

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE NON-STEROİD  
ANTIENFLAMATUAR İLAÇ (TENOXİCAM)'IN DİŞETİ CEP SIVISI  
BETA-GLUKURONİDAZ VE LAKTAT DEHİDROGENAZ  
AKTİVİTELERİNE ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. İsmail MARAKOĞLU**  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman  
**Doç.Dr. Tamer ATAÖĞLU**

49783

KONYA - 1996

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

KISALTMALAR.....	i
GİRİŞ.....	1
LİTERATÜR BİLGİ.....	3
MATERYAL VE METOT.....	10
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
ÖZET.....	33
YABANCI DİLDE ÖZET.....	34
LİTERATÜR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	46
TEŞEKKÜR.....	47

## KISALTMALAR

AK	: Ataşman kazancı
BG	: Beta-glukuronidaz
DCS	: Dişeti cep sıvısı
KZİ	: Kanama zamanı indeksi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NSAİ	: Non-steroid antienflamatuar ilaç
PG	: Prostaglandin
Pİ	: Modifiye Quigley-Hein plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PTD	: Periotest değeri
SCD	: Sondlama cep derinliği

## GİRİŞ

Periodontitis, bakterilerin etkileri sonucunda dişetinde başlayan enflamatuvar olayın dişi destekleyen dokulara yayılması ile gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır. Hastalık kronik tabiatta olmakla birlikte kısa aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemlerle epizodik karakterdedir. Klinik olarak periodontal cep oluşumu, radyografta alveoler kemik kaybı, dişeti ödemi, kanama, enflamatuvar eksuda (dişeti cep sıvısı) gibi bulgularla teşhis edilmektedir.

Dişeti cep sıvısı (DCS); doku yıkım ürünlerini, periodonsiyumdaki konak hücrelerinin ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içerir. Bunlar arasında fagositik hücreler tarafından salınan lizozomal ve stoplazmik enzimler, dişetinde hastalık oluşturması veya sağlığının devam ettirilmesi ile çok yakından ilişkilidir.  $\beta$ -glukuronidaz ( $\beta$ G) ve laktat dehidrogenaz (LDH), periodontal hastalıkta doku yıkımıyla ilişkili olarak artış gösteren DCS komponentlerindedir.

Bağdokusu ana yapısını yıkabilecek bir asit hidrolaz olan  $\beta$ G, gingival sulkus veya cepteki bakteriler ile PMNL'lerin uzun süreli etkileşimi sonucu cep içerisine salınan lizozomal bir enzimdir. LDH ise hücrelerin nekrozu ile açığa çıkan stoplazmik bir enzimdir.

Non-steroid antienflamatuar ilaç (NSAİ)'lar, ağrı ve enflamasyonla seyreden dental ve periodontal abselerde, dental operasyonlarda ve diş çekimi sonrası oluşan ödemlerde ağrıyı dindirmek ve enflamasyonu azaltmak için kullanılır.

Tenoxicam, oxicam grubundan tienotiazin türevi, non-steroid antienflamatuar ve analjezik bir ilaçtır. Diğer NSAİ'lar gibi siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandinlerin sentezini baskılar. Tenoxicam'ın siklooksijenaz yanında , aktif oksijen radikallerini ve nötrofillerden salınan lizozomal enzimleri inhibe etmekte, PMNL'lerin migrasyon ve fagositozunu da azaltmaktadır.

Yukarıdaki bulgular gözönünde tutulduğunda NSAİ'ların klinik parametrelerin yanı sıra, periodontal hastalık aktivitesinin belirleyicisi olabileceği düşünülen ve bu amaçla test edilen DCS komponentlerine etkili olması beklenir. Bu çalışmada NSAİ (tenoxicam) uygulamasının periodontitis hastalarının klinik parametreleri ve DCS-βG ve LDH total enzim aktiviteleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## LİTERATÜR BİLGİ

