demir, magnezyum, transferin ve ferritin ise enzimatik olmayan diğer antioksidanlardır (4).

## 2-4. Periodontal Hastalıkta ROT Üretimi

PMNL, plak birikiminin hemen ardından periodontal ortamda en baskın lökositlerdir. Bakterilerin öldürülmesi ve sindirimlerine yardımcı olan bakteriyel fagositoz ile proteolitik enzimlerin ve immun düzenleyici bileşiklerin sekresyonu gibi olayların birleşimi 'respiratuvar patlama' olarak adlandırılır. Bu işlem sırasında non-mitokondrial oksidatif metabolizmada bir artış olur ve sonucunda lökositlerin NADPH-oksidaz kompleksi yoluyla  $O_2^-$  ve diğer ROT açığa çıkar (3, 23, 49).

Ayrıca nötrofillerin aktivasyonu ve fagositozu sırasında fagozom içine salınan myeloperoksidaz enzimi de ROT'un oluşmasında önemlidir. Gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireylerde, opsonize edilmiş çeşitli oral bakterilerin, myeloperoksidaz salımını stimüle ettiği ve bu bireylerin hastalıklı bölgelerinden elde edilen DOS örneklerinde, myeloperoksidaz seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (23, 51, 52). Hastalıklı bölgelerde yüksek seviyelerde myeloperoksidazın 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 (23).

ROT'un periodontal dokularda oluşturduğu harabiyet;

- ✓ ara madde degradasyonu,
- ✓ antiproteazların oksidasyonu sonucu kollajenolizis,
- ✓ NF- $\kappa$ B aktivasyonu yoluyla sitokin stimülasyonu,
- ✓ lipid peroksidasyonu yoluyla  $PGF_2$  üretimi ve  $O_2^-$  salımı,

✓ İnterlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu yoluyla olmaktadır (43).

ROT'un doku hasarındaki rolü ile ilgili araştırmalar genellikle mononükleer ve nötrofilik polimorfonükleer fagositlerin aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Fakat periodontal dokular içinde bulunan diğer hücrelerin de lokal oksidatif strese katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (23).

Sağlıklı gingiva ve periodontal ligamentte en geniş hücre popülasyonunu oluşturan fibroblastların, spontan olarak,  $Ca^{+2}$  içeren kültür ortamında tespit edilebilir seviyelerde ROT ürettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu uyarılmış hücreler, serbest radikal hasarından kendilerini korumak için mitokodrial SOD seviyelerini de arttırmaktadırlar (17). Fakat SOD üretiminin seviyesi, uyarılara göre farklılık göstermektedir ki, bu durum da *in vivo* fibroblastların, plak kaynaklı faktörlere bağlı olarak, hasar verecek seviyelerde ROT üretebileceklerini düşündürmektedir (23).

Birleşim ve cep epiteli plak bakterileri ve ürünlerine karşı, savunmanın ilk hattını oluştururlar. Son zamanlarda epitelyal hücrelerin de çeşitli sitokinler üreterek immün/enflamatuvar cevapta rol aldığı ve direkt olarak oksidatif strese neden olduğu düşüncesi önem kazanmaktadır. Deri ve gingival epitelyal hücre serilerinin ürettiği ROT aktivitesi, fagositlerinkine oranla 20 kat az olsa da cep içerisinde epitel tarafından kronik olarak  $O_2\cdot-$  üretimi, lokal olarak bir ROT kaynağı oluşturabilmektedir (53).

### 2.4.1. ROT'un Periodontal Dokuya Etkisi

Gingival fibroblastlar ve epitel hücre tabakaları, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerden elde edilen uyarılmamış nötrofillerle karşı karşıya kaldıklarında, hücrelerde minimal düzeyde buldukları yüzeyden ayrılma ve hasar gözlenmiştir. Stimüle nötrofiller, epitelyal hücrelerin yüzeydeki tutunmalarını proteolize dayalı bir mekanizmayla bozmaktadırlar. Nötrofil myeloperoksidaz ve glukoz oksidaz gibi sistemlerden kaynaklanan ROT ise epitelyal hücrelerde lizise neden olurlar (54, 55).

Periodontal hastalıkta ROT'un kemik yıkımına etkisi henüz aydınlatılmamış olsa da bazı serbest radikallerin ( $O_2\cdot^-$  ve  $H_2O_2$ ) osteoklastları aktive ettiği ve osteoklast oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (56, 57).

ROT'un, periodonsiyumun yumuşak ve kalsifiye dokularındaki, glikozaminoglikanlara ve proteoglikanlara etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Özellikle  $\cdot OH$ 'nin varlığında, tüm glikozaminoglikanların, çeşitli derecelerde zincir depolimerizasyonuna ve modifikasyona uğradığı gözlemlenmiştir (58, 59).

*In vitro* çalışmalarda, ROT'un tip I kollajen üzerine değişik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin fragmentasyon ve polimerizasyonun yanı sıra oluşan oksidatif modifikasyonların, molekülü proteolizise yatkın kıldığı düşünülmektedir (60).

$O_2\cdot^-$  ve  $\cdot OH$  kollajeni, prolin ve hidroksiprolin gibi küçük peptidlere parçalamaktadır. Kan damarları, kalp, akciğerler, böbrek ve plasenta gibi pek çok dokuda kollajen yapıların, SOD ile korunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ekstrasellüler SOD aktivitesinin yokluğu



ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabetik vaskülopati gibi pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur (23).

Periodontal hastalık varlığında dişeti ekstratlarında, özellikle sitoplazma ve hücre çekirdeğinde, SOD-1 enziminin yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (6).

DOS'ta kollajen metabolitlerinin varlığı, konak ve bakteriyel kollajenazların proteolitik aktiviteleri sonucudur. Oksidatif hasar da direkt veya indirekt olarak bu metabolitlerin üretimine neden olabilmektedir. Normal şartlarda kollajen ve ekstrasellüler matriksin diğer komponentleri, hücre hareketlerinin ve bağ doku hücre fonksiyonlarının kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Fakat kollajen ve serum proteinlerinin indirekt olarak ROT ile modifikasyonu ve MDA gibi lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşiminin; adezyon, proliferasyon ve hücre canlılığı gibi fibroblast fonksiyonlarını önemli derecede etkilediği düşünülmektedir (23).

Periodontal dokulardaki kollajende oluşan oksidasyona bağlı değişiklikler, dokular içerisine nötrofil migrasyonunun gecikmesine neden olmakta ve dokuların ROT üretme potansiyelini arttırmaktadır. Bu iki faktörün periodontal hastalık patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir (23).

ROT'un plazma üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, serum albuminin modifiye olduğu; bu şekilde plazma ve purifiye albuminin nötrofiller açısından daha fazla kemotaktik hale geldiği ortaya konmuştur. Periodontal dokularda, ekstrasellüler albuminin ROT ile modifikasyonu, hastalık bölgesinde nötrofillerin toplanmasına neden olabilmektedir. Sonrasında matriks metalloproteinazları (MMP) ve bu enzimlerin doku inhibitörleri (TIMP) arasında oluşan oransal

dengesizlik ve sonucunda oluşan doku hasarı, ROT'un direkt etkisi olarak düşünülmektedir (23).

Oksidatif hasar sonucu oluşan mitokondrial DNA mutasyonları, yaşlanma ve çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilidir. Periodontitisli bireylerin örneklerinde de mitokondrial DNA mutasyonlarına rastlanmıştır (61).

Fagositlerce üretilen ROT'un, savunma mekanizmasında önemli olduğu bilinmektedir. Fakat ROT'un yüksek seviyelerde veya kronik olarak üretilmesi, dokularda oksidatif strese sebep olurken; hücrelerde ve ekstrasellüler matrikste direkt hasar oluşturmaktadır (23).

Bu etkilerin dışında ROT'un tüm hücrelerin normal fizyolojik fonksiyonlarını etkilediği ve fosfataz ve kinazları aktive/inaktive etmek yoluyla, bazı transkripsiyon faktörlerinin uygun DNA'lara bağlanmasını sağlayarak sinyal iletiminde rol aldığı ortaya çıkarılmıştır.  $H_2O_2$  ve  $O_2^{\cdot-}$  gibi ROT'u üreten redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları (redoks reaksiyonları), sinyal iletimini düzenleyen önemli kimyasal olaylardır. NF- $\kappa$ B ve aktivatör protein-1 (AP-1), periodontal hastalık patogenezinde önemli olduğu düşünülen 'redoks duyarlı' transkripsiyon faktörleridir. Bakteriyel ürünler, sitokinler ve oksidatif stres, transkripsiyon faktörlerini aktive eden uyarılardandır. Transkripsiyon faktörleri aktive olduktan sonra enflamasyonda; hücresel proliferasyonda, apoptoziste ve tamirde görev alan genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir (62).

Endojen GSH ve eksojen tiol içeren antioksidanların, enflamatuvar uyarılara karşı gelişen doku cevabını değiştirebildiği ve transkripsiyon faktör aktivasyonunu inhibe edebileceği gözlenmiş ve bu bulgunun periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların önlenmesi ve tedavisiyle ilgili araştırmalara yön verebileceği düşüncesi ileri sürülmüştür. Benzer

şekilde DOS ve dokularda kollajen degradasyonunun önlenmesi amacıyla, antioksidan tedavilerin uygulanabileceği akla gelmiştir (23).

## **2-5. Periodontal Hastalık ve Sistemik Hastalık İlişkisi**

Oral kavite, respiratuvar yol, özefagus, gastrointestinal ve üriner yol boyunca uzanan mukozal epitelin yüzeyinde, kompleks bir ekosistem oluşturan bakteriler, biyofilm olarak adlandırılır. Bazı durumlarda biyofilm içinde bulunan mikroorganizmaların bir kısmı, fırsatçı hale gelir ve Hemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitis ve Staphylococcus aureus gibi lokal ve sistemik enfeksiyonlara yol açarlar (63).

Oral mikrobiyal ekosistem dinamik bir yapıdır. Oral kavite bir yandan fırsatçı enfeksiyonların istilasına uğrarken; bir yandan da sistemik hastalıkların oral komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Nötrofil, monosit/makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını etkileyen sistemik hastalıklar, konağın enflamatuvar mediyatör üretimini veya aktivitesini değiştirmektedir (63). Bu değişiklikler ise klinik olarak periodontal hastalığın, erken başlayan veya hızlı ilerleyen formlarıyla ortaya çıkmasına neden olmaktadır (64).

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 durumlar ve diyabet gibi pek çok sistemik durumla ilişkili, artmış

morbidite ve mortalite için potansiyel risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (65).

Periodontoloji alanında yapılan araştırmalar, kronik hafif dereceli enflamatuvar durumun, sistemik enflamatuvar fenotipin oluşmasına sebep olabileceğini işaret etmektedir. Periodontitisli bireyler değerlendirildiğinde, C-reaktif protein (CRP), IL-6, haptoglobin ve fibrinojen gibi sistemik enflamasyon belirleyicilerinin yükseldiği göze çarpmaktadır (66-70). Bu belirleyicilerin, özellikle akut miyokard enfarktüsü geğirmiş olan periodontitisli bireylerde; miyokard enfarktüsü geğirmiş olup periodontal hastalığı bulunmayan bireylere oranla daha yüksek seviyelerde oluşu, periodontal hastalığın sistemik enflamasyon açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu düşüncesini desteklemektedir (71). Bazı pilot çalışmalarda periodontal tedavinin, kardiyovasküler gelişmeleri (örneğin endotelial fonksiyonu) olumlu yönde etkileyebileceği de gösterilmiştir (72, 73).

Dolayısıyla lokal kronik enfeksiyonların sistemik sağlığı etkileyebileceği ve periodontal hastalığın bu yöndeki araştırmalar için lokal bir hastalık modeli olduğu düşünölmektedir (71).

## **2-6. Aterosklerotik Kalp Hastalıkları**

Konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı ve felç gibi pek çok durumu içine alan kardiyovasküler olaylar, dünya genelinde ölüm nedenlerinin yaklaşık % 29'unu oluşturmaktadır. Bunların arasında KVH'nın asıl komponenti

olan ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen ateroskleroz, her dört bireyden birini etkilemektedir (74).

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin kan akımını azaltabilen veya tıkayabilen subintimal kalınlaşmalarla karakterize, genellikle çocukluk döneminde başlayıp, yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik belirtilerini gösteren ilerleyici bir hastalıktır.

Ateroskleroz oluşumundan sorumlu temel biyolojik durumlar;

1. Değişik sayıda makrofaj ve T-lenfosit birikimi ile birlikte, intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonu,
2. Proliferasyona uğrayan düz kas hücrelerinin büyük miktarda bağ doku matriksi oluşturması,
3. Gerek hücreler gerekse çevresel bağ doku hücrelerinde lipid birikimi olarak sıralanabilir.

Aterosklerozun belirlenebilen en erken lezyonu lipid yüklü köpük hücrelerinin oluşturduğu yağlı çizgilenmedir. Bu daha sonra, bağ dokusuyla çevrilmiş intimal düz kas hücreleri ile intrasellüler ve ekstrasellüler lipidden oluşan fibröz plağa dönüşür (74, 75).

Damar çeperlerinin media tabakasından köken alan düz kas hücreleri, proliferasyon olarak aterosklerozun ara ve ilerlemiş lezyonlarının oluşmasında rol oynarlar (13, 74, 75).

### **2-6.1. Aterosklerozun Risk Faktörleri**

Ateroskleroz için değişik risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet ve aile hikayesi sabit risk faktörleri olarak değerlendirilirken; lipid ve lipoproteinler (total kolesterol, trigliseritler, LDL-kolesterol,

HDL-kolesterol), kan basıncı, diyabet ve sigara kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri olarak belirtilmiştir (75, 76) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Aterosklerozun risk faktörleri

Hematolojik faktörler içerisinde sayılan hematokrit, lökosit sayısı, fibrinojen, faktör VIII, serum ferritin seviyesi, doku tipi plazma aktivatör antijen, von Willebrand faktör ve plazma aktivatör inhibitörü ateroskleroz için ileri sürülen yeni risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (13).

Son yıllarda aterosklerozun okside LDL, hipertansiyon, sigara gibi genetik, metabolik ve çevresel hasarlara cevap olarak gelişen, kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmekte ve koroner ateroskleroz sonucu ortaya çıkacak durumlarda, lümen daralmasından çok enflamasyon şiddetinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir. İlerlemiş plaklarda ve hatta yeni başlamış aterosklerotik lezyonlarda çeşitli enflamatuvar hücrelere, CD4 ve CD8 T lenfositlerine ve bu lenfositler üzerinde sınıf II doku grubu antijenlerine rastlanması; ateroskleroz etyolojisinde immün veya otoimmün bir yanıtın rol oynayabileceğini düşündürmektedir (13).

Ateroskleroz için önemli basamaklar endotelial geçirgenliğin artması, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monositlerin endotel

yüzeyine yapışması ve intima tabakasına geçmesi, köpük hücre oluşumu, yağlı çizgi oluşumu, düz kas hücrelerinin göç etmesi, plak formasyonu ve son olarak plak rüptürü ve trombüs oluşumudur. Enflamatuvar mediatörler, aterosklerotik plak oluşumu, gelişimi ve rüptüründe temel görev alırlar (77).

Endotel, damar duvarı ile kan akımı arasında yarı geçirgen bir bariyer görevi görür. Endokrin ve parakrin fonksiyonları vardır. Hemodinamik değişiklikleri ve kan yolu ile gelen uyarıları algılayabilir ve bu uyarılara karşı vazoaaktif maddeleri sentezleyip salgılayabilir. Ayrıca proliferatif işlemleri, platelet aktivasyonunu ve immün cevabı kontrol eder. Bu etkilerinin çoğu, endotelden salınan NO aracılığı ile olur. NO vasküler tonusun ve vazomotor fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Vazodilatör etkinin yanı sıra NO, lökosit adezyonunu azaltır, düz kas proliferasyonunu ve platelet agregasyonunu inhibe eder, damarı hasara ve tromboza karşı korur. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve enflamasyon ile bu endojen koruma zarar görmeye başlar ve sonucunda damar, aterom oluşumuna elverişli hale gelir. Hiperkolesterolemi, lökositlerin endotele yapışmasına zemin hazırlar. Subendotelyal aralıkta LDL ve okside LDL partikülleri birikir, NO üretimi azalırken, yıkımı artar. NO' in koruyucu etkisinin tersine, bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II (Ang II), ROT'un üretimini artırır, proenflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1) ortaya çıkmasını ve endotel hücre yüzeyinde vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) artışını sağlar. Bunların yanı sıra artmış CRP düzeyleri de NO üretimini baskılayıp, biyoaktivitesini azaltır (13, 78).

Sonuç olarak endoteldeki bu değişiklikler damar duvarındaki enflamasyonu ilerletir ve böylece aterosklerotik lezyon başlar ve gelişir (74).