Periodontitis, bakterilerin etkisi sonucu, dişetinde başlayan enflamatuar olayın dişi destekleyen dokulara yayılarak, dişeti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu ve sonrasında diş kaybıyla sonuçlanabilen aktif ve pasif dönemlerle devirsel seyreden enfeksiyöz bir hastalıktır. Kısa süreli aktif dönemler ve uzun süreli pasif remisyon dönemlerinin birbirini izlediği ve remisyon dönemlerinde doku yıkımındaki duraklama ile beraber bir miktar tamir olayının da gerçekleştiği öne sürülmüştür.<sup>53,76</sup>

Periodontitisin oluşmasında bir çok faktör rol oynamasına karşın, primer etiyolojik etken mikrobiyal plak bakterileri ve ürünleridir.<sup>25,69</sup> Periodontal hastalıklarda supragingival ve subgingival alanlardaki plak kompozisyonlarının farklı olduğu, lezyonun ilerlemesi ile gram-negatif anaerob mikroorganizmaların arttığı bilinmektedir. Mombelli ve ark.<sup>57</sup> periodontitis hastalarında cep derinliğindeki artış ile birlikte siyah pigmente gram-negatif bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia*'nın daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. Gram-negatif bakterilerin, endotoksinleri ve enzimleri yardımıyla doğrudan doku yıkımı yanında dolaylı yollarla bağdokusunu yıktığı ve komplement sisteminin alternatif yolunu aktive ettiği bildirilmektedir.<sup>68</sup> Günümüze kadar yapılan çalışmalarda *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* ve spiroketler gibi mikroorganizmalar,

periodontitis lezyonlarından çok sık izole edilmekte ve periodontopatojen oldukları ileri sürülmektedir.<sup>5,58,67</sup>

Bakteriler gingival sulkus bölgesine kolonize olduktan sonra çoğalıp dişin apikaline doğru ilerleyerek epitelin ve bağdokusu fibrillerinin atışmanın bozulmasına, komşu dokularda yıkıma neden olurlar. Ancak yapılan çalışmalarda, periodontal hastalık oluşumunu açıklamada sadece bakteri ve ürünleri varlığının yetersiz olduğu, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu belirtilmiştir.<sup>25,69,75</sup> Hastalık patogenezinde, bazı bakteri endotoksinlerinin konak savunma sistemini etkileyerek, normal fonksiyonlarını bozmaları ve osteoklastları etkileyerek doğrudan kemik rezorpsiyonu oluşturmalarının önemli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı bakteri komponentlerinin konak hücre ve sistemleri ile karşılaşmalarında immünopatolojik olayları başlattığı<sup>25,72,80</sup> ve birleşim epitelinin apikale migrasyonu, proliferasyonu sonrası cep epiteline dönüşümü, enflamasyon, bağdokusu yıkımı ve kemik rezorpsiyonu gibi patolojik doku değişikliklerine neden olduğu belirtilmektedir.<sup>69</sup>

Başlangıç, erken ve yerleşmiş lezyonlar, fonksiyonel bir bozukluğa yol açmadan uzunca bir süre aynı şekilde kalabilirler. Ancak, bazı olgularda ilerlemiş lezyona dönüşebilirler. İlerlemiş lezyonda dişeti fibrozisi ve alveoler kemik kaybı yanında enflamatuvar immünopatolojik doku yıkımının bulguları yaygındır. Lezyon lokalize olmaktan çıkıp dişin çevre dokularına yayılmıştır. Ayrıca, yoğun plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu mevcuttur. İlerlemiş lezyonda, yerleşmiş lezyondaki klinik bulgulara ek olarak patolojik cep formasyonu, cep epitelinde ülserasyon, eksudasyon, alveoler kemikte harabiyet, periodontal ligament yıkımı, dişte sallanma ve bu olayların sonucunda diş kaybı görülür.

Periodontal tedavinin temel amacı, dişeti enflamasyonunu elimine ederek daha sonra oluşabilecek periodontal doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının

engellenmesidir. Periodontal tedavide başlıca dört temel mekanizma ile etkinlik sağlanabilir. Bunlar; patojenik türlerin eliminasyonu veya baskılanması, mikroflorada faydalı türlerin artışının sağlanması, hastalığın ilerlemesine engel olacak şekilde çevresel şartların değiştirilmesi ve konak cevabının enfeksiyona daha dirençli hale getirilmesidir.