## **2-6.2. Ateroskleroz Patogenezi**

### **- Aterosklerozun Başlaması (Yağlı Çizgiler)**

Normal endotel hücreleri lökositlerin tutunmasına dirençlidir. Fakat enflamasyonla birlikte endotel hücre yüzeylerinden, interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar. Bu moleküller monositlerin endotel hücrelerine yapışmasında rol oynar. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, IL-1  $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinler, IL-6'ya yanıt olarak üretilen CRP, okside LDL ve CD40/CD40 ligandları ile uyarılır. Endotel hücre yüzeyine tutunan monositler, intima tabakasına geçerler ve burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar modifiye lipoproteinleri içerisine alır. Böylece aterosklerotik lezyonların erken formu olan lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinden oluşan yağlı çizgiler oluşur. Gelişen aterom içerisinde köpük hücreleri, proenflamatuvar sitokinleri salgılamaya başlar. Bu sitokinler, lökosit adezyonu için kemotaktik uyarıyı devam ettirir ve bu da makrofajların çoğalmasını indükler (13, 14).

T hücreleri, dendritik hücreler ve mast hücreleri de aterom oluşumuna katkıda bulunur. Adezyon molekülleri, T hücrelerinin intima tabakasına geçişini hızlandırır ve bu hücreler okside LDL gibi antijenler aracılığı ile makrofajları etkileyebilen sitokinleri salgılamaya başlarlar.



Ekspresyonu artan doku faktörü (tissue factor), MMP'ler ve proenflamatuvar sitokinler, enflamatuvar yanıtın devam etmesine neden olur. Mast hücreleri ise degranülasyon ürünleri olan TNF, heparin ve serin proteazlar yolu ile olaya katkıda bulunur. Bu şekilde devam eden enflamasyonun sonucunda aterom, yağlı çizgilerden daha kompleks lezyonlara doğru yer değiştirir (13).

#### **- Aterosklerozun İlerlemesi (Fibröz Plak)**

Düz kas hücrelerinin intimaya göç ederek çoğalması ve kollajen sentezine başlaması, yağlı çizgilerin daha kompleks lezyonlara dönüşmesine sebep olur. Endotel ve düz kas hücreleri, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) üreterek, makrofajların yağlı çizgiler içerisinde çoğalmasına neden olur. Aktive olmuş T hücreleri, disfonksiyone endotel hücreleri ve köpük hücrelerinden salınan MCP-1, IL-1, TNF- $\alpha$ , fibroblast growth faktör ve transforming growth faktör- $\beta$  gibi sitokinler aracılığı ile düz kas hücreleri göç etmeye ve çoğalmaya başlar. Düz kas hücreleri kollajen de içeren hücre dışı matriks proteinleri salgılamaya başlar ve intimal hiperplazi oluşur. Enflamatuvar hücreler birikmeye devam ederken yağlı çizgi de fibröz plağa dönüşür (13).

Fibröz plak, sert bağ doku matriksinden oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün derin kısmında makrofaj ve T hücreleri bulunur. Lezyon içerisinde ise köpük hücresi ve düz kas hücresi ölümü ile açığa çıkan hücre dışı lipid ve nekrotik artıklar bulunmaktadır. Fibröz plağın koroner arterlerde genişlemesi lümenin daralmasına sebep olabilmektedir. Bunun yanı sıra aktive olmuş T hücrelerinden salınan proenflamatuvar interferon (INF) gibi sitokinler, lezyonun çevresini saran fibröz kapsül için gerekli kollajen sentezini azaltır. Okside LDL birikimi, makrofaj ve düz kas hücreleri için toksik etki gösterir. Düz kas hücrelerinin ölümü ile kollajen sentezi azalır ve fibröz kapsül incelmeye

başlar. Sonuç olarak fibröz plak rüptüre olmaya meyilli hale gelir (13, 77).

#### **- İlerlemiş Lezyon**

Endotel hücrelerinin yüzeyel erozyonu sonucu alttaki kollajen ve von Willebrand faktörün dolaşımdaki hücrelerle temas etmesi ile platelet aktivasyonu ve adezyonu başlar. Küçük trombüsler organize olabilir ve plak içerisine alınabilir. Fibröz kapsülde derin çatlaklar ve yırtıklar oluşmaya başlar. Aterosklerotik lezyon içerisindeki trombüs, enflamatuvar olayları daha da hızlandırır, düz kas hücreleri çoğalmaya ve göç etmeye devam eder (13, 77, 78).

#### **- Hassas Plak**

Enflamatuvar durum süresince aterosklerotik plak içerisine monosit ve T lenfosit geçişi devam eder ve hücreler, plağın omuz kısmında birikir. Lökositler fibröz kapsülün incelmeye neden olan MMP, kollajenaz ve elastaz salgılar. Düz kas hücreleri apoptozise uğradığı için azalır ve apoptozis nedeniyle hücre içeriği açığa çıkar. Bu sebeple lipid, MMP ve diğer proenflamatuvar sitokinlerin seviyeleri lokal olarak artar. Köpük hücrelerinin ölümü ile de plak içerisinde çok miktarda lipid birikir. Plak yüzeyindeki hücrelerin dökülmesi ile protrombotik bir yüzey açığa çıkar. Güçlü bir protrombotik uyarı ile fibröz kapsül yırtılır ve plak içeriği lümeneye dökülür. Plak içeriğinin dolaşımdaki komponentlerle temas etmesi, koagülasyona ve trombin oluşumuna neden olur ve trombojenite artar.

Sonuç olarak enflamasyonun aterosklerozun tüm aşamalarında rol aldığı ve bu nedenle aterosklerozun, enflamatuvar bir hastalık olduğu söylenmektedir (13, 77).

## 2-7. Aterosklerotik Kalp Hastalıklarında ROT

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotelin dokularla kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka, hemostaziste de çok önemli işlevleri olan bir doku niteliği taşıdığını göstermiştir. Endotel hücreleri, salgıladıkları mediatörler ile koagülasyonu, fibrinolizisi, damar tonusunu dolayısıyla kan akışını ve kan basıncını etkileyip, çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynayan aktif hücrelerdir. Kontrol edilemeyen makromoleküllü protein ve lipoproteinlerin çevre dokuya infiltrasyonuna karşı seçici bariyer görevi görmek; dolaşımda bulunan lipoproteinlerin metabolizmasına katılıp, subendotelial bölgeye geçecek lipoproteinlerin tabiatına karar vermek; trombosit agregasyonu ve trombozisi önlemek; immünokompetan hücrelerle birlikte savunma mekanizmasına katılmak; gevşetici ve kasıyıcı maddeler salarak, vasküler tonusun düzenlenmesine katkıda bulunmak endotel hücrelerin fonksiyonlarından (13).

Patolojik olaylar, endotelial disfonksiyonun oluşmasına ve ilerlemesine neden olmaktadır (79).

ROT'un üretiminden sorumlu olan redüksiyon-oksidasyon reaksiyonları, sinyal iletimini düzenlemede önemli kimyasal olaylardır. Artmış ROT'un, stabil olmayan anjina, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Dokuda ROT'un artması, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Üretimde artma ve degradasyonda bir problem varlığı, oksidatif stresin iki sebebidir (80).

ROT, hücre içinde NADPH oksidazlar, siklooksijenazlar, P450 sitokrom oksijenazlar ve lipoksijenazlar gibi çeşitli tipte oksidazlar

tarafından üretilirler.  $O_2^{\cdot-}$ , SOD tarafından  $H_2O_2$  e metabolize edilir. Sonrasında  $H_2O_2$ , KAT tarafından oksijen ve suya metabolize edilir. Damarsal yapılar için bu çok önemlidir çünkü  $O_2^{\cdot-}$ , çok hızlı şekilde NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur (81).

Peroksinitrit oluşumu, patofizyolojik bir olaydır çünkü NO, esansiyel endojenöz bir vazodilatördür. NO, eNOS tarafından üretilir ve pek çok yararlı etkileri vardır. Trombozisi ve enflamasyonu inhibe etme, endotelyal hücrelerin canlılığını sağlama ve makrofajların damar duvarında toplanmasını önleme gibi işlevleri vardır. Oksidatif stresin arttığı durumlarda,  $O_2^{\cdot-}$ , peroksinitrit oluşturmak üzere NO ile birleşir. Biyoyaralanılabilir NO'in azalması, vazodilatör kapasitenin azalmasına neden olur. Modern kardiyovasküler tıp, oksidatif stresin, NO'in koruyucu etkisini uzaklaştırmak yoluyla endotelyal disfonksiyona neden olduğunu düşünmektedir (79, 82). Aterogenezis için ilk basamağın, endotelyal disfonksiyon ile sonuçlanacak bir damar duvarı hasarı olduğu düşünülmektedir. Daha sonra bu olay enflamatuvar cevap, hücre proliferasyonu, damarsal yapıların remodellingi ve son olarak vasküler lezyon formasyonu, plak rüptürü, trombozisi ve doku enfarktüsü ile devam etmektedir. Süregelen bu olaylar ile damar duvarındaki oksidatif stres arasında bir sebep sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Çünkü vasküler hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynayan patolojik olayların tümü, örneğin LDL oksidasyonu, dokularda NO'in azalması ve vasküler enflamasyon, oksidatif stres ve serbest radikal üretimi ile düzenlenmektedir (13).

Oksidanlar, vasküler hemostazda ve fonksiyonel olaylarda rol almanın yanı sıra, endotelyal hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme, apoptozis ve devamlılığını da sağlamaktadır. Normal endotelyal fonksiyon sırasında NO ve diğer oksidanlar arasında dinamik

bir denge bulunmaktadır. SOD, GP-x, KAT ve hemoglobin gibi endojen antioksidan defans mekanizmasının, oksidan stresi dengeleyemediği durumda oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır. Hücresel seviyede ROT'un yarattığı hasar, makromoleküllerin oksidasyonu, örneğin lipidlerin peroksidasyonu ve nükleik asit sarmallarının parçalanması şeklinde ortaya çıkmaktadır (13, 80, 83).

Plak yırtılmasında ve tromboziste myeloperoksidaz varlığına ilişkin bulgular elde edilmiştir. Aktive granülositlerden ve aterosklerotik lezyonlardaki monosit alt grupları tarafından salınan myeloperoksidaz, akut koroner olaylar için belirleyici olarak düşünülmektedir. Enflamasyon bölgesinde myeloperoksidaz, ekstrasellüler matrikse bağlanabilmekte ve klorid anyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, güçlü bir oksidan olan HOCl'ye dönüştürebilmektedir. Ayrıca, rüptüre olmuş veya yüzeysel olarak erozyona uğramış plaklarda, myeloperoksidaz ve HOCl tarafından modifiye olmuş proteinlere rastlanmıştır (80).

Enflamasyon bölgesiyle ilişkili HOCl konsantrasyonunun, endotel hücrelerinin apoptozisini arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak, enflamasyona bağlı oksidatif stresin, endotel hücreleri deskuamasyona duyarlı hale getirebildiğini ve sonucunda yüzeysel erozyona sebep olabildiğini söylemek mümkündür (13).

Bunlara ek olarak matriks degrade eden proteinazların da bazal membranın degradasyonunda rol aldığı bulunmuştur. Proenflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı MMP-2 ve MMP-9 gibi jelatinazların, subendotelial bazal membranın asıl komponenti olan tip-IV kollajeni etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, okside LDL'nin, endotelden, MMP-2'nin aktif forma dönüşmesini sağlayan MMP-14'ün ekspresyonunu arttırdığını da ortaya koymuşlardır (77, 84).

## 2-8. Periodontal Hastalığın Ateroskleroza Etkisi

Ateroskleroz ve buna bağılı olarak gelişen kardiyovasküler olaylar, gelişmiş ülkelerde yüksek morbidite ve mortaliteye nedenlerinin başında gelmektedir. KVH olan bireylerin yaklaşık % 50 kadarının sigara, obezite, hiperkolesterolemi, yüksek kan basıncı veya diyabet gibi bilinen risk faktörlerinden etkilenmemiş olduğu göze çarpmaktadır. Bu yüzden bu hastalığa bağılı morbidite ve mortaliteyi azaltacak tüm olası risk faktörlerinin bilinmesi veya ortaya konması büyük önem taşımaktadır (85).

Kronik enflamatuvar periodontal hastalıklar, prevalansı en yüksek olan kronik enfeksiyonlardandır.

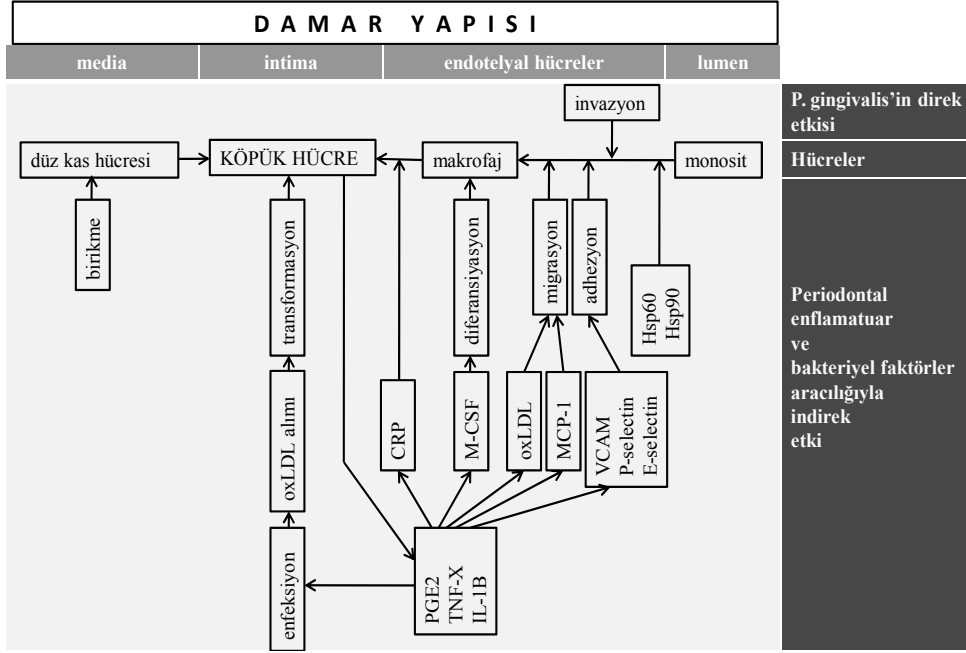
Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, periodontitisli bireylerin, kardiyovasküler olaylar için artmış riske sahip olduğunu göstermektedir (65, 86).

Sık görülmeleri ve genellikle kronik seyirli ve multifaktöriyel olmaları nedeniyle periodontal ve KVH'ların karakteristikleri oldukça benzerdir. Her iki hastalığın da erişkin populasyonunda prevalansının yüksek olmasından dolayı periodontal ile KVH'lar arasındaki olası ilişkinin aydınlatılması, araştırmacıların dikkatini çekmektedir (87).

Geniş çaplı meta-analizlerde, ağız dışı kaynaklı enfeksiyonlar ile periodontitis gibi dental problemlerin risk oluşturma potansiyellerinin aynı seviyede olduğunun bulunması, periodontitisin de en az diğer enfeksiyonlar kadar ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir (88).

Periodontal hastalıklar ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin hipotetik modeli henüz tam olarak açığa kavuşturulmama da,

periodontal bakterilerden kaynaklanan LPS'lerin, bakterileri ürünlerinin ve konak kaynaklı enflamatuvar sitokinlerin vasküler hasara yol açarak aterom formasyonunu başlatabileceği belirtilmiştir (89). (Şekil 2).



Şekil 2. Periodontal hastalığın ateroskleroz gelişimindeki olası etkileri (90).

Ortak duyarlılık, bakterilerin sebep olduğu direkt endotel hasarı, sistemik enflamasyon ve son olarak cross reaktivite veya bakteriyel antijenler ve konağın kendi antijenleri arasındaki moleküler benzerlik gibi pek çok hipotez, periodontal hastalık ve aterosklerotik kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmaktadır (91).

**Ortak duyarlılık:** Ortak duyarlılık, ateroskleroz ve enfeksiyon için daha fazla riske neden olan genetik olarak belirlenmiş fenotipin taşınmasıdır. Bu hipoteze göre periodontopatojenlerin varlığında duyarlı bireyde periodontal hastalık gelişmektedir. Bu birey aynı zamanda ateroskleroza da duyarlıdır. Fakat bu modelde periodontal hastalık, ateroskleroza neden olmamaktadır (91).

Bireyler arasında bakteriyel yüke karşı konak cevabında farklılıklar vardır. Bazı bireyler aşırı plak birikimi ve yüksek oranda patojenik organizma varlığına rağmen, kemik ve ataçman kaybına dirençlidir. Bazılarında ise az miktarda plak ve düşük oranda putatif patojen varlığında, aşırı derecede periodontal yıkım meydana gelmektedir. Bu tip aşırı enflamatuvar cevap sergileyen bireyler, hiperenflamatuvar monosit/makrofaj fenotipine sahiptir. Bu bireylerin monosit/makrofajları, bakteriyel LPS'lere karşı, yüksek seviyelerde IL-1, TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> gibi proenflamatuvar sitokin üretirler. Bu monosit/makrofaj fenotipi, genetik ve çevresel faktörlerin kontrolü altındadır ve hem periodontal hastalık hem de aterosklerozun patogenezinde rol almaktadır. Serum LDL seviyelerindeki diyetle bağlı artış, monosit/makrofajların, bakteriyel LPS'ye karşı cevabını arttırmaktadır. Böylece koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinen artmış LDL seviyeleri, monosit/makrofajlardan yıkıcı enflamatuvar sitokinlerin salınımını da arttırmaktadır. Bu durum da periodontal ve KVH'ların ilişkisine ışık tutan ortak mekanizmalardan biridir (64, 89, 92, 93).

**Sistemik enflamasyon:** Bu hipoteze göre enflamasyon, dolaşımdaki sitokinlerin seviyesinin artmasına, bu artış da vasküler endotelin hasarına ve dolayısıyla ateroskleroza neden olabilmektedir. CRP, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> dolaşımdaki sitokinlerden bazılarıdır. Miyokard enfarktüsü için en yüksek relatif riskin, CRP seviyeleriyle birlikte total kolesterol yüksek densiteli lipoprotein (HDL) oranı olduğu ortaya konmuştur (91). Periodontal hastalığın da yüksek CRP seviyeleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (94, 95). KVH olan 400'ü aşkın bireyde, en yüksek CRP seviyelerinin, en şiddetli periodontal hastalığı olanlarda gözlendiği tespit edilmiştir (91).



Araştırmacılar, değişen kan akımına cevap olarak arterlerin dilatasyon kapasitesinin, şiddetli periodontal hastalık varlığında dūřtūęünü ve bunun da yūksək CRP seviyeleriyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (94, 95). Periodontal tedavinin arter elastikiyetine etkisininin araştırıldığı çalışmada, araştırmacılar periodontal tedavi ōncesi ve sonrası hs-CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini de değerlendirmişler ve kronik enflamatuvar periodontal hastalıkların, direkt veya indirekt olarak yani karaciğerden CRP sentezini stimüle etmek yoluyla endotelyal fonksiyonları etkilediğini ortaya koymuşlardır (91, 96).

**Direkt bakteriyel etki:** Diğer bir hipotez ise kan damarlarının bakterilerle direkt enfeksiyonudur. Bu hipotezde bakteriyel patojenler kan dolaşımına girerler ve hemen ardından endotele invaze olurlar. Bu da endotelyal disfonksiyona, enflamasyona ve ateroskleroza neden olmaktadır (91).

Periodontal mikroorganizmalar içinde en ōnemli patojenlerden biri sayılan *P. gingivalis*, periodontitis için risk faktōrū olarak kabul edilmiřtir. Patojenitesi, sahip olduęu virūlans faktōrlerine baęlıdır (97). En ōnemlisi epitel, baę doku ve endotel hūcrelerine baęlanabilme kabiliyetidir (98). *P. gingivalis*'in invazyonu, ICAM-1, VCAM-1, P- ve E-selektinlerle, sadece fimbria varlıęında gerçekleřmektedir. Bu adezyon molekūllerinin aktivasyonu aynı zamanda lōkositlerin endotele baęlanması için de gereklidir (99).

Karotid endarterektomi ōrneklelerinde, ateromlar içinde periodontal patojenlerin varlığı gōsterilmiřtir (100, 101). Ford ve arkadaşlarının (102) alışmasında aterosklerotik plakların % 100'ūnde *P. gingivalis*, % 80'inde *F. nucleatum*, % 50'sinden azında *T. forsythensis* ve %

30'undan azında Chlamydia pneumoniae tespit edilirken; arterlerin % 4'ünde ise Helicobacter pilori ve Haemophilus influenzae bulunmuştur.

Endotelial hücre hasarının, P. gingivalis'in bu hücrelere yapışması, invaze ve proliferasyonu ile başladığı düşünülmektedir (103). Bunları takiben damarların fizyolojik dilatasyon fonksiyonu bozulmaktadır (104).

Benzer etkiler hayvan modellerinde, özellikle de apolipoprotein E (apoE) eksikliği olan farelerde gösterilmiştir. Genel olarak ateroskleroza dirençli olmalarına rağmen, farelerde apoE geninin inaktivasyonunun, lipid metabolizmasında değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca apoE geninin olmadığı farelerde spontan olarak ateroskleroz oluştuğu gözlenmiştir. Ek olarak P. gingivalis'in, intravenöz enjeksiyon veya oral inokulasyon yöntemiyle, apoE geni eksik farelere verilmesi, daha fazla alveolar kemik kaybına, köpük hücresi oluşumuna ve aterosklerotik lezyonlara neden olmuştur (90).

Bakteriyel komponentler tarafından uyarılan makrofaj ve diğer hücrelerden salınan sitokinler, sistemik olarak fagositik hücrelerin aktivasyonunu sağlar (105). Proenflamatuvar sitokinlerin salımının artması, bölgede daha fazla enflamatuvar hücrenin toplanmasına, bu da daha fazla köpük hücresinin oluşmasına neden olmaktadır. Örneğin bakteriyel ürünler ile uyarılan endotel hücreleri, MCP-1 salımı yapar. MCP-1, monositlerin kemotaksis yoluyla transendotelial migrasyonunu düzenleyen bir enzimdir. MCP-1 seviyelerinin düşük olduğu farelerde, aterosklerotik plak gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık P. gingivalis'in *in vitro* ortamda endotelial hücrelerden MCP-1 salımını indüklediği gösterilmiştir (106). Moleküler mekanizması tam olarak açığa kavuşmuş olmasa da veriler, P. gingivalis'in ateroskleroz oluşumuna sebep olabileceğini düşündürmektedir (90). Bu

çalışmalardan yola çıkılarak oral mikroorganizmaların kan damarlarına invaze olabildiği net şekilde söylenebilmektedir. Fakat bu patojenlerin daha önceden hasar görmüş arterlere invaze olabileceği de göz önünde bulundurulmuştur. Bu nedenle ateroskleroz patogenezinde, patojenlerin endotel hasarının öncesinde veya sonrasında rol oynadıkları tam olarak açığa kavuşmamıştır (91).

Oral bakterilerin *in vitro* olarak platelet agregasyonunu ve trombüs oluşumunu tetiklediğini gösteren çalışmalar da vardır. Streptococcus sanguis'in tavşanlara enjekte edildiği bir çalışmada, doza bağlı olarak miyokard enfarktüsüne benzer semptomların ortaya çıktığı gözlenmiştir (107). Periodontopatojenler arasında da P. gingivalis'in platelet agregasyonunu tetikleyen tek mikroorganizma olduğu düşünülmektedir. P. gingivalis veziküllerinin ve fimbrialarının, agregasyon ve yapışmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca *in vitro* çalışmalarda, P. gingivalis'in insan aterom örneklerini degrade edebilme kabiliyetinin olduğu da tespit edilmiştir (90, 108).

**Moleküler benzerlik modeli:** Moleküler benzerlik modelinde ise aterogenez patogenezi, bakteriyel heat-shock proteinlere (Hsp) karşı immün cevapla açıklanmaktadır. Tüm hücreler, çeşitli streslere karşı Hsp eksprese ederler. Bakteriyel Hsp'ler, enfeksiyon sırasındaki majör antijenik belirleyicilerdir. İmmün sistem, konağa ait yani self-Hsp ile bakteriyel Hsp'leri ayırt edemeyebilir. Buna bağlı olarak self-Hsp ile reaksiyona giren T hücreleri aktive olur. Bunun sonucunda konağın bakteriyel Hsp için ürettiği antikolar, konaktaki benzer antijenik yapılara karşı otoimmün bir cevap oluşmasına neden olabilmektedir (91).

Vücudun diğer bazı dokularında olduğu gibi endotel hücreleri de Hsp sentezlerler. Endotel hücreleri, yüksek kan basıncı veya LPS gibi

belli stresörlere karşı Hsp ile cevap verirler. Bu immünolojik cross-reaksiyon, hücre hasarı ve düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olabilmektedir. *P. gingivalis*'in de insan Hsp'lerine benzeyen proteinleri (Hsp 60 ve Hsp 90) vardır (90). Araştırmacılar, anti-Hsp antikor seviyesi yüksek olan bireylerde, daha az periodontal doku yıkımı olduğunu göstermişlerdir (109). Bir başka çalışmada periodontal hastalığı ve ateroskleroza olan bireylerin serum ve ateromlarında, *P. gingivalis*'in Hsp 60 proteinine özgü T-hücre cevabının oluştuğu görülmüştür. Araştırmalar, *P. gingivalis* Hsp'nin dolaşıma katıldığını ve endotel ve ateromlar ile reaksiyona (cross-reaction) girdiğini ortaya koymaktadır. Moleküler etkileşimler hakkında net bilgiler olmasa da ateroskleroz ve periodontal hastalıkların tedavisinde immünolojik yaklaşımların uygulanabileceği düşünülmektedir (90, 110).

**Plazma lipid seviyeleri:** Plazma lipid seviyelerinin, kolesterol ve trigliseridin, tek başına veya birlikte yükselmelerine hiperlipidemi adı verilmektedir (111). Serum lipid seviyeleri ile sistemik sağlık (özellikle de KVH, diyabet), doku tamir kapasitesi, immün hücre fonksiyonları ve proenflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri arasında bir sebep sonuç ilişkisi bulunmaktadır. Enfeksiyon veya enflamasyon sırasında akut faz cevabına bağlı olarak lipoprotein metabolizmasında birtakım değişiklikler olabilmektedir. Proenflamatuvar sitokinlerin proaterojenik etkileri sonucu, LDL'de artış, HDL'de azalma ve hipertrigliseridemik bir durum ortaya çıkabilmektedir (112, 113).

Periodontal hastalığın da immün hücre fonksiyonlarında neden olduğu birtakım değişiklikler yoluyla, lipid metabolizmasında düzensizliklere sebep olabileceği ileri sürülmektedir. Plazma lipid seviyelerindeki değişiklikler, vasküler endoteli yaralanmalara daha hassas hale getirmektedir. Endotelyal hasar ise aterogenezisin ilk

aşamaları olduğu için bu durum kronik enfeksiyöz karakteristiği olan periodontitisin, KVH için risk faktörü olabileceği düşüncesini desteklemektedir (112, 113).

Araştırmacılar, KVH olan hiperlipidemili bireylerde, periodontal durumun kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada, periodontal yıkım derecesinin, plazma kolesterol seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pozitif korelasyon sergilediği öne sürülmüştür. Hiperkolesterolemi, KVH ve şiddetli periodontal hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, hiperkolesterolemili bireylerin yüksek Community Periodontal Index Treatment Needs (CPITN) skorlarına sahip olduğu bulunmuştur (114-116).

Lipid taşıyan lipoproteinler, KVH'lar için önemli risk belirleyicileridir. Fakat LDL'lerin sadece oksidize formlarının aterojenik olduğu, oksidize olmayan formlarının ise makrofajlarca hücre içine alınmadığı ve dolayısıyla köpük hücresi oluşumuna neden olmadığı ortaya konmuştur. Bu yüzden LDL'lerin dolaşımında yüksek seviyelerde olması sadece oksidize formda taşındıkları zaman tehlikeli olmaktadır (117).

Oksidize LDL kompleksi içinde, anahtar bir aterojenik lipid olan oksidize lineloik asit, spesifik bir nükleer transkripsiyon faktörüne bağlanarak, monositler üzerinde bulunan temizleyici reseptörlerin ekspresyonuna yol açar. Bu sinyal, kolesterol sentezini ve köpük hücresi oluşumunu arttırmak suretiyle, aterogenezise neden olmaktadır (118).

ROT'un ve siklooksijenazın ana kaynaklarından biri olan periodontal hastalık da, LDL kompleksi içinde oksidize lineloik asit oluşumunu indükleyebilecek kapasitede, potansiyel bir oksidatif stres kaynağıdır. Buradan yola çıkarak periodontitisin, oksidize LDL

oluşumuna yol açan bir oksidatif stresör olarak aterogeneziste rol oynayabileceği akla gelmektedir (119).

Sonuç olarak, gelişmekte olan ülkelerde ölüm nedenlerinin başında gelen KVVH'ların ve özellikle aterotrombotik olayların önlenmesi için sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite ve diyabet gibi klasik risk faktörlerinin kontrolü genel yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Statin gibi ajanlarla kolesterolün düşürülmesi veya aspirin gibi antiplatelet ajanlarla tromboz riskinin azaltılması, primer (KVVH'ların klinik olarak ortaya çıkmadığı bireylerde) ve sekonder (KVVH olan bireylerde) koruma yöntemleri arasındadır. Fakat KVVH'ların devam eden prevalansı, araştırmacıları farklı koruma yaklaşımlarına yöneltmektedir. Bu amaçla aterotrombozun enflamatuvar komponentinin kontrolüne yönelik düşünceler ortaya atılmıştır. Lokal veya uzak enfeksiyonlar olarak kabul edilen periodontal enfeksiyonlar da bu yönüyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir (120).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3-1. Çalışma Grupları

Çalışma, KVH'lı olan 52 birey; hiperlipidemisi olan 30 birey ve sistemik olarak sağlıklı 51 birey olmak üzere toplam 133 gönüllü bireyde gerçekleştirildi.

KVH'lı olan bireyler, Süleyman Demirel Üniversitesi Şevket Demirel Kalp Merkezi'ne başvuran, aterosklerotik kalp hastalığı teşhisi konmuş bireyler arasından seçildi. Bu hastaların diyabet, osteoporöz, kronik böbrek hastalığı gibi başka sistemik problemlerinin olmamasına ve hormon replasman tedavisi görmemiş olmalarına dikkat edildi.

Hiperlipidemi grubu Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'nda hiperlipidemi teşhisi konmuş ve statin türevi antilipid ajan kullanan gönüllü bireyler arasından seçildi. Diyetle kontrol altında olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Hiperlipidemi kriteri olarak HDL seviyesi 40 mg/dl'nin altı, LDL seviyesi 100 mg/dl'nin ve trigliserid seviyesi 200 mg/dl'nin üzeri değerler esas alındı.

Sistemik olarak sağlıklı grup, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar arasından, çalışma şartlarını kabul eden kişilerden seçildi. HDL seviyesi 40 mg/dl'nin üzeri, LDL seviyesi 100 mg/dl'nin ve trigliserid düzeyi 200 mg/dl'nin altında 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 antienflamatuvar 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 üç gruba ayrıldı (121).

1. Ağız içinde hiçbir dişinde  $\geq 3$  mm cep derinliği ve  $>2$  mm klinik ataçman kaybı olmayan bireyler sağlıklı,

2. Ağız içinde  $\geq 3$  mm cep derinliği ve  $> 2$  mm klinik ataçman kaybı olan dişler bulunan, fakat dört veya daha fazla dişte 5 mm cep derinliği ile  $> 2$  mm klinik ataçman kaybı olmayan bireyler orta düzey periodontitis,

3. Dört veya daha fazla dişte 5 mm cep derinliği olan ve 2 mm ataçman kaybı olan bireyler şiddetli düzey periodontitis gruplarına dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi ve onay formu imzalatıldı. Araştırma için SDÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi:14.12.2005, Toplantı sayısı:12/11).

## **3-2. Periodontal Değerlendirme**

### **3-2.1. Gingival İndeks (Gİ)**

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Løe ve Silness'in Gİ'i kullanıldı (122). 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.

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

## 3-2.2. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Loe'nin Pİ kullanıldı (123). 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.

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

### **3-2.3. Dişeti Kanama İndeksi (Kİ)**

Dişetinde kanama varlığı Ainamo ve Bay'in tanımladığı indeksle belirlendi (124). 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.