Periodontal hastalıkların primer etiyolojik etkeni mikrobiyal plak olduğundan periodontal hastalıkların tedavisi ve ilerlemesini engellemek için mikrobiyal plak depozitlerinin mekanik olarak eliminasyonu, hem hasta hem de hekim tarafından yapılan bir işlemdir. Fakat bu işlemleri hastanın öğrenmesi ve uygulamasında bazı zorluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca, periodontal tedavide sadece mekanik olarak plak eliminasyonu yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden mekanik tedaviye (diştaşı temizliği, kök yüzeyi küretajı) ek olarak antiseptik ve antibiyotikler gibi yardımcı ajanlar kullanılmaktadır. Son zamanlarda periodontal hastalıkların tedavisinde, plak kontrolüne ek olarak mikroorganizmalara karşı konak cevabının değiştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Periodontal hastalıklardaki doku yıkım mekanizmaları hala kesin olarak açıklanamamış olmasına karşın, gingivitis ve periodontitiste enflamatuar reaksiyonların rolünün büyük olduğu bildirilmektedir. Muhtemelen bakteriyal ürünler doğrudan ya da enflamatuar cevaba yol açarak epitelyal hücreleri veya bağdokusundaki yapıları hasara uğratabilirler. Plakta bulunan antijenler; immün kompleks, komplement, lenfokin, prostaglandin, histamin, kinin, PMNL ve makrofajlar yoluyla enflamasyondaki bir dizi olayları başlatırlar. Bu bilgilerden yola çıkılarak periodontal hastalıklar üzerine NSAİ'lerin etkisi araştırılmaya başlanmıştır.<sup>86</sup>

NSAİ'lar analjezik, antipiretik ve antienflamatuar özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Antienflamatuar etkileri nedeniyle enflamasyonun dört ana belirtisi olan ağrı, şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi lokal olayları giderebilirler.<sup>40,69,24</sup> NSAİ'lar sadece yumuşak doku enflamasyonunu baskılamakla kalmaz, aynı zamanda kemik kaybını da azaltabilirler.



NSAİ'lerin antienflamatuar etkiyi nasıl gösterdiği tam olarak bilinmemektedir, ancak öne sürülen bazı mekanizmalar vardır.<sup>25</sup> Dokuda tahriş, zedelenme gibi ağrı yapıcı etkenler immünolojik reaksiyonları başlatarak, lokal araşidonik asitten prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini arttırmırlar.<sup>25,31,40</sup> Araşidonik asit, hücre membranlarında bulunan bir yağ asitidir. Bunun hücre tarafından kullanılabilmesi için mediatörlerin oluşumu gereklidir. Araşidonik asit hücresel fosfolipazların aktivasyonu ile membran fosfolipitlerinden serbestleşir. Enflamasyon sırasında nötrofil lizozomlarının önemli bir fosfolipaz kaynağı olduğuna inanılmaktadır. C5a gibi diğer kimyasal mediatörler de fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit metabolizmasını başlatabilirler. Araşidonik asit metabolizması siklooksijenaz ve lipoksijenaz olmak üzere iki ana yolla gerçekleşir. Siklooksijenaz yoldan prostaglandin (PG)'ler, prostasiklinler ve tromboksanlar, lipoksijenaz yoldan ise lökotrinler oluşur. Bu mediatörler temel enflamatuar hücre cevaplarını (osteolitik kemik hastalıklarında kemik rezorpsiyonunu stimüle etmek gibi) başlatabilme ve düzenleme yeteneğine sahiptir.