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

### **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 ölçülmüştür. Periodontal sond basınç 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 Kaybı (KAK)**

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

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

### **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  $CD < 4$  mm olan;  
periodontal olarak sağlıklı gruplarda ise  $CD 0-3$  mm olan ve birbirine  
komşu olmayan dört veya beş interproksimal alandan toplandı.  
Uygulama öncesi supragingival plak steril küretlerle uzaklaştırılarak,  
örnek bölgesi basınçlı hava ile kurutuldu ve pamuk rulolar yardımıyla  
tükrük 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 solusyonu hazırlanarak, tüplere bu solusyondan 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**

Hastalardan 2 ml'lik EDTA'lı tüplere ön koldan alınan venöz kan örnekleri, 4000 devirde 4 dk santrifüj edilerek 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 yapılincaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **3-5. Metod**

#### **3-5.1. Kullanılan Aletler**

1. Santrifüj: Jouan B4İ (Fransa)
2. Derin dondurucu: Uğur (Türkiye)
3. Hassas terazi: Scaltec SPB 33 (İsviçre)
4. Vorteks: Nüve NM 100 (Türkiye)
5. Otomatik pipetler: Eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)
6. Spektrofotometre: Shimadzu UV 1601 (Japonya)
7. pH metre: Hanna Instruments (Portekiz)
8. Manyetik karıştırıcı: Nüve (Türkiye)
9. Biyokimya analizörü: Olympus AU 2700 (Japonya)

#### **3-5.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

##### **3-5.2.1. Katalaz Tayini İçin Kullanılanlar**

- Potasyum dihidrojen fosfat, Merck (Almanya)
- Disodyum hidrojen fosfat, Merck (Almanya)
- Hidrojen peroksit, Merck (Almanya)

### 3-5.2.2. Lipit Peroksidasyonu İçin Kullanılanlar

- Trikloroasetik asit (TCA), Merck (Almanya)
- Tiyobarbitürik asit (TBA), Merck (Almanya)

### 3-5.3. Kullanılan Çözeltiler

#### Lipit Peroksidasyonu Tayini İçin Kullanılanlar:

- TCA çözeltisi (% 10): 10 gr TCA tartılıp, bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 100 ml'ye tamamlanır.
- TBA çözeltisi (% 0.67): 0.67 gr TBA tartılıp, bir miktar distile suda eritilir ve son hacim 100 ml' ye tamamlanır.

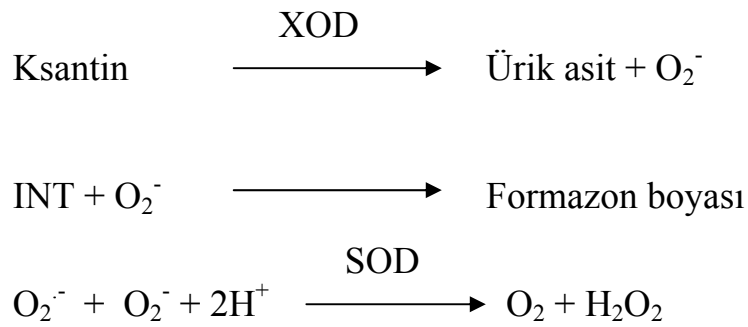
#### Katalaz Tayini İçin Kullanılanlar:

- 50 mM fosfat tamponu: 2.7218 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ve 4.258 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  tartılarak 1000 ml distile suya tamamlanır.
- 30 mM hidrojen peroksit için: 0.306 ml % 30'luk hidrojen peroksit, 100 ml fosfat tamponu ile dilüe edildi.

### 3-5.4. SOD Aktivitesinin Ölçümü

Randox'un Ransod kiti biyokimya analizörüne applike edilerek, DOS ve hemolizat örneklerinde SOD aktivitesi spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. (Randox Laboratories Ltd. Ardmere, Diamond Road Crumlin, Co. Antrim, United Kingdom BT294QY)

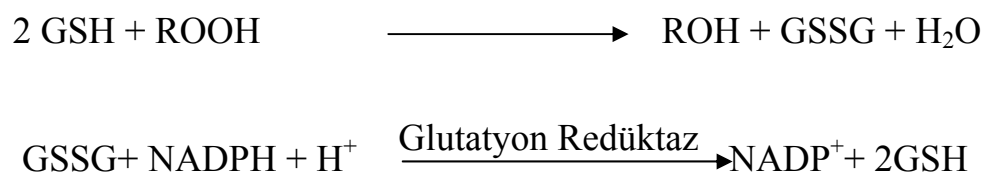
Deneyin Prensipleri: SOD çeşitli yollarla ortaya çıkan  $O_2^-$  radikalinin  $H_2O_2$  ye dismutasyonu reaksiyonunu katalizler. Ksantin-ksantin oksidaz (XOD) sistemi tarafından üretilen  $O_2^-$  radikallerinin, (2-(4-iyodofenil)-3-4-(4-nitrofenol)-5-fenil tetrazolyum klorit (INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazon boyasının, 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır.



### 3-5.5. GP-x Aktivitesinin Ölçümü

Randox'un Ransel kiti biyokimya analizörüne applike edilerek, DOS ve hemolizat örneklerinde GP-x aktiviteleri, spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. (Randox Laboratories Ltd. Ardmere, Diamond Road Crumlin, Co. Antrium, United Kingdom BT294QY)

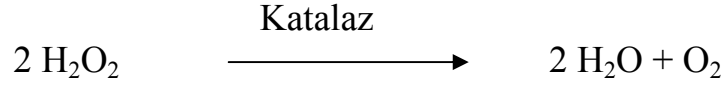
Deneyin Prensipleri: GP-x, kümen hidroperoksit ile glutatyonun oksidasyonunu katalizler. Okside glutatyon, NADPH varlığında glutatyon redüktaz tarafından indirgenir. Bu arada NADPH,  $NADP^+$  ye oksitlenir.



NADPH'nin azalmasına bağlı olarak 340 nm'de meydana gelen absorbands değişimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplandı.

### 3-5.6. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü

Aebi metoduna dayalı olarak yapıldı (125).



Deneyin Prensibi: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in KAT tarafından parçalanması temeline dayalı UV spektrofotometrik yöntem ile KAT aktiviteleri tayin edildi.

Hazırlanan hemolizat, fosfat tamponuyla 100 kat dilüe (0.01 ml hemolizat+ 0.990 ml fosfat tamponu) edildi. 1 ml'lik bu dilüe hemolizat üzerine taze hazırlanan ve 30 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren fosfat tampon çözeltisinden 1 ml eklendi.

DOS ekstratı ise fosfat tamponuyla 10 kat dilüe (0.1 ml ekstrat +0.9 ml fosfat tamponu) edildi. Daha sonra 240 nm'de ilk 30 sn içinde 15'er sn'lik absorbands azalması bulunarak, k değeri aşığıdaki şekilde hesaplandı:

$$k = 2.3 / \Delta t \times (\log A_1/A_2) \times (a / b)$$

A<sub>1</sub>: 240 nm'deki başlangıç absorbandsı (t<sub>1</sub>=0)

A<sub>2</sub>: 240 nm'deki 15. sn'deki absorbandsı (t<sub>2</sub>=15)

a: dilüsyon faktörü

b: hemolizatın/ekstratın protein miktarı



### 3-5.7. Lipid Peroksidasyonunun Tayini

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, Draper ve Hadley'in çift kaynatmalı TBA reaktivitesi metodu kullanarak ölçüldü (126).

Deneyin prensibi: Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek, 532 nm'de maksimum absorban veren renkli bir kompleks oluşturur.

Deneyin yapılışı: 0.5 ml hemolizat/0.5 ml DOS ekstratı, üzerine 2.5 ml % 10'uk TCA eklenerek karıştırıldı. 15 dk kaynatılıp soğutuldu. 5000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edildi. 2 ml süpernatant alınıp, üzerine 1 ml % 0.67'lik TBA eklendi. Tüpler vortekslendikten sonra 15 dk kaynatıldı ve hemen soğutuldu. 532 nm'de absorbanları, numune yerine distile su konularak hazırlanan köre karşı okundu.

1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP) kullanılarak 8360 µmol/L konsantrasyonda stok solusyonu hazırlandı. Bu solusyondan uygun konsantrasyonlarda standartlar hazırlanarak, konsantrasyon-absorban grafiğinden numunelerin MDA konsantrasyonları hesaplandı.

### 3-6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için One-way ANOVA testi ve t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesiyle

birlikte 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 KVH grubuna dahil edilen ve yaş ortalaması  $56.01 \pm 8.20$  olan 52 birey; hiperlipidemi grubuna dahil edilen ve yaş ortalaması  $50.77 \pm 6.57$  olan 30 birey; sistemik olarak sağlıklı ve yaş ortalaması  $47.16 \pm 8.63$  olan 51 birey olmak üzere toplam 133 birey yer aldı (Tablo 1). Bireylerin sistemik ve periodontal tanılarına göre dağılımları Tablo 2’de görülmektedir.

**Tablo 1.** Tüm bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

SİSTEMİK TANI	YAŞ	CİNSİYET	
		ERKEK	KADIN
KVH	$56.01 \pm 8.20$	45	7
Hiperlipidemi	$50.76 \pm 6.57$	13	17
Sağlıklı	$47.15 \pm 8.63$	27	24

**Tablo 2.** Tüm bireylerin sistemik ve periodontal tanıya göre grup dağılımı

Periodontal Tanı	SİSTEMİK TANI		
	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı
Sağlıklı	9	11	18
Orta Düzey Periodontitis	19	10	14
Şiddetli Düzey Periodontitis	24	9	19
Toplam	52	30	51

### Sistemik Tanıya Göre Çalışma Grupları Karşılaştırmaları

KVH, hiperlipidemi ve sistemik olarak sağlıklı gruplar arasında tüm ağız ve bölge Gİ, Pİ, KAK, CD, Kİ % ve DOS hacmi değerleri açısından istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edilmedi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Sistemik tanıya göre, çalışma grupları arasında tüm ağız ve bölge periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

TÜM AĞIZ				
	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	ANOVA (p değerleri)
<b>Gİ</b>	1.18±0.66	1.16±0.93	1.01±0.7	0.520
<b>Pİ</b>	1.32±0.69	1.31±0.75	1.10±0.61	0.193
<b>KAK (mm)</b>	3.81±1.35	3.21±1.02	3.49±1.56	0.151
<b>CD (mm)</b>	3.49±1.56	2.89±0.79	2.87±1.02	0.519
<b>Kİ %</b>	52.52±33.28	47.05±34.09	47.18±33.53	0.665
BÖLGE				
<b>Gİ</b>	1.22±0.79	1.08±0.91	1.05±0.64	0.542
<b>Pİ</b>	1.39±0.68	1.00±0.71	1.10±0.63	0.092
<b>KAK (mm)</b>	3.87±1.30	3.30±1.08	3.66±1.64	0.223
<b>CD (mm)</b>	3.19±0.85	3.02±0.81	3.07±1.11	0.675
<b>Kİ %</b>	50.10±33.13	44.16±33.94	44.31±33.66	0.620
<b>DOS Hacmi (µl)</b>	2±1.15	1.80±0.76	1.73±1.19	0.422

Sistemik tanıya göre, gruplar arasında DOS antioksidan enzim ve MDA total miktarları ve konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece DOS-KAT konsantrasyonları ve total miktarları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). İkili karşılaştırmalarda, KVH grubunun DOS-KAT konsantrasyonu ( $0.25\pm 0.40$  K/ $\mu$ l), sistemik olarak sağlıklı grubun DOS-KAT konsantrasyonundan ( $0.07\pm 0.05$  K/ $\mu$ l) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). Total miktarlar açısından

karşılaştırıldığında da KVH grubunun DOS-KAT total miktarı ( $0.42 \pm 0.68$  K), sistemik olarak sağlıklı gruba ( $0.10 \pm 0.12$  K) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Sistemik tanıya göre çalışma gruplarının DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması

		KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	ANOVA (p değerleri)	t-testi (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	10.40 $\pm$ 11.73	8.63 $\pm$ 13.75	13.62 $\pm$ 22.46	0.403	.....
	Total miktar (U)	13.29 $\pm$ 12.55	10.19 $\pm$ 9.43	10.95 $\pm$ 12.74	0.453	.....
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	0.32 $\pm$ 0.33	0.30 $\pm$ 0.40	0.38 $\pm$ 0.45	0.612	.....
	Total miktar (U)	0.43 $\pm$ 0.31	0.40 $\pm$ 0.26	0.40 $\pm$ 0.35	0.845	.....
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/ $\mu$ l)	0.25 $\pm$ 0.40	0.19 $\pm$ 0.49	0.07 $\pm$ 0.05	0.049 *	.....
	Total miktar (K)	0.42 $\pm$ 0.68	0.25 $\pm$ 0.54	0.10 $\pm$ 0.12	0.007 *	.....
						0.005 †
						.....
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon	13.34 $\pm$ 12.27	9.54 $\pm$ 7.83	11.61 $\pm$ 9.55	0.278	.....
	Total miktar	19.72 $\pm$ 16.70	15.53 $\pm$ 14.62	14.90 $\pm$ 11.47	0.202	.....

\*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05) † Sağlıklı grup - KVH grubu arasında anlamlı farklılık (p<0.017)

Sistemik tanıya göre kandaki SOD, GP-x ve KAT aktiviteleri ile MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

İkili karşılaştırmalarda, KVH grubunun kan-SOD aktivitesi ( $67.36\pm 13.05$  U/grHg), sistemik olarak sağlıklı gruba ( $58.90\pm 13.50$  U/grHg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). KVH grubunun kan-GP-x aktivitesi ( $0.89\pm 0.34$  U/grHg), hiperlipidemi grubunun kan-GP-x aktivitesine ( $0.71\pm 0.18$  U/grHg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). KVH grubunun kan-KAT aktivitesi ( $94.76\pm 51.35$  K/grHg), hiperlipidemi grubunun kan-KAT aktivitesine ( $177.81\pm 198.13$  K/grHg) göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.017$ ). KVH grubunun kan-MDA düzeyleri ( $73.70\pm 43.78$  nmol/grHg), sistemik olarak sağlıklı gruba ( $57.10\pm 20.44$  nmol/grHg) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ).

**Tablo 5.** Sistemik tanıya göre grupların kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması

	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	ANOVA (p değerleri)	t-testi (p değerleri)
<b>kan-SOD (U/grHg)</b>	67.36±13.05	60.10±16.45	58.90±13.50	0.007 *	.... 0.002 † ....
<b>kan-GP-x (U/grHg)</b>	0.89±0.34	0.71±0.18	0.82±0.23	0.01 *	.... .... 0.002 ††
<b>kan-KAT (K/grHg)</b>	94.76±51.35	177.81±198.13	116.42±105.98	0.015 *	.... .... 0.005 ††
<b>kan-MDA (nmol/grHg)</b>	73.70±43.78	56.64±24.57	57.10±20.44	0.015 *	.... 0.015 † ....

\*Üçlü karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.05$ ) † KVH-Sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.017$ ) †† KVH-Hiperlipidemi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p<0.017$ )

## **Çalışma Grupları İçinde Oluşturulan Alt Grupların Karşılaştırmaları**

### Sistemik olarak sağlıklı grup:

Periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında tüm periodontal parametrelerin, şiddetli düzey periodontitis grubunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.017$ ). Orta düzey periodontitis grubunun tüm periodontal parametreleri de sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.017$ ) (Tablo 6-7).

Periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt gruplarında, DOS-KAT total miktarı dışında, DOS'taki SOD, GP-x ve MDA konsantrasyonu ve total miktarları ile KAT konsantrasyonu açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 8).

### **-DOS-SOD:**

Periodontal açıdan sağlıklı grubun DOS-SOD konsantrasyonu ( $30.21\pm 31.08$  U/ $\mu$ l), orta düzeyde periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonundan ( $9.71\pm 6.22$  U/ $\mu$ l) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). İki grubun DOS-SOD total miktarları açısından farklılık tespit edilmedi.

Periodontal açıdan sağlıklı grubun DOS-SOD konsantrasyonu ( $30.21\pm 31.08$  U/ $\mu$ l), şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonundan ( $0.80\pm 0.92$  U/ $\mu$ l) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). İki grubun total miktarları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.017$ ).



**Tablo 6.** Çalışma gruplarında periodontal taniya göre oluşturulan alt grup bölge periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

		<b>Bölge</b>									
	Periodontal Tanı	Gi	Pi	KAK (mm)	CD (mm)	Kİ %	DOS Hacmi (µl)				
KVH	a	0.35±0.15	0.86±0.82	2.20±0.48	2.15±0.43	13.33±12.75	1.09±0.15				
	b	1.18±0.74	1.26±0.32	3.32±0.53	2.83±0.50	40.53±23.92	1.65±0.86	†, ‡, ¶			†, ‡, ¶
	c	1.57±0.71	1.68±0.71	4.93±0.96	3.88±0.58	71.46±29.14	2.61±1.23				
Hipertipidemi	a	0.29±0.16	1.06±0.79	2.28±0.40	2.26±0.39	13.64±10.98	1.43±0.66				
	b	1.23±0.88	1.45±0.76	3.43±0.54	3.11±0.45	60.00±30.37	1.58±0.70	†, ‡, ¶			†, ‡, ¶
	c	1.90±0.71	1.46±0.52	4.43±0.92	3.85±0.65	63.89±30.90	2.48±0.44				
Sağlıklı	a	0.52±0.30	0.62±0.36	1.87±0.33	1.87±0.33	11.94±11.13	0.83±0.55				
	b	1.06±0.42	1.08±0.52	3.74±0.64	3.07±0.32	42.86±22.59	1.48±0.68	†, ‡, ¶			†, ‡, ¶
	c	1.55±0.63	1.58±0.56	5.32±0.99	4.21±0.67	76.05±23.43	2.75±1.24				

a.Sağlıklı b.Orta Düzey Periodontitis c.Şiddetli Düzey Periodontitis

† a ile b arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017), ‡ a ile c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017), ¶ b ile c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

**Tablo 7.** Çalışma gruplarında periodontal taniya göre oluşturulan alt grup tüm ağız periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

		Tüm ağız									
Periodontal Tanı	Gi	Pi	KAK (mm)	CD (mm)	Kİ %	DOS Hacmi (µl)					
KVH	a	0.34±0.5	0.99±1.03	2.23±0.46	1.09±0.15	13.21±6.31	1.09±0.15				
	b	1.06±0.34	1.07±0.32	3.13±0.53	1.65±0.86	43.12±25.35	1.65±0.86				
	c	1.56±0.66	1.63±0.63	4.94±1.04	2.61±1.23	74.71±27.34	2.61±1.23				
Hipertipidemi	a	0.29±1.48	1.04±0.92	2.33±0.34	1.43±0.66	13.20±6.09	1.43±0.66				
	b	1.49±1.07	1.50±0.74	3.26±0.61	1.58±0.70	63.28±30.75	1.58±0.70				
	c	1.84±0.44	1.40±0.42	4.23±0.96	2.48±0.44	70.38±24.19	2.48±0.44				
Sağlıklı	a	0.34±0.18	0.59±0.28	1.83±0.28	0.83±0.55	13.42±6.8	0.83±0.55				
	b	1.00±0.30	0.98±0.31	3.48±0.77	1.48±0.68	49.38±24.72	1.48±0.68				
	c	1.65±0.62	1.65±0.56	5.04±0.96	2.75±1.24	77.54±22.87	2.75±1.24				

a. Sağlıklı b. Orta Düzey Periodontitis c. Şiddetli Düzey Periodontitis

† a - b arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.017$ ) ‡ a - c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.017$ ) ¶ b - c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.017$ )

Orta düzeyde periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarları da şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarlarından daha yüksek düzeyde tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.017$ ).