Araşidonik asit metabolitlerinin periodontal hastalıkların başlamasında ve patogeneğinde önemli bir rol oynadığı kabul edilirse, NSAİ'lerin hastalık üzerinde kontrollü bir etkiye sahip olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Laboratuvar ve klinik çalışmaların sonucunda indomethazin,<sup>84</sup> ibuprofen,<sup>89</sup> piroxicam<sup>33</sup>, flurbiprofen<sup>36,61,88,90</sup> ve naproxen<sup>37,38</sup> gibi birçok NSAİ'lerin alveoler kemik rezorpsiyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada enflamasyonlu dokularda araşidonik asit metabolitlerinin (özellikle PGE<sub>2</sub>) arttığı bilinmektedir.<sup>31</sup> Enflamatuar dokularda PGE<sub>2</sub> sentezinin arttığı ve PGE<sub>2</sub>'nin T-baskılayıcı lenfositleri üzerine inhibe edici etki yaptığı bulunmuştur. PGE<sub>2</sub> ayrıca doğal öldürücü hücreleri de baskılar. NSAİ'lar tarafından PGE<sub>2</sub> sentezinin baskılanması, T-baskılayıcı lenfositlerini inhibisyonundan kurtararak stimüle ettiği saptanmıştır. Bunun sonucu olarak, T-yardımcı lenfositler ve etkiledikleri B-lenfositler söz konusu ilaçlar tarafından baskılanır; sonuçta, lokal enflamasyonda rol oynayan birçok

faktörün üretimi azalır ve enflamasyon belirtileri hafifler.<sup>40</sup> NSAİ'ların hemen hemen hepsi siklooksijenaz yolu inhibe ederek PG'lerin sentezini etkiler. Ayrıca nötrofillerde bulunan lizozomal enzimlerin de salınmasını inhibe ederler.

PMNL'ler enflamasyonlu dokularda toplanırlar ve prostaglandin, tromboksan, lökotrin ve serbest oksijen radikallerin dışında, çeşitli proteolitik lizozomal enzimleri (βG, lizozim, myeloperoksidaz, kollajenaz, elastaz, proteoglikanaz ve katepsinler gibi) ortama salarlar.<sup>17,39,55</sup> Bu enzimler pro-enflamatuar etkinliğin yanısıra kollajen, kemik ve diğer dokuların yıkımına da neden olurlar. NSAİ'ların çoğu lizozom membranı stabilizasyonu yoluyla pro-enflamatuar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salınımını inhibe edebilirler.<sup>17,40</sup>

Tenoxicam, oxicam grubundan tienotiazin türevi non-steroid antiinflamatuvar ve analjezik bir ilaçtır. Klinik olarak kas-iskelet sisteminin ağrılı durumlarında, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıkların yanında postoperatif ağrılı durumlarda, dişhekimliğinde, ağrı ve enflamasyonla seyreden kulak-burun-boğaz hastalıklarında, dismenorede ve ağrı ve enflamasyonun eşlik ettiği diğer jinekolojik ve ürolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Farmakolojik özellikleri piroxicama benzerdir.<sup>12,26,35</sup> Yarılanma ömrü uzun olduğundan günde bir kez 20mg dozunda ağızdan verilmesi yeterlidir. En sık görülen yan etkisi yanma, ağrı, bulantı gibi gastrointestinal sistemle ilgili olan semptomlardır. Diğer NSAİ'lar gibi siklooksijenazı inhibe ederek PG'lerin sentezini baskılar. Tenoxicam'ın siklooksijenaz yanında, aktif oksijen radikallerini ve nötrofillerden salınan lizozomal enzimleri inhibe ettiği, nötrofillerin migrasyon ve fagositozunu da azalttığı bildirilmiştir.<sup>35,40</sup>

Kronik periodontal hastalık ve romatoid artiritlerin her ikisi de kemiği ve bağdokusunu etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Bu yüzden artritiste inflamatuvar cevabı kontrol etmek için kullanılan ilaçların periodontitis gibi diğer hastalıklar için de ilave faydalı bir etkiye sahip olabileceği öne sürülebilir.<sup>31</sup>

NSAİ'ler ile birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında romatoid artiriti olan ve uzunca bir süredir NSAİ kullanan bireylerin periodontal durumlarının incelenmesi veya toplumdaki diğer bireylerle karşılaştırılması şeklinde, diğer bir kısmında ise deney hayvanlarına ya da insanlara belirli bir süre NSAİ verilerek deney ve kontrol gruplarının periodontal durumlarının karşılaştırılması şeklindedir. Yapılan bu tarz çalışmaların hemen hemen hepsindeki ortak görüş NSAİ'lerin periodontal durumu olumlu yönde etkileyebileceği şeklindedir.