-DOS-GP-x:

Periodontal açıdan sağlıklı grubun DOS-GP-x konsantrasyonu ( $0.66\pm 0.56$  U/ $\mu$ l), orta düzeyde periodontitis grubunun DOS-GP-x konsantrasyonundan ( $0.21\pm 0.14$  U/ $\mu$ l) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). İki grubun DOS-GP-x total miktarları açısından farklılık tespit edilmedi.

Periodontal açıdan sağlıklı grubun DOS-GP-x konsantrasyonu ( $0.66\pm 0.56$  U/ $\mu$ l), şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-GP-x konsantrasyonundan ( $0.25\pm 0.37$  U/ $\mu$ l) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). Total miktarlar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Orta düzey periodontitis grubunun DOS-GP-x total miktarı ( $0.26\pm 0.14$  U) ise, şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-GP-x total miktarından ( $0.48\pm 0.48$  U) daha düşük düzeyde tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.017$ ). DOS-GP-x konsantrasyonları açısından farklılık bulunmadı.

-DOS-KAT:

İkili karşılaştırmalarda sadece periodontal açıdan sağlıklı grup ile şiddetli düzey periodontitis grubunda DOS-KAT konsantrasyonları açısından farklılık bulundu ( $p<0.017$ ). Sağlıklı grubun DOS-KAT konsantrasyonu ( $0.09\pm 0.07$  K/ $\mu$ l), şiddetli düzey periodontitis grubunun değerlerine ( $0.04\pm 0.03$  K/ $\mu$ l) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.017$ ).

-DOS-MDA:

Sistemik olarak sağlıklı bireyler içinde, periodontal duruma göre MDA konsantrasyonları ve total miktarları karşılaştırıldığında 3 alt grup arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu tespit edilse de ikili karşılaştırmalarda bu değerler açısından anlamlı düzeyde istatistiksel fark bulunmadı.

Konsantrasyon olarak değerlendirildiğinde; periodontal olarak sağlıklı grupta, şiddetli düzey periodontitis grubuna göre MDA değerlerinin daha yüksek olduğu görülürken; total miktar olarak değerlendirildiğinde şiddetli düzey periodontitis grubunda MDA düzeyleri daha yüksek tespit edildi. Her iki değerlendirmede de aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmedi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal taniya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		Sağlıklı	Orta Düzey Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis (p değerleri)	Mann Whitney U (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/µl)	30.21±31.08	9.71±6.22	0.80±0.92	0.000 *	0.010 †
	Total miktar (U)	19.78±15.96	12.28±7.16	1.61±1.28	0.000 *	0.000 †† 0.000 ¶
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/µl)	0.66±0.56	0.21 ±0.14	0.25±0.37	0.001 *	0.003 † 0.001 ††
	Total miktar (U)	0.44±0.29	0.26±0.14	0.48±0.48	0.040 *	0.016 ¶
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/µl)	0.09 ±0.07	0.11±0.17	0.04±0.03	0.010 *	0.003 ††
	Total miktar (K)	0.07±0.05	0.13±0.17	0.12±0.13	0.402	0.003 ††
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/µl)	15.10±9.52	9.12±6.03	10.13±11.61	0.049 *	0.003 ††
	Total miktar (nmol)	11.54±6.26	11.50±7.02	20.61±15.43	0.030 *	0.003 ††

\*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05) † Sağlıklı-Orta Düzeyde Periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017) †† Sağlıklı-Şiddetli Düzey Periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017) ¶ Orta Düzeyde Periodontitis-Şiddetli Düzey Periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

Sistemik olarak sağlıklı grubun, periodontal duruma göre ayrılmış alt grupları arasında, kandaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark yoktu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	Sağlıklı	Orta Düzey Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis U (p değerleri)
kan-SOD (U/grHg)	59.70±11.12	62.21±16.48	55.71±13.15	0.401
kan-GP-x (U/grHg)	0.86±0.23	0.77±0.24	0.82±0.24	0.658
kan-KAT (K/grHg)	131.73±150.28	95.55±66.17	177.29±78.31	0.654
kan-MDA (nmol/grHg)	52.40±16.46	61.00±20.13	58.69±24.00	0.343

#### Hiperlipidemi grubu:

Periodontal olarak sağlıklı, orta şiddette periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında Pİ dışındaki periodontal parametrelerin, şiddetli düzey periodontitis grubunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Pİ değerleri açısından ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6-7). Periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında sadece DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarı açısından önemli farklılık saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 10). Periodontal açıdan sağlıklı grupta DOS-SOD konsantrasyonu ( $13.82\pm 20.84$  U/ $\mu$ l), şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonuna ( $0.75\pm 0.79$  U/ $\mu$ l) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0.017$ ). İki grup arasında total miktarlar açısından farklılık tespit edildi ( $p<0.017$ ).

**Tablo 10.** Hiperlipidemili bireylerde periodontal tanyaya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		Sağlıklı	Orta Düzey Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis (p değerleri)	Mann Whitney U (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	13.82 $\pm$ 20.84	1.00 $\pm$ 5.34	0.75 $\pm$ 0.79	0.000*	....
	Total miktar (U)	13.46 $\pm$ 9.28	14.03 $\pm$ 9.39	1.94 $\pm$ 2.38		0.000 †
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	0.40 $\pm$ 0.62	0.29 $\pm$ 0.17	0.21 $\pm$ 0.20	0.264	....
	Total miktar (U)	0.36 $\pm$ 0.23	0.38 $\pm$ 0.17	0.45 $\pm$ 0.38		0.802
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/ $\mu$ l)	0.08 $\pm$ 0.07	0.46 $\pm$ 0.81	0.03 $\pm$ 0.02	0.307	....
	Total miktar (K)	0.1 $\pm$ 0.09	0.6 $\pm$ 0.86	0.08 $\pm$ 0.05		0.824
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/ $\mu$ l)	8.22 $\pm$ 4.62	10.48 $\pm$ 6.51	10.10 $\pm$ 12.00	0.422	....
	Total miktar (nmol)	11.10 $\pm$ 5.84	14.75 $\pm$ 10.83	21.83 $\pm$ 22.99		0.686

\*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† Sağlıklı-Şiddetli düzey periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

†† Orta düzey periodontitis-Şiddetli düzey periodontitis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

Hiperlipidemi grubunda periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında, kandaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hiperlipidemili bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	Sağlıklı	Orta Düzey Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis (p değerleri)
kan-SOD (U/grHg)	56.52±15.10	66.61±15.75	57.25±18.34	0.405
kan-GP-x (U/grHg)	0.73±0.2	0.68±0.14	0.71±0.22	0.410
kan-KAT (K/grHg)	218.18±277.05	148.76±157.45	160.75±121.82	0.489
kan-MDA (nmol/grHg)	53.86±23.18	65.45±33.34	50.25±10.63	0.945

#### KVH grubu:

KVH grubunda, periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında periodontal parametreler açısından anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). Periodontal parametreler açısından şiddetli düzey periodontitis grubunun en yüksek değerlere sahip olduğu görüldü (Tablo 6).

KVH grubunda, periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında DOS SOD, GP-x, KAT konsantrasyonu ve total miktarları açısından anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 12).

#### -DOS SOD:

Periodontal olarak sağlıklı grupta DOS-SOD konsantrasyonu ( $23.09±15.58$  U/ $\mu$ l) ve total miktarı ( $25.80±18.32$  U); şiddetli düzey



periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonu ( $3.39 \pm 5.74$  U/ $\mu$ l) ve total miktarına ( $5.39 \pm 5.85$  U) göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ).

Orta düzey periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonu ( $13.23 \pm 9.25$  U/ $\mu$ l) ve total miktarı ( $17.35 \pm 8.63$  U); şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-SOD konsantrasyonu ( $3.39 \pm 5.74$  U/ $\mu$ l) ve total miktarına ( $5.39 \pm 5.85$  U) göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ).

#### -DOS-GP-x:

Periodontal olarak sağlıklı grupta DOS-GP-x konsantrasyonu ( $0.59 \pm 0.51$  U/ $\mu$ l); şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-GP-x konsantrasyonuna ( $0.17 \pm 0.14$  U/ $\mu$ l) göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 12).

Orta düzey periodontitis grubunun DOS-GP-x konsantrasyonu ( $0.37 \pm 0.32$  U/ $\mu$ l); şiddetli periodontitis grubunun DOS-GP-x konsantrasyonuna ( $0.17 \pm 0.14$  U/ $\mu$ l) göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ).

#### -DOS-KAT:

Orta düzey periodontitis grubunun DOS-KAT konsantrasyonu ( $0.45 \pm 0.53$  K/ $\mu$ l) ve total miktarı ( $0.67 \pm 0.73$  K); şiddetli düzey periodontitis grubunun DOS-KAT konsantrasyonu ( $0.14 \pm 0.26$  K/ $\mu$ l) ve total miktarına ( $0.33 \pm 0.70$  K) göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.017$ ) (Tablo 12).

Periodontal olarak sağlıklı grupta DOS-KAT total miktarı ( $0.13 \pm 0.16$  K), orta düzey periodontitis grubunun DOS-KAT total miktarından ( $0.67 \pm 0.73$  K) anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.017$ ).

**Tablo 12.** KVH'lı olan bireylerde periodontal taniya göre oluşturulan alt gruplarda DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		Sağlıklı	Orta Düzey Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis (p değerleri)	Mann Whitney U (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/µl)	23.09±15.58	13.23±9.25	3.39±5.74	0.000 *	.... 0.000 † 0.000 ††
	Total miktar (U)	25.80±18.32	17.35±8.63	5.39±5.85	0.000 *	.... 0.001 † 0.000 ††
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/µl)	0.59±0.51	0.37±0.32	0.17±0.14	0.001*	.... 0.001 † 0.007 ††
	Total miktar (U)	0.65±0.57	0.47±0.27	0.33±0.12	0.136	....
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/µl)	0.12±0.14	0.45±0.53	0.14±0.26	0.001*	.... .... 0.000 ††
	Total miktar (K)	0.13±0.16	0.67±0.73	0.33±0.70	0.011*	0.006 ¶ .... 0.011 ††
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/µl)	14.45±9.03	15.40±11.59	11.29±13.85	0.063	....
	Total miktar (nmol)	16.16±11.56	20.00±10.99	20.83±21.70	0.353	....

\*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05) † Sağlıklı-Şiddetli düzey periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017) †† Orta düzey periodontitis-Şiddetli düzey periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017) ¶ Sağlıklı-Orta düzey periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

KVH grubunda, periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında kandaki antioksidan enzim ve MDA düzeyleri açısından farklılık bulunmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.** KVH'lı olan bireylerde periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplarda kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	Sağlıklı	Orta Düzeyde Periodontitis	Şiddetli Düzey Periodontitis	Kruskal Wallis (p değerleri)
kan-SOD (U/grHg)	73.98±17.25	67.13±12.99	65.05±10.92	0.112
kan-GP-x (U/grHg)	0.71±0.10	0.87±0.39	0.97±0.34	0.137
kan-KAT (K/grHg)	120.81±85.15	93.73±41.18	85.78±40.60	0.185
kan-MDA (nmol/grHg)	52.74±19.65	88.17±54.87	70.09±36.37	0.070

### **Periodontal Tanı Alt Gruplarının Çalışma Grupları Arası Karşılaştırılmaları**

#### Periodontal olarak sağlıklı alt gruplar:

Bölge periodontal klinik parametre ve DOS hacmi karşılaştırmalarında 3 grup arasında fark bulunmadı (Tablo 14). Tüm ağız periodontal parametre değerleri arası karşılaştırmaları Tablo 15'te yer almaktadır.

**Tablo 14.** Bölge periodontal parametre değerleri için grupların tanı alt gruplarının çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması

		<b>Bölge</b>						
	Sistemik Tanı	Gi	Pi	KAK (mm)	CD (mm)	Ki %	DOS Hacmi (µl)	
Sağlıklı	A	0.35±0.15	0.86±0.82	2.20±0.48	2.15±0.43	13.33±12.75	1.09±0.15	
	B	0.29±0.16	1.06±0.79	2.28±0.40	2.26±0.39	13.64±10.98	1.43±0.66	
	C	0.52±0.30	0.62±0.36	1.87±0.33	1.87±0.33	11.94±11.13	0.83±0.55	
Orta Düzey Periodontitis	A	1.18±0.74	1.26±0.32	3.32±0.53	2.83±0.50	40.53±23.92	1.65±0.86	
	B	1.23±0.88	1.45±0.76	3.43±0.54	3.11±0.45	60.00±30.37	1.58±0.70	
	C	1.06±0.42	1.08±0.52	3.74±0.64	3.07±0.32	42.86±22.59	1.48±0.68	
Şiddetli Düzey Periodontitis	A	1.57±0.71	1.68±0.71	4.93±0.96	3.88±0.58	71.46±29.14	2.61±1.23	
	B	1.90±0.71	1.46±0.52	4.43±0.92	3.85±0.65	63.89±30.90	2.48±0.44	
	C	1.55±0.63	1.58±0.56	5.32±0.99	4.21±0.67	76.05±23.43	2.75±1.24	

A. KVH, B. Hiperlipidemi, C. Sağlıklı

**Tablo 15.** Tüm ağız periodontal parametre değerleri için periodontal tanı alt gruplarının çalışma grupları arasındaki karşılaştırılması

		Tüm ağız						
	Sistemik Tanı	Gi	Pi	KAK (mm)	CD (mm)	Ki %	DOS Hacmi (µl)	
Sağlıklı	A	0.34±0.5	0.99±1.03	2.23±0.46	2.18±0.42	13.21±6.31	1.09±0.15	
	B	0.29±1.48	1.04±0.92	2.33±0.34	2.26±0.32	13.20±6.09	1.43±0.66	
	C	0.34±0.18	0.59±0.28	1.83±0.28	1.83±0.28	13.42±6.8	0.83±0.55	
Orta Düzey Periodontitis	A	1.06±0.34	1.07±0.32	3.13±0.53	2.54±0.54	43.12±25.35	1.65±0.86	
	B	1.49±1.07	1.50±0.74	3.26±0.61	2.83±0.50	63.28±30.75	1.58±0.70	
	C	1.00±0.30	0.98±0.31	3.48±0.77	2.77±0.34	49.38±24.72	1.48±0.68	
Şiddetli Düzey Periodontitis	A	1.56±0.66	1.63±0.63	4.94±1.04	3.81±0.65	74.71±27.34	2.61±1.23	
	B	1.84±0.44	1.40±0.42	4.23±0.96	3.71±0.73	70.38±24.19	2.48±0.44	
	C	1.65±0.62	1.65±0.56	5.04±0.96	3.92±0.69	77.54±22.87	2.75±1.24	

A. KVH, B. Hiperlipidemi, C. Sağlıklı

† A ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.017$ )

‡ B ve C grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0.017$ )

Periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında, DOS antioksidan enzim ve MDA'nın konsantrasyon ve total miktarları karşılaştırıldığında, farklılık tespit edilmedi (Tablo 16).

Periodontal olarak sağlıklı gruplar, kandaki antioksidan enzim ve MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, SOD ve GP-x düzeylerinde farklılıklar tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 17).