Periodontal durumun incelenmesinde cep derinliği, sondlamada kanama ve radyografik kemik kaybı gibi hastalığın teşhis kriterleri önceden oluşmuş hastalığın belirtilerini oluşturduğundan kötüleşen periodontal alanların doğru olarak tespit edilmesi ve bu bölgelerin sağlıklı alanlardan ayrılmasını gösteren majör objektif testlere gereksinim vardır. Bu amaçla, salya, kan, DCS ve bakteri plağı örnekleri incelenmektedir. Araştırmalar sonucunda DCS'nin lokal doku yıkımını daha iyi yansıttığı saptanmıştır. Ayrıca DCS doku yıkım ürünlerini, periodonsiyumdaki konak yıkım ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içerdiğinden ve diğer yöntemlerin bir çok klinik limitasyonlara sahip olmasından dolayı özellikle tercih edilmektedir.<sup>22,64</sup>

DCS örnekleme için, metilsellüloz filtre kağıdı<sup>19,43,48</sup>, trianguler şekilli nitrosellüloz<sup>10</sup>, kapiller tüp<sup>41</sup>, kağıt koni<sup>83</sup> ve dişeti yıkama<sup>11</sup> yöntemleri uygulanmakta, en yaygın olarak ise filtre kağıdı tercih edilmektedir.<sup>16,43</sup>

DCS'nin moleküler yapısının incelendiği çalışmalarda, konak hücrelerinin ürünlerinden  $\beta$ G<sup>47</sup>, arilsülfataz<sup>47</sup>, alkalen fosfataz<sup>8</sup>, kollajenaz<sup>41,83</sup>, elastaz<sup>81</sup>, proteolitik enzimler<sup>9</sup> ve hidroksiprolin<sup>4,78,79</sup>, konağın immün cevabı olarak interlökin<sup>46,63</sup>, immünoglobülinler<sup>66</sup>, kemik rezorbsiyon ürünlerinden prostaglandin E<sub>2</sub><sup>56,59</sup>, alfa-2 makroglobulin ve alfa-1 antitripsin gibi serum proteaz inhibitörleri ve demir bağlayan serum kaynaklı transferrin<sup>2</sup>, doku hasar ürünlerinden sodyum ve kalsiyum iyonları<sup>20</sup>, hücre içi enzim LDH<sup>47</sup>, aspartat aminotransferaz<sup>13</sup>, doku matriks komponenti

glikozaminoglikan<sup>87</sup> düzeylerindeki değişikliklerin periodontal hastalıkla yakın ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Ancak yukarıda verilen kriterlerden herhangi birinin tek başına hastalık aktivitesinin bir göstergesini oluşturmadığı da vurgulanmaktadır.<sup>21,29</sup>

Son yıllarda periodontitis ve gingivitisin ilerlemesi ve hastalık aktivitesini tayininde DCS'nda bulunan konak-mikroorganizma etkileşim ürünleri üzerinde durulmaktadır.  $\beta$ G ve LDH bu ürünlerden ikisidir. Bağdokusu ara maddesini yıkabilecek bir asithidrolaz olan  $\beta$ G, gingival sulkus veya cepteki bakteriler ile PMNL'lerin uzun süreli etkileşimi sonucu salınan lizozomal bir enzimdir. LDH ise anaerobik glikolitik yolda, hücrelerin nekrozu ile açığa çıkan stoplazmik bir enzimdir.<sup>47,62</sup>

$\beta$ G ve LDH üzerinde oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda her iki enzim düzeyinin enflamasyon, cep derinliği ve alveoler kemik kaybıyla önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle sağlıklı bölgelere kıyasla enflamasyonlu alanlardan elde edilen DCS'larında bu enzimlerin düzeylerinde yükselme gözlenmiştir. Dört haftalık deneysel gingivitis süresinde, ilk üç haftada  $\beta$ G düzeyinde artış olurken, daha sonra düşüş gözlenmiştir. Periodontitisli hastalarda  $\beta$ G düzeyleri cep derinliği ile orantılı olarak artış göstermektedir.  $\beta$ G düzeyi, spiroket, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* ve total laktoz-negatif siyah pigmente bakterileri içeren subgingival florada artış gösterdiği görülmüştür.<sup>30</sup> Sonuç olarak  $\beta$ G düzeyinin patojenik flora ile çok yakından ilişkili olduğu düşünülebilir.

Lamster ve ark.<sup>50</sup> 6 aylık periodta, 2mm. ve daha fazla ataşman kaybının olduğu bölgelerden topladıkları DCS'nda  $\beta$ G aktivitelerinin yükseldiğini, hastalığın başlangıcında ve 3. ayında yüksek  $\beta$ G aktivitesi ile karakterize sahaların ataşman kaybıyla ileri derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

## MATERYAL VE METOT

### 1-ÇALIŞMA GRUBU:

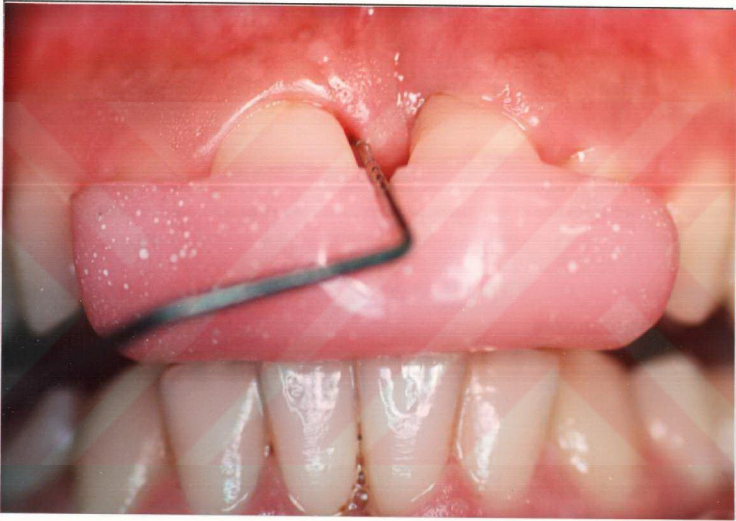
Araştırma Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve radyografik olarak periodontitis teşhisi konan, yaşları 21-39 arasında değişen (ortalama:29.25), 8'i bayan, 8'i erkek toplam 16 hastanın 32 dişi üzerinde yürütüldü. Hasta seçiminde, herhangi bir sistemik hastalığın bulunmamasına, son 6 ay içinde antibiyotik ve antiinflamatuvar ilaç kullanmamış ve son bir yıl içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. Araştırma grubuna dahil edilen hastalarda, ağız hijyen motivasyonu, diştaşı temizliği ve polisajı içeren başlangıç periodontal tedavi yapıldı.

### 2-KLİNİK DEĞERLENDİRME:

Hastalarda klinik değerlendirme, sondlama cep derinliği (SCD), ataşman kazancı (AK), Nowicki'nin kanama zamanı indeksi (KZI)<sup>82</sup>, modifiye Quigley-Hein plak indeksi (Pi)<sup>82</sup> ve mobilite (Periotest değeri:PTD) ölçümleri araştırma boyunca, aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

**a) Sondlama cep derinliği:**

Tüm hastalarda, SCD ölçümleri Williams periodontal sond<sup>•</sup> kullanılarak basınç uygulamadan, sondun kendi ağırlığı ile dişlerin uzun aksına paralel olarak yapıldı. SCD ölçümü ataşman seviyesi ölçümleriyle aynı anda ve aynı noktalardan yapıldı. Ölçümler milimetre cinsinden kayıt edildi(Resim1).