İkili karşılaştırmalarda, sistemik olarak sağlıklı grubun periodontal olarak sağlıklı alt grubunun SOD-kan düzeyi ( $59.70\pm11.13$  U/grHg), KVH grubunun periodontal olarak sağlıklı alt grubunun SOD-kan düzeyinden ( $73.98\pm17.25$  U/grHg) anlamlı derecede dűřük bulundu ( $p<0.017$ ) (Tablo 17).

3 grup arasında GP-x düzeylerinde farklılık olduğu tespit edilse de ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı.

**Tablo 16.** Periodontal olarak sağlıklı alt grupların DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	23.09 $\pm$ 15.58	13.82 $\pm$ 20.84	30.21 $\pm$ 31.08	0.052
	Total miktar (U)	25.80 $\pm$ 18.32	13.46 $\pm$ 9.28	19.78 $\pm$ 15.96	0.332
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	0.59 $\pm$ 0.51	0.40 $\pm$ 0.62	0.66 $\pm$ 0.56	0.068
	Total miktar (U)	0.65 $\pm$ 0.57	0.36 $\pm$ 0.23	0.44 $\pm$ 0.29	0.366
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/ $\mu$ l)	0.12 $\pm$ 0.14	0.08 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.07	0.697
	Total miktar (K)	0.13 $\pm$ 0.16	0.1 $\pm$ 0.09	0.07 $\pm$ 0.05	0.954
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/ $\mu$ l)	14.45 $\pm$ 9.04	8.22 $\pm$ 4.63	15.10 $\pm$ 9.51	0.101
	Total miktar (nmol)	16.17 $\pm$ 11.56	11.11 $\pm$ 5.84	11.54 $\pm$ 6.26	0.865

**Tablo 17.** Periodontal olarak sağlıklı alt grupların kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)	Mann Whitney U (p değerleri)
<b>kan-SOD (U/grHg)</b>	73.98 $\pm$ 17.25	56.52 $\pm$ 15.11	59.70 $\pm$ 11.13	0.016*	.... 0.004 † ....
<b>kan-GP-x (U/grHg)</b>	0.71 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.19	0.86 $\pm$ 0.23	0.025*	....
<b>kan-KAT (K/grHg)</b>	120.81 $\pm$ 85.15	218.18 $\pm$ 277.06	131.72 $\pm$ 150.28	0.579	....
<b>kan-MDA (nmol/grHg)</b>	52.74 $\pm$ 19.65	53.86 $\pm$ 23.17	52.39 $\pm$ 16.46	0.954	.....

\* 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† Sistemik olarak sağlıklı grup-KVH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

### Orta Düzey Periodontitis Alt Grupları:

KVH, hiperlipidemi ve sistemik olarak sağlıklı grupların, orta düzey periodontitis alt grupları arasında periodontal klinik parametreler açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 14-15).

Orta düzey periodontitis gruplarında DOS'taki antioksidan enzim ve MDA'nın konsantrasyon ve total miktarları karşılaştırıldığında, DOS-KAT konsantrasyonu ve total miktarı ile GP-x total miktarı ve DOS-MDA total miktarı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.05$ ). İkili karşılaştırmalarda, sistemik olarak sağlıklı grubun orta düzey periodontitis alt grubunun DOS-KAT konsantrasyonunun ( $0.11\pm 0.17$  K/ $\mu$ l) ve total miktarının ( $0.12\pm 0.17$  K/ $\mu$ l); KVH grubunun orta düzey periodontitis alt grubunun DOS-KAT konsantrasyonuna ( $0.45\pm 0.53$  K/ $\mu$ l) ve total miktarına ( $0.67\pm 0.73$  K/ $\mu$ l) oranla daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0.017$ ) (Tablo 18).

Sistemik olarak sağlıklı grubun orta düzey periodontitis alt grubunun DOS-GP-x total miktarı ( $0.26\pm 0.14$  U), hiperlipidemi grubu DOS-GP-x total miktarı ( $0.38\pm 0.17$  U) ve KVH grubu DOS-GP-x total miktarına ( $0.47\pm 0.27$  U) göre daha düşük bulundu ( $p<0.017$ ). KVH grubu ve hiperlipidemi grubu arasında DOS-GP-x total miktarı açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 18).

DOS-MDA-total miktarları açısından KVH grubu ( $20.00\pm 10.99$  nmol) ile sistemik olarak sağlıklı grup ( $11.50\pm 7.02$  nmol) arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.017$ ) (Tablo 18).

Sistemik tanıya göre 3 grubun orta düzey periodontitis alt gruplarında kandaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 19).



**Tablo 18.** Orta düzey periodontitis alt grupları DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)	Mann Whitney U (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	13.23 $\pm$ 9.25	9.99 $\pm$ 5.34	9.71 $\pm$ 6.22	0.518	....
	Total miktar (U)	17.35 $\pm$ 8.63	14.03 $\pm$ 9.39	17.27 $\pm$ 7.16	0.101	....
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/ $\mu$ l)	0.37 $\pm$ 0.32	0.29 $\pm$ 0.17	0.21 $\pm$ 0.14	0.193	....
	Total miktar (U)	0.47 $\pm$ 0.27	0.38 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.14	0.012 *	0.014 † 0.009 †† ....
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/ $\mu$ l)	0.45 $\pm$ 0.53	0.46 $\pm$ 0.81	0.11 $\pm$ 0.17	0.027 *	.... 0.005 †† ....
	Total miktar (K)	0.67 $\pm$ 0.73	0.60 $\pm$ 0.86	0.12 $\pm$ 0.17	0.017 *	.... 0.002 †† ....
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/ $\mu$ l)n	15.40 $\pm$ 11.59	10.48 $\pm$ 6.51	9.12 $\pm$ 6.03	0.193	....
	Total miktar (nmol)	20.00 $\pm$ 10.99	14.75 $\pm$ 10.83	11.50 $\pm$ 7.02	0.034*	0.015 ††

\*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† Sağlıklı-Hiperlipidemi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017) †† Sağlıklı-KVH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.01)

**Tablo 19.** Orta düzey periodontitis alt gruplarında kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)
<b>kan-SOD (U/grHg)</b>	67.13±12.99	66.61±15.75	62.21±16.48	0.748
<b>kan-GP-x (U/grHg)</b>	0.87±0.39	0.68±0.14	0.77±0.24	0.442
<b>kan-KAT (K/grHg)</b>	93.73±41.18	148.76±157.45	95.55±66.17	0.909
<b>kan-MDA (nmol/grHg)</b>	88.17±54.87	65.45±33.34	60.99±20.13	0.177

### Şiddetli Düzey Periodontitis Alt Grupları:

KVH, hiperlipidemi ve sistemik olarak sağlıklı grupların, şiddetli düzey periodontitis alt grupları arasında periodontal klinik parametreler (Tablo 14-15) ile DOS ve kandaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 20-21).

**Tablo 20.** Şiddetli düzey periodontitis alt grupları DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

		KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)
<b>DOS-SOD</b>	Konsantrasyon (U/µl)	3.39±5.73	0.75±0.79	0.8±0.91	0.082
	Total miktar (U)	5.39±5.85	1.94±2.38	1.61±1.28	0.75
<b>DOS-GP-x</b>	Konsantrasyon (U/µl)	0.17±0.14	0.21±0.20	0.25±0.37	0.988
	Total miktar (U/µl)	0.32±0.12	0.45±0.38	0.48±0.48	0.769
<b>DOS-KAT</b>	Konsantrasyon (K/µl)	0.14±0.26	0.03±0.02	0.04±0.03	0.863
	Total miktar (K)	0.33±0.70	0.08±0.05	0.12±0.13	0.852
<b>DOS-MDA</b>	Konsantrasyon (nmol/µl)	11.29±13.85	10.10±11.99	10.13±11.04	0.967
	Total miktar (nmol)	20.83±21.69	21.83±22.99	20.61±15.43	0.816

**Tablo 21.** Şiddetli düzey periodontitis alt grupları kan antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri

	KVH	Hiperlipidemi	Sağlıklı	Kruskal Wallis (p değerleri)
kan-SOD (U/grHg)	65.06±10.92	57.25±18.34	55.71±13.15	0.58
kan-GP-x (U/grHg)	0.97±0.34	0.71±0.22	0.82±0.24	0.067
kan-KAT (K/grHg)	85.78±40.60	160.75±121.82	117.29±78.31	0.114
kan-MDA (nmol/grHg)	70.09±36.37	50.25±10.63	58.69±23.99	0.325

## **Korelasyonlar**

### Sistemik olarak sağlıklı grupta:

Sistemik olarak sağlıklı grupta kandaki SOD aktiviteleri ile KAK arasında negatif korelasyon tespit edildi. Kandaki MDA düzeyleri ile de DOS hacmi arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarları ile tüm ağız ve bölge klinik parametreler arasında negatif korelasyon tespit edildi. DOS-GP-x konsantrasyonu ile tüm ağız Gİ, Pİ, KAK, CD, Kİ % ve bölge KAK, CD ve Kİ % arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. DOS-KAT konsantrasyonu ile DOS hacmi arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 22).

**Tablo 22.** Sistemik olarak sağlıklı grupta klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>R</b>	<b>p</b>
kan SOD- KAK	-0,292	0,038 *
kan MDA-DOS hacmi	0,404	0,003 **
DOS SOD kons- GI	-0,470	0,001 **
DOS SOD kons- PI	-0,350	0,010 **
DOS SOD kons- KAK	-0,477	0,000 **
DOS SOD kons- CD	-0,490	0,000 **
DOS SOD kons- Kİ %	-0,460	0,001 **
DOS SOD kons-bölge GI	-0,367	0,008 **
DOS SOD kons- bölge PI	-0,301	0,032 *
DOS SOD kons- bölge KAK	-0,495	0,000 **
DOS SOD kons- bölge CD	-0,517	0,000 **
DOS SOD kons- bölge Kİ %	-0,409	0,003 **
DOS MDA kons- PI	-0,292	0,037 *
DOS MDA kons- CD	-0,335	0,016 *
DOS MDA kons- bölge CD	-0,336	0,016 *
DOS GP-x kons- GI	-0,329	0,018 *
DOS GP-x kons- PI	-0,300	0,033 *
DOS GP-x kons -KAK	-0,387	0,005 **
DOS GP-x kons- CD	-0,403	0,003 **
DOS GP-x kons- Kİ %	-0,345	0,013 *
DOS GP-x kons- bölge KAK	-0,399	0,004 **
DOS GP-x kons- bölge CD	-0,416	0,002 **
DOS GP-x kons- bölge Kİ %	-0,314	0,025 *
DOS Total SOD- GI	-0,517	0,000 **
DOS Total SOD PI	-0,425	0,002 **
DOS Total SOD- KAK	-0,497	0,000 **
DOS Total SOD- CD	-0,533	0,000 **
DOS Total SOD- Kİ %	-0,511	0,000 **
DOS Total SOD- bölge GI	-0,444	0,001 **
DOS SOD Total- bölge PI	-0,356	0,010 *
DOS Total SOD- bölge KAK	-0,521	0,000 **
DOS Total SOD- bölge CD	-0,567	0,000 **
DOS Total SOD- bölge Kİ %	-0,472	0,000 **
DOS KAT kons- DOS hacmi	-0,276	0,050 *

\*p<0.05

\*\*p<0.01

### Hiperlipidemi grubunda:

Kandaki MDA düzeyi ile tüm ağız GI arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. DOS total MDA miktarı ile bölge GI değeri arasında da pozitif korelasyon tespit edildi. DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarı ile tüm ağız KAK, CD ve bölge KAK, CD değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 23).

**Tablo 23.** Hiperlipidemi grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>R</b>	<b>p</b>
kan MDA- GI	0,369	0,045 *
DOS.SOD kons- KAK	-0,404	0,027 *
DOS SOD kons- CD	-0,388	0,034 *
DOS SOD kons- bölge KAK	-0,401	0,028 *
DOS SOD kons- bölge CD	-0,397	0,030 *
DOS Total SOD- KAK	-0,460	0,011 *
DOS Total SOD- CD	-0,433	0,017 *
DOS Total SOD- bölge GI	-0,442	0,014 *
DOS Total SOD- bölge KAK	-0,487	0,006 **
DOS Total SOD- bölge CD	-0,459	0,011 *
DOS Total MDA- bölge GI	0,382	0,037 *

\*p<0.05

\*\*p<0.01

#### KVH grubunda:

DOS-SOD konsantrasyonu ve total miktarları ile tüm ağız ve bölge klinik parametreleri arasında negatif korelasyon tespit edildi. Benzer şekilde DOS-GP-x konsantrasyonu ile tüm ağız ve bölge klinik parametreleri arasında negatif korelasyon bulundu. DOS-MDA konsantrasyonu ile tüm ağız GI değerleri arasında negatif korelasyon vardı (Tablo 24).

**Tablo 24.** KVH grubunda klinik parametreler ile antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri arasındaki korelasyonlar

	<b>R</b>	<b>p</b>
DOS SOD kons- GI	-0,560	0,000 **
DOS SOD kons- PI	-0,372	0,007 **
DOS SOD kons- KAK	-0,533	0,000 **
DOS SOD kons- CD	-0,508	0,000 **
DOS SOD kons- Kİ %	-0,624	0,000 **
DOS SOD kons- bölge GI	-0,397	0,004 **
DOS SOD kons- bölge PI	-0,321	0,020 *
DOS SOD kons- bölge KAK	-0,551	0,000 **
DOS SOD kons- bölge CD	-0,540	0,000 **
DOS SOD kons- bölge Kİ %	-0,594	0,000 **
DOS MDA kons- GI	-0,286	0,040 *
DOS GP-x kons- GI	-0,442	0,001 **
DOS GP-x kons- PI	-0,398	0,003 **
DOS GP-x kons- KAK	-0,402	0,003 **
DOS GP-x kons- CD	-0,348	0,012 *
DOS GP-x kons- Kİ %	-0,415	0,002 **
DOS GP-x kons- bölge GI	-0,363	0,008 **
DOS GP-x kons- bölge PI	-0,315	0,023 *
DOS GP-x kons- bölge KAK	-0,421	0,002 **
DOS GP-x kons- bölge CD	-0,390	0,004 **
DOS GP-x kons- bölge Kİ %	-0,410	0,003 **
DOS Total SOD- GI	-0,535	0,000 **
DOS Total SOD- KAK	-0,503	0,000 **
DOS Total SOD- CD	-0,545	0,000 **
DOS Total SOD-Kİ %	-0,629	0,000 **
DOS Total SOD- bölge GI	-0,400	0,003 **
DOS Total SOD- bölge KAK	-0,517	0,000 **
DOS Total SOD- bölge CD	-0,573	0,000 **
DOS Total SOD- bölge Kİ %	-0,587	0,000 **
DOS Total GP-x- GI	-0,328	0,017 *
DOS Total GP-x- KAK	-0,290	0,037 *
DOS Total GP-x- CD	-0,292	0,036 *
DOS Total GP-x- Kİ %	-0,351	0,011 *
DOS Total GP-x- bölge GI	-0,295	0,034 *
DOS Total GP-x- bölge KAK	-0,322	0,020 *
DOS Total GP-x- bölge CD	-0,352	0,010 *
DOS Total GP-x- bölge Kİ %	-0,329	0,017 *

\*p<0.05

\*\*p<0.01

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik enflamatuvar periodontal hastalıklar, prevalansı en yüksek olan kronik enfeksiyonlardandır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, periodontitisli bireylerin, kardiyovasküler olaylar için artmış riske sahip olduğunu göstermektedir.

Aterom plakları içinde periodontal patojenlerin varlığının gösterilmesi, buna ek olarak periodontal bakterilerden kaynaklanan LPS, bakteri ürünleri ve konak kaynaklı enflamatuvar sitokinlerin vasküler hasara yol açarak aterom formasyonunu başlatabileceği henüz tam kanıtlanmamış olsa da iki hastalık arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir (90, 102).

Sık görülmeleri ve genellikle kronik seyirli ve multifaktöriyel olmaları nedeniyle, periodontal ve KVH'ların karakteristikleri oldukça benzerdir. Her iki hastalığın da erişkin popülasyonunda prevalansının yüksek olmasından dolayı periodontal ile KVH arasındaki olası ilişkinin aydınlatılması, araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Bu çalışmada, aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde periodontal hastalığın varlığında/yokluğunda kan ve DOS'ta, enflamasyonda, oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen lipid peroksidasyon ürünü MDA ve antioksidan enzimlerden SOD, GP-x ve KAT konsantrasyonlarının belirlenmesi; aterosklerozun risk faktörlerinden biri olan hiperlipidemi tanısı konmuş bireyler ve sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki konsantrasyonları ile karşılaştırılması ve klinik periodontal parametreler ile MDA ve antioksidan enzimlerin kan ve DOS konsantrasyonları arasındaki korelasyonların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Genel olarak periodontal ve KVH ilişkisini değerlendirmeye yönelik çalışmalarda, kötü ağız hijyeninin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğuna işaret edilmektedir. Örneğin Montebugnoli ve arkadaşları (114) , tüm dental indeksler ile klinik periodontal toplam skorların KVH grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğunu göstermişler ve zayıf oral hijyenin, enflamatuvar ve homeostatik faktörlerle birlikte, iki hastalık arasındaki ilişkide rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Benzer şekilde Beck ve arkadaşları (93) da CD ve alveolar kemik kaybının, KVH ve felç ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Katz ve arkadaşları (115) ise çalışmalarında, yüksek CPITN skorları ile hiperkolesterolemi arasında önemli ilişki bulunduğunu ve bunun da periodontitis ve KVH ilişkisinde önemli olabileceğini rapor etmişlerdir.

Buna karşılık, oral sağlığın fetal kardiyovasküler olaylar için risk belirleyicisi olamayacağını ileri süren çalışmalar da vardır (127).

Çalışmamızda ise KVH grubuna dahil edilen 52; hiperlipidemi grubuna dahil edilen 30 ve sistemik olarak sağlıklı 51 birey arasında periodontal parametreler açısından istatistiksel farklılığın olmadığı belirlendi.

KVH'lı ve hiperlipidemili bireylerin lipid düşürücü özelliklerinden dolayı kullandıkları ajanlardan olan statinler, etkilerini kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek gösterirler. Son yıllarda statinlerin terapötik etkilerinin, yalnızca kolesterol sentezini baskılamasıyla açıklanamayacağı ileri sürülmektedir. Statinlerin kolesterolden bağımsız pleiotropik etkilerinden olan antienflamatuvar, antiproliferatif, immünosupresif özellikleri ile platelet agregasyonunu ve



trombüs depozisyonunu baskılama yoluyla aterogenezis ve koroner arter hastalığında azalma sağladığı; bunların yanı sıra serumda oksidatif belirleyicileri düşürerek ve LDL oksidasyonunu engelleyerek antioksidan etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (79, 128, 129).

Ayrıca özellikle KVH ve hiperlipidemide karşımıza çıkan hipertansiyonda tedavi maksatlı kullanılan antihipertansif ajanların da antioksidan ve antienflamatuvar etkilerinin olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (130, 131).

Çalışma grubumuzdaki KVH olan ve hiperlipidemili bireylerin kullandıkları statin ve antihipertansif ilaçların, antienflamatuvar özellikleri, periodontal parametreleri etkileyebilir. Dolayısıyla gruplar arasındaki klinik parametreler açısından benzerlik bu tür bir etkiden kaynaklanıyor olabilir.

ROT, fizyolojik ve immünoenflamatuvar reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadır. Organizmanın normal işlevleri sırasında oksijen tüketimiyle beraber oluşan ve yarı ömürleri oldukça kısa olan bu moleküllerin üretimindeki dengesizlik direkt doku hasarına neden olmaktadır. İnsan vücudunda, ROT'un etkilerini dengeleyebilmek için çeşitli antioksidan mekanizmalar bulunmaktadır.

Hücreleri ve dokuları ROT'un etkilerinden koruyan SOD, GP-x ve KAT gibi enzimler en önemli antioksidanlardandır.

Sistemik hastalık varlığında çeşitli vücut sıvılarında antioksidan aktivite düzeylerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin patogenezinin periodontal hastalıkla benzerlik gösterdiği düşünülen romatoid artrit vakalarında, sinovial sıvıların SOD aktivitesinin sağlıklı bireylerinkine oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (132).

*In vivo* şartlarda eksojenöz olarak uygulanan SOD'nin enflamasyon bölgesinde agrege olan PMNL'lerin sayısını azalttığı, sinovial sıvıların

viskozitesini düzenlediği ve ayrıca aktive PMNL ve makrofajlarca üretilen ekstrasellüler O<sub>2</sub>·-nin konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (133).

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 (32).

Çalışmamızda periodontal parametreler açısından aralarında istatistiksel olarak fark bulunmayan 3 çalışma grubundaki bireylerin DOS örneklerinde, antioksidan enzim total miktarları değerlendirildiğinde, sistemik olarak sağlıklı bireylere göre KVH grubunda enzim değerlerinin daha yüksek, hiperlipidemililerde ise yakın olduğu gözlemlendi. Fakat sadece KAT değerleri için KVH ve sistemik sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Genel olarak çalışma gruplarında SOD, GP-x ve KAT'ın DOS değerleri ile klinik parametreler arasında negatif yönde korelasyonlar belirlendi. Bu bulgular ışığında, KVH'lı bireylerde DOS antioksidan enzim düzeylerinin, hiperlipidemililere kıyasla daha fazla etkilenebildiği düşüncesi gelişmektedir.

Literatür incelendiğinde ROT ve lipid reaksiyonlarının belirleyicileri üzerine pek çok çalışmanın yayınlandığı görülmektedir. Genel olarak yayınlanmış tüm çalışmalarda, sistemik olarak sağlıklı bireylerde, MDA seviyelerinin, kronik periodontitisli bireylerin plazma ve eritrositlerinde; ve aynı zamanda lokal olarak da DOS, salya ve doku homojenatlarında arttığı göze çarpmaktadır (23, 134-136).

Çalışmamızda da MDA'nın, DOS'taki total miktarının KVH grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca KVH DOS MDA düzeyleri ile Gİ değerleri arasında negatif korelasyon

tespit edildi. Bu bulgunun KVH'lı bireylerde antihipertansif ve antilipid grubu ilaç kullanımı ve bu ilaçların oluşturabileceği metabolik farklılaşmalara bağlı olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Kandaki antioksidan enzim aktiviteleri açısından sistemik tanıya göre 3 çalışma grubu karşılaştırıldığında kandaki SOD aktivitesi, KVH grubunda diğer iki gruba oranla daha yüksek bulundu. Farklılığın, KVH grubu ile sistemik olarak sağlıklı grup arasında anlamlı olduğu belirlendi.

GP-x için de değerler KVH grubunda diğer iki gruba oranla daha fazla idi. KVH grubunun kandaki GP-x aktivitesi, hiperlipidemi grubuna göre anlamlı derecede farklı tespit edildi. Sağlıklı grup ile hiperlipidemi grubunun GP-x aktivitesi ise benzer bulundu.

Bu bulgular Weinbrenner ve arkadaşlarının (137) stabil koroner arter hastalarında gözlemedikleri sonuçlarla benzerdir. Araştırmacılar, medikal tedavi altında olan koroner arter hastalarında bile, oksidatif stresin yükseldiğini belirtmişler; oksidatif stresi de SOD, GP-x ve KAT antioksidan enzimlerinin artmasıyla göstermişlerdir.

Benzer şekilde Çolak (138) ve arkadaşları da ateroskleroz şiddeti ile paralel olarak, koroner arter hastalığı olan bireylerde kandaki antioksidan enzim aktivitelerinin ve dolayısıyla oksidatif stresin arttığını saptamışlardır.

Çalışmamızda, gruplar arasında KAT enzimi açısından değerlendirme yapıldığında, KVH grubunda diğer antioksidanlardan farklı olarak, bu enzimin kandaki aktivitesinin daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu sonuç ise, Kowalski ve arkadaşlarının (131) çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar, stabil anjinalı bireylerde,  $\beta$  blokör kullanımıyla birlikte KAT aktivitesinde artış görüldüğünü, yine de bu artışın sağlıklı gruba göre düşük olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Çalışmamızdaki KVH olan bireylerin KAT aktivitesindeki farklılığın, bu tür antihipertansiflerin kullanımına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Literatürde diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, akut serebral iskemi, iskemik felç gibi farklı sistemik hastalıklarda oksidatif stres hasarının belirleyicisi olarak serum veya plazmada MDA düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (139-142).

Bulgularımızda literatürle uyumlu olarak, kandaki MDA düzeyleri, KVH olan bireylerde, sağlıklı ve hiperlipidemili bireylere göre daha yüksek düzeyde saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızdaki her bir çalışma grubunda periodontal olarak sağlıklı, orta düzey periodontitis ve şiddetli düzey periodontitisli alt grupların, periodontal parametreler açısından karşılaştırılmasında, en yüksek klinik değerlerin şiddetli düzey periodontitis gruplarında olduğu gözlemlendi.

Literatürdeki çalışma sonuçları birbirinden farklı olsa da genel olarak periodontitis varlığında, antioksidan kapasitenin düştüğü ileri sürülmektedir (23).

Kronik periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde bakteriyel uyarı sonucu,  $O_2\cdot^-$  üretiminde artışa karşılık, antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklik olmadığı ve buna bağlı olarak periodontal hastalığı olan bireylerin oksidatif stres durumuna daha duyarlı olabileceği ifade edilmiştir (143).

Var olan enflamasyonla birlikte antioksidan enzimler arasında yer alan SOD aktivitesinin artması söz konusu olmaktadır. Panjamurthy ve arkadaşları (144), periodontitisli bireylerin plazma, eritrosit ve dişeti

dokularında SOD aktivitelerinin önemli derecede arttığını tespit etmişlerdir.

Akalın ve arkadaşları (6), SOD aktivitesini kronik periodontitisli bireylerde, dişeti örneklerinde, sağlıklı bireyelerinkine oranla daha yüksek düzeyde saptamışken, DOS'ta tersine şekilde sağlıklı bireylerde daha yüksek düzeyler bildirmişlerdir.

Periodontal hastalığı bulunan menapoz öncesi ve sonrası bireylerin, serum ve DOS örneklerinde total antioksidan kapasite ve SOD konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, en düşük değerlerin, menapoz sonrası periodontitisli bireylerde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar, menapozun etkilerinin daha çok serum antioksidan analizlerinde izlendiğini; DOS'ta ise periodontitisin etkilerinin daha belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir (145).

Ellis ve arkadaşları (135), derin periodontal ceplere komşu bölgelerden elde edilmiş dişeti örneklerinde SOD aktivitesinin azaldığını rapor etmişlerdir. Sobaniec ve arkadaşları (146) deneysel periodontitis oluşturdukları ratların serumlarında SOD enzim aktivitesini daha düşük değerlerde bulmuşlardır. Buna karşın periapikal granülom örneklerinden elde edilen doku homojenatlarında, sağlıklı dişeti örneklerine göre bazı enzimatik aktivitelerin arttığını ancak SOD düzeylerinde değişikliğin bulunmadığını ifade eden çalışmalar da vardır (136). Tulunoğlu ve arkadaşları (147) irreversible pulpitis vakalarında SOD aktivitesinin arttığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda ise bazı çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak, periodontal olarak sağlıklı bireylerde SOD-DOS konsantrasyon ve total miktarları, periodontitis gruplarına göre daha yüksek bulundu.

Oksidatif stresin periodontal hastalık üzerindeki etkisine yönelik olarak GP-x de değerlendirilmiştir. Wei ve arkadaşları (7),

periodontitisli ve sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde GP-x, laktoferrin, myeloperoksidaz ve IL-1 $\beta$  düzeylerini karşılaştırmışlar ve periodontitis bölgelerinde, sağlıklı bölgelere oranla daha yüksek total değerler belirlemişlerdir. Ek olarak bu değerlerin Pİ, Gİ, CD ve ataçman seviyesi ölçümleri ile korelasyon sergilediğini rapor etmişlerdir.

Benzer şekilde Borges ve arkadaşları (148) periodontitisli bireylerin dişeti dokusu örneklerinde GP-x aktivitesinin, sağlıklı bireylerinkine oranla daha yüksek düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir.

Panjamurthy ve arkadaşları (144), periodontitisli ve sağlıklı bireylerde, tiobarbitürik asit reaktif türlerini (TBARS) ve yanı sıra enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, periodontitisli bireylerin plazma, eritrosit ve dişeti dokularında; GP-x aktivitesinin hafif düzeyde artış sergilediğini tespit etmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ise GP-x seviyelerinin, enflamasyon ile azaldığı ve periodontitisli bireylerde GP-x seviyelerinin, CD ve ataçman kaybıyla negatif korelasyon sergilediği bildirilmiştir (23, 135, 136).

Çalışmamızda, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerde DOS GP-x aktivitelerinin periodontal açıdan sağlıklı bireylere oranla daha yüksek bulunması literatürdeki birçok çalışma sonucuyla benzerdi.

Literatürde KAT ile ilgili çalışmaların bazılarında sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylerin dişeti örneklerinde, KAT aktivitesinin kontrol grubu bireylerinkine göre önemli derecede artış gösterdiği tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise KAT aktivitesi açısından periodontitisli ve sağlıklı kontrollerin dişeti örneklerinde farklılık saptanmamıştır (144, 48). Bir başka çalışmada ise sistemik sağlıklı bireylerde, artan CD ile birlikte dokudaki KAT seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir (146).

Çalışmamızda ise sistemik olarak sağlıklı bireylerin DOS KAT total miktarlarının periodontitis gruplarında, periodontal olarak sağlıklılara göre daha yüksek olduğu, ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Genel olarak literatürde, kronik periodontitisli bireylerin plazma ve eritrositlerinde; lokal olarak da DOS, salya ve doku homojenatlarında MDA seviyelerinin arttığına yönelik veriler bulunmaktadır (15, 23, 134-136).

Çalışmamızda da sistemik olarak sağlıklı bireylerin şiddetli düzey periodontitis grubunda DOS MDA total miktarlarının, periodontal olarak sağlıklı ve orta düzey periodontitis grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Kan, serum veya plazmada antioksidan enzim düzeylerinin değerlendirilmiş olduğu çalışmaların bazılarında, serum SOD enzim düzeyleri periodontitisli bireylerde sağlıklılara göre düşük bulunmuşken, diğer bazı çalışmalarda ise serum SOD, GP-x ve KAT seviyeleri daha yüksek rapor edilmiştir (144, 145).

Çalışmamızda ise kandaki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA değerleri, sistemik olarak sağlıklı bireylerin periodontal tanıya göre alt gruplarında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sergilemedi.

Literatür incelendiğinde hiperlipidemi ve KVH gruplarında periodontal tanıya göre antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda KVH grubunda periodontal tanıya göre gruplanan bireyler karşılaştırıldığında, DOS total KAT miktarlarının, periodontitis ile yükseldiği görüldü. Sistemik olarak sağlıklı grup DOS SOD sonuçlarına benzer şekilde KVH grubunun DOS SOD ve GP-x total

miktarları ve hiperlipidemi grubunun DOS SOD konsantrasyon değerleri, periodontitis varlığında daha düşük düzeylerde belirlendi. Ancak her 3 çalışma grubunda da DOS SOD ve GP-x değerleri ile klinik parametreler arasında negatif korelasyon tespit edildi.

KVH ve hiperlipidemi gruplarında, sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında kan antioksidan enzim ve MDA değerleri açısından, sistemik olarak sağlıklı birey grubunda olduğu gibi istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı, hiperlipidemi ve KVH gruplarının içindeki periodontal tanıya göre karşılaştırmalardan elde edilen sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, MDA değerlerindeki benzerliklere rağmen, her antioksidan enzimin farklı bir metabolizması olması ve oksidatif strese antioksidan dengedeki bozulma nedeniyle, sağlıklıdan şiddetli düzey periodontitise enzim düzeylerinde paralel artışların gözlenmeyeceği fikri gelişmiştir.

Periodontal tanıya göre oluşturulan alt grupların, çalışma grupları arasında karşılaştırmaları, hastalık varlığında sistemik ve lokal etkilerin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Çalışma gruplarının, periodontal olarak sağlıklı bireyleri arasında karşılaştırma yapıldığında, DOS'taki antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri açısından farklılık bulunmadı. Buna karşılık kan örneklerinin değerlendirmelerinde periodontal olarak sağlıklı bireylerin SOD ve GP-x aktiviteleri, KVH'lılarda sistemik olarak sağlıklı bireylerden daha yüksek bulundu. Elde edilen bu sonuç, KVH'a bağlı olarak kandaki antioksidan enzim aktivitelerinin yükseldiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, orta düzey periodontitisli bireylerde, DOS antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında,



sistemik olarak sağlıklı bireylerin değerleri, daha dūşüktü. Kandaki değerlendirmelerde farklılık bulunmadı.

Şiddetli düzey periodontitisli bireyler, DOS'ta ve kanda antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri açısından anlamlı farklılık sergilemedi.

Periodontal sağlıklıdan şiddetli düzey periodontitise doğru bulgularımız değerlendirildiğinde, KVH varlığının DOS oksidatif stres parametrelerine etkisinin, şiddetlenen lokal enflamatuvar durum tarafından maskelenebileceği fikri doğmaktadır.

Çalışmamız KVH ve periodontitisin gerek sistemik, gerekse lokal olarak oksidatif stres düzeylerinde çift yönlü etki oluşturabildikleri fikrini desteklemiştir.

## ÖZET

### **Kardiyovasküler Hastalığı Olan Periodontitisli Bireylerde Antioksidan Enzim ve Malondialdehit Düzeyleri**

Bu çalışmada, aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde ve aterosklerozun risk faktörlerinden biri olan hiperlipidemi tanısı konmuş bireylerde, periodontal hastalığın varlığında/yokluğunda kanda ve dişeti oluğu sıvısı (DOS)'nda, oksidatif hasarın belirleyicisi kabul edilen malondialdehit (MDA) ve antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP-x) ve (katalaz) KAT konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız, 52 kardiyovasküler hastalık (KVH)'lı; 30 hiperlipidemili ve 51 sistemik olarak sağlıklı olmak üzere toplam 133 gönüllü bireyde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin plak indeksi (Pİ), gingival indeksi (Gİ), kanama indeksi (Kİ %), cep derinliği (CD) ve KAK (klinik ataçman kaybı) değerleri kaydedildi. Hastalardan alınan venöz kan ve DOS örneklerinde SOD, GP-x ve KAT enzimleri ile MDA düzeylerinin tayini yapıldı.

KVH, hiperlipidemi ve sistemik olarak sağlıklı kontrol grubu arasında, klinik parametreler açısından fark yoktu.

Genel olarak sistemik açıdan sağlıklı bireylere göre kan KAT düzeyleri hariç kan ve DOS antioksidan enzim ve MDA değerleri, KVH grubunda daha yüksek; hiperlipidemililerde ise yakın bulundu.

Periodontal sağlıktan şiddetli düzey periodontitise artan lokal enflamatuvar durum, KVH varlığının DOS oksidatif stres parametrelerine olan etkisini maskeleyebilmektedir.

Çalışmamız, KVH ve periodontitisin gerek sistemik gerekse lokal olarak oksidatif stres düzeylerinde çift yönlü etki oluşturabildikleri fikrini desteklemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan Enzimler, KVH, MDA, Oksidatif Stres, Periodontitis.

## SUMMARY

### **Antioxidant Enzymes and Malondialdehyde Levels in Periodontitis Patients with Cardiovascular Disease**

In this study, it was aimed to determine the concentrations of malondialdehyde (MDA), considered as the marker for oxidative stress, and the antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GP-x) and catalase (CAT) in blood and gingival crevicular fluid (GCF) of patients with or without periodontal disease, with atherosclerotic heart disease and with a hyperlipidemia history which is a risk factor for atherosclerotic disease.

Our study was performed among a total of 133 volunteers constituted of 52 patients with cardiovascular disease (CVD), 30 patients with hyperlipidemia and 51 systemically healthy individuals. Plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP %), periodontal pocket depth (PPD) and clinical attachment loss (CAL) index values were recorded from the participants. SOD, GP-x and CAT enzymes and MDA levels were determined in venous blood and GCF samples taken from the patients.

There were no differences between CVD, hyperlipidemia and systemically healthy group by means of clinical parameters.

Generally, blood and GCF levels of antioxidant enzymes except CAT and MDA were found significantly higher in CVD group and similar in hyperlipidemia group in comparison to systemically healthy individuals.

Local inflammatory state aggravating from periodontal health to severe periodontitis could mask the effect of CVD existence on the oxidative stress parameters of GCF.

Our study supports the opinion that CVD and periodontitis could cause a two-sided effect both on local and systemic oxidative stress levels.

**Key Words:** Antioxidant Enzymes, CVD, MDA, Oxidative Stress, Periodontitis.

## KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th edition, USA, W.B. Saunders Company,2002;64-74,398-403
2. Skaleric U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gaspirc B, Wahl SM. Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci 2000;108:130-135
3. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000 1997;14:54-78
4. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. baskı, Konya, Mimoza Yayınları, 1995;1-157
5. Mates JM, Sanchez-Jimenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. Front Biosci 1999;4:339-345
6. Akalın FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. J Clin Periodontol 2005;32:238-243
7. Wei P-F, Ho K-Y, Wu Y-M, Yang Y-H, Tsai C-C. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukine-1 $\beta$  in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. J Periodont Res 2004;39:287-293
8. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-126
9. Zambon A, Pauletto P, Crepaldi G. Review article: the metabolic syndrome-a chronic cardiovascular inflammatory condition. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:20-23
10. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003;91:7-11
11. Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. J Thromb and Haemost 2005;3:1825-1834
12. Minuz P, Fava C, Cominacini L. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage. Br J Clin Pharmacol 2006;61:774-777
13. Şan M. Endotel ve Sistemlerimiz. İstanbul, Printaş Basım AŞ, 2005;1-315

14. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107-2111
15. Akalın FA, Baltacıoğlu 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;34:558-565
16. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodont Res* 2005;40:378-384
17. Scaleric U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gaspirc B, Wahl SM. Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2000;108:130-135
18. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology 9th edition, USA: W.B. Saunders Company 2002;64-74,398-403
19. Wilson TG, Kornman KS. Fundamentals of Periodontics. 2nd edition, Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc 2004;3-21
20. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6
21. Genco RJ. Risk Factors for Periodontal Disease. In: Periodontal Medicine Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2000;11-33
22. Haake SK, Nisengard RJ, Newman MG, Miyasaki KT. Microbial Interactions with the Host in Periodontal Diseases. In: Carranza's Clinical Periodontology. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 9th edition, USA: W.B. Saunders Company 2002;132-152
23. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007;43:160-232
24. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stage of experimental gingivitis in man. *J Periodont Res* 1975;10:51-64
25. Schroeder HE, Graf de Beer M, Attström R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodont Res* 1975;10:128-142
26. Carranza FA, Rapley JW. Clinical Features of Gingivitis. In: Carranza's Clinical Periodontology. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 9th edition, USA: W.B. Saunders Company 2002;263-268
27. Linde J, Karning T, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th edition, Oxford: Blackwell Munksgaard Company 2003;209-215

28. Sofaer JA. Genetic approaches in the study of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1990;17:401-408
29. Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;43:133-159.
30. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000* 2004;34:109-119
31. Akpınar A, Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi* 2002;5:45-48
32. 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;1098:216-229
33. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology 9th edition, USA: W.B. Saunders Company 2002;254-262
34. Smith AJ, Addy M, Embery G. Gingival crevicular fluid glycosaminoglycan levels in patients with chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995;22:355-361
35. Heasman PA, Lauffart BL, Preshaw PM. Crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels in periodontitis-resistant and periodontitis-susceptible adults. *J Clin Periodontol* 1998;25:1003-1007
36. Giannobile WV, Lynch SE, Denmark RG, Paquette DW, Fiorrellini JP, Williams RC. Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis. A pilot study in beagle dogs. *J Clin Periodontol* 1995;22:903-910
37. Shibutani T, Nishino W, Shikari M, Iwayama Y. ELISA detection of glycosaminoglycan (GAG)-linked proteoglycans in gingival crevicular fluid. *J Periodont Res* 1993;28:17-20
38. Safkan-Seppala B, Sorsa T, Tervahartiala T, Beklen A, Konttinen YT. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2006;77:189-194
39. Kurtiş B, Develioğlu H, Taner IL, Baloş 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;41:163-167
40. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004;9:145-152

41. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84
42. Goth L. Reactive oxygen species and disease. Kerala, India, Research Sign Post 2007;1-256
43. Chapple ILC. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24:287-296
44. Monaghan P, Metcalfe NB, Torres R. Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecol Lett* 2009;12:75-92
45. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4
46. Demacq C, Metzger IF, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Inverse relationship between markers of nitric oxide formation and plasma matrix metalloproteinase-9 levels in healthy volunteers. *Clin Chim Acta* 2008;394:72-76
47. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-1828
48. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease; curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994;344:721-724
49. 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;10:458-476
50. Day BJ. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem Pharmacol* 2008;1-2 (Article in press)
51. Buchmann R, Hasilik A, Van Dyke TE, Lange DE. Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease. *J Periodontol* 2002;73:995-1002
52. Buchmann R, Hasilik A, Van Dyke TE, Lange DE. Amplified crevicular leukocyte activity in aggressive periodontal disease. *J Dent Res* 2002;81:716-721
53. Chamulitrat W, Stremmel W, Kawahara T, Rokutan K, Fugii H, Wingler K, et al. A constitutive NADPH oxidase-like system containing gp91phox homologs in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004;122:1000-1009
54. Altman LC, Baker C, Fleckman P, Luchtel D, Oda D. Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells. *J Periodont Res* 1992;27:70-79

55. Deguchi S, Hori T, Creamer H, Gabler W. Neutrophil-mediated damage to human periodontal ligament-derived fibroblasts: role of lipopolysaccharide. *J Periodont Res* 1990;25:293-299
56. Bax BE, Alam AS, Banerji B, Bax CM, Bevis PJ, Stevens CR, et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;183:1152-1158
57. Garret IR, Boyce BF, Oreffo ROC, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 1990;85:632-639
58. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1997;1362:221-231
59. Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodont Res* 1984;19:390-400
60. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000;6:138-151
61. Sugano N, Kawamoto K, Numazaki H, Murai S, Ito K. Detection of mitochondrial DNA mutations in human gingival tissues. *J Oral Sci* 2000;42:221-223
62. Makarov SS. NF- $\kappa$ B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today* 2000;6:441-448
63. Cohen DW, Slavkin HC. Periodontal disease and systemic disease. In: *Periodontal Medicine*. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. Hamilton, Ontario, B.C. Decker, 2000;1-10
64. Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal Medicine. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 9th Edition. USA: WB Saunders Company 2002;229-244
65. Loos BG. Systemic effects of periodontitis. *Int J Dent Hygiene* 2006;4:34-38
66. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal disease, and periodontal infections in an elderly population. *JAGS* 2005;53:1532-1537
67. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76:2106-2115
68. Joshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res* 2004;83:151-155



69. Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005;32:1189-1199
70. Çetinkaya BÖ, Keleş GÇ, Köprülü D, Keskiner İ, Yeşildağ O, Açıkgöz G. Periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisi. *Ondokuz Mayıs Üniv Diş Hekim Fak Derg* 2005;6:77-82
71. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases. Paradigm of periodontal infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2006;1088:251-264
72. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: A pilot trial. *Am Heart J* 2006;151: 471-476
73. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005;149:1050-1054
74. Stocker R, Keaney JF. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-1478
75. Komsuoğlu B, Çelikyurt YU. Kalp Damar Hastalıklarından Korunma 1. baskı, İstanbul:Nobel Matbaacılık 2006;1-358
76. Maas R, Böger RH. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atheroscler Suppl* 2003;4:5-17
77. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008;263:517-527
78. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Ther Apher* 1999;3:287-293
79. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: Clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J* 2003;146:218-226
80. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38
81. Soccio M, Toniato E, Evangelista V, Carluccio M, Caterina RD. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur J Clin Invest* 2005;35:305-314
82. Berk BC. Novel approaches to treat oxidative stress and cardiovascular diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2007;118:209-214

83. Vasdev S, Gill VD, Singal PK. Modulation of oxidative stress-induced changes in hypertension and atherosclerosis by antioxidants. *Exp Clin Cardiol* 2006;11:206-216
84. Vassalle C, Petrozzi L, Butto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its associations with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *J Intern Med* 2004;256:308-315
85. Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:425-432
86. Leivadaros E, Velden U, Bizzarro S, Heggeler JMAG, Gerdes VEA, Hoek FJ, et al. A pilot study into measurements of markers of atherosclerosis in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76:121-128
87. Shoutherland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000* 2006;40:130-143
88. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004;39:236-241
89. Kinane DF. Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 1998;3:142-150
90. Chun Y-HP, Chun K-RJ, Olguin D'A, Wang H-L. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodont Res* 2005;40:87-95
91. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:3-10
92. Kinane DF, Lowe GDO. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol 2000* 2000;23:121-126
93. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-1137
94. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, Gökbuget AY, Genchellac H, Sezer M, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol* 2004;75:1694-1700
95. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita J. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245-1249

96. Kuo LC, Polson AM, Kanq T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122:417-433
97. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988;15:316-323
98. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998;66:5337-5343
99. Khlgatian W, Nassar H, Chou H-H, Gibson FC, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun* 2002;70:257-267
100. Zaremba M, Gorska R, Suwalski P, Czerniuk MR, Kowalski J. Periodontitis as a risk factor of coronary heart diseases? *Adv Med Sci* 2006;51:34-39
101. Cario F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodont Res* 2004;39: 442-446
102. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, et al. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:296-302
103. Dorn BR, Dunn WAJ, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999;67:5792-5798
104. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallence P. Endothelial 'stunning' following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996;32:882-829
105. Shapira L, Warbington M, Van Dyke TE. TNF alpha and IL-1 beta in serum of LJP patients with normal and defective neutrophil chemotaxis. *J Periodont Res* 1994;29:371-373
106. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tsenq S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that over-express human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999;103:773-778
107. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: Possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-1142
108. Kuramitsu HK, Qi M, Kang I, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular disease. *Ann Peridontol* 2001;6:41-47

109. Lopatin DE, Shelburne CE, Von Poperin N, Kowalski CJ, Bagromian RA. Humoral immunity to stress proteins and periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:1185-1193
110. Scannapieco FA, Genco RJ: Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J Periodont Res* 1999;34:340-345
111. Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ* 2008;337:503-508
112. Robbesyn F, Salvayre R, Neyre-Solvayre A. Dual role of oxidized LDL on the NF-kappa B signalling pathway. *Free Radic Res* 2004;38:541-551
113. Kleeman R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res* 2008;79:360-376
114. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004;31:25-29
115. Katz J, Chaushu G, Sharabi Y. On the associations between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:865-868
116. Banihashemrad SA, Moeintaqhavi A, Rafiqhdoost A. Relationship between cholesterol and triglyceride blood values and periodontal parameters in patients of Mashad health center. *NY State Dent J* 2008;74:65-66
117. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998;141:1-15
118. Nichols TC, Fisher TH, Deliargyris EN, Baldwin AS. Role of nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) in inflammation, periodontitis, and atherogenesis. *Ann Periodontol* 2001;6:20-29
119. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CME, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* 1999;34:346-352
120. Lowe GDO. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:1-8
121. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcomes or prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001;6:164-174
122. L oe H. The gingival index, the plaque index, the retention index systems. *J Periodontol* 1967;38:610-616

123. Silness P, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135
124. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent Journal* 1975;25:229-235
125. Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126
126. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990;186:421-431
127. Touminen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res* 2003;82:713-718
128. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:262-274
129. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism Review Article. *Oral Dis* 2006;12:85-101
130. Krysiak R, Okopien B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep* 2008;60:514-523
131. Kowalski J, Banach M, Barylski M, Irzmanski R, Pawlicki L. Carvedilol modifies antioxidant status of patients with stable angina *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2008;13:230-239
132. Marklund SL, Bjelle A, Elmqvist LG. Superoxide dismutase isoenzymes of the synovial fluid in rheumatoid arthritis and in reactive arthritides. *Ann Rheum Dis* 1986;45:847-851
133. Skaleric U, Allen JB, Smith PD, Mergenhagen SE, Wahl SM. Inhibitors of reactive oxygen intermediates suppress bacterial cell wall-induced arthritis. *J Immun* 1991;147:2559-2564
134. Sheikhi M, Bouhafs RKL, Hammarström KJ, Jarstrand C. Lipid peroxidation caused by oxygen radicals from *Fusobacterium*-stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis. *Oral Dis* 2001;7:41-46
135. Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska ME. Morphological examinations of hard tissues of paradontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit* 2000;6:875-881
136. Marton IJ, Balla G, Hegedus C, Redi P, Szilagyi Z, Karmazsin L, et al. The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993;8:254-257

137. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Toma's M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106
138. Çolak C, Çolak MC, Cihan HB, Parlakpınar H, Koçoğulları CU. Radial arterlerde aterosklerozun tahmini ve etki eden risk faktörleri. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2005;31:147-151.
139. Halifeoğlu İ, Karataş İ, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10:117-122
140. Bir LS, Demir S, Rota S, Köseoğlu M. Increased serum malondialdehyde levels in chronic stage of ischemic stroke. *Tohoku J Exp med* 2006;208:33-39
141. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, Hacıevliyagil S.S, Hasanoğlu H.C, Mehmet N, et al. KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stres ve tedavinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2003;14:5-10
142. Senthil S, Veerappen RM, Rao MR, Pugalendi KV. Oxidative stress and antioxidants in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2004;348:131-137
143. Shapira L, Gordon B, Warbington M, Van Dyke TE. Priming effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolisaccharide on superoxide production by neutrophils from healthy and rapidly progressive periodontitis subjects. *J Periodontol* 1994;65:129-133
144. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2005;10:255-264
145. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006;33:385-392
146. Ellis SD, Tucci MA, Serio FG, Johnson RB. Factors for progression of periodontal diseases. *J Oral Pathol Med* 1998;27:101-105
147. Tulunoğlu O, Alaçam A, Baştuğ M, Yavuzer S. Superoxide dismutase activity in healthy and inflamed pulp tissues of permanent teeth in children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22:341-345
148. Borges I, Moreira EAM, Filho DW, Oliveira TB, Silva MBS, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm* 2007;1-5