*Resim1: Sondlama cep derinliği ve ataşman seviyesi Williams periodontal sond ve akrilik stent yardımıyla belirlendi.*

**b) Ataşman kazancı:**

Çalışma alanlarında ataşman seviyesi ölçümleri, rehber akrilik stentler yardımıyla gerçekleştirildi. Hastalardan elde edilen alçı modeller üzerinde, otopolimerizan akril kullanılarak oklüzal stentler hazırlandı. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği ve sondun stabilitesi için, stentler üzerinde, ölçüm yapılacak referans noktalarından geçen vertikal oluklar

<sup>•</sup> Hu-Friedy, Chicago, IL, USA

açıldı. Ölçümlerde Williams periodontal sond kullanıldı. Ataşman seviyesi cep tabanı ile akrilik stent üzerindeki referans nokta arasında kalan mesafede milimetrik olarak ölçüldü (Resim1). AK; başlangıç ve sonraki ölçüm değerleri arasındaki fark olarak belirlendi.

**c) Kanama zamanı indeksi:**

Örnekleme alanlarındaki dişeti enflamasyonunun derecesini belirlemek için Nowicki'nin kanama zamanı indeksi<sup>82</sup> kullanıldı.

0-İkinci stimülasyondan sonra, 15 saniye içerisinde kanama yok.

1-İkinci stimülasyondan sonra, 6-15 saniye arasında kanama izleniyor.

2-Birinci stimülasyondan sonra, 11-15 saniye ve ikinci stimülasyondan sonra 5 saniye içerisinde kanama görülüyor.

3-Birinci stimülasyondan sonra, 10 saniye içerisinde kanama görülüyor.

4-Spontan kanama

**d-Modifiye Quigley-Hein plak indeksi:**

Çalışılan dişlerdeki mikrobiyal dental plak, %0.6'lık bazik fuksin ile boyandıktan sonra değerlendirildi.

0-Bakteri plağı yok.

1-Dişeti kenarında, benek şeklinde bakteri plağı adacıkları var.

2-Dişeti kenarında, mezial ve/veya distalde belirgin bir bakteri plağı hattı var.

3-Diş yüzeyinin, mezial ve/veya distalinin dişetine yakın 1/3'ünde bakteri plağı var.

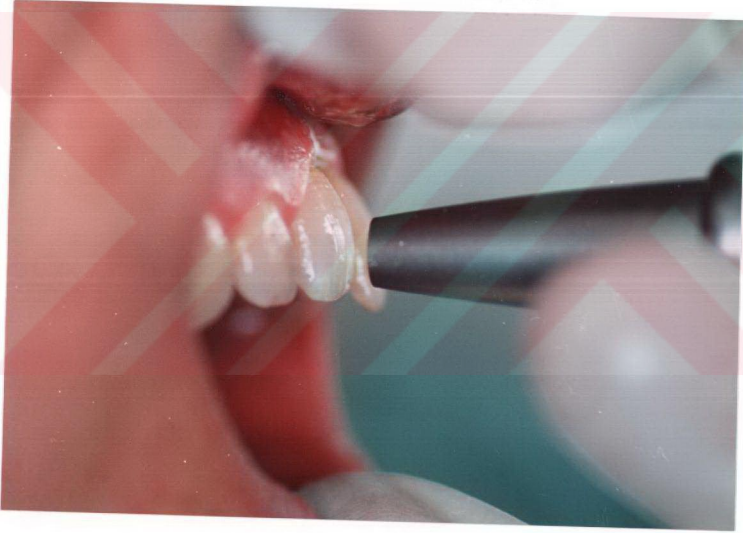
4-Diş yüzeyinin, mezial ve/veya distalinin 2/3'ünde bakteri plağı var.

5-Diş yüzeyinin, 2/3'ünden fazlası bakteri plağıyla kaplı.



### e-Mobilite:

Dişlerin mobilitesi Periotest sistemi<sup>β</sup> ile değerlendirildi. Periotest ölçümünde, hasta arkasına yaslanmadan oturur pozisyona getirildi. Çalışılan dişlerin uzun aksları yatay düzleme dik gelecek şekilde, baş pozisyonunu ayarladıktan sonra, pistonun ucu diş yüzeyinden en az 2 mm. uzakta tutularak, dişin anatomik kronunun ortasına gelecek şekilde uygulandı(Resim2). Mobiliteyi (-8) ile (+50) arasında değerlendiren Periotest sisteminde değerler "Periotest Değeri" (PTD) olarak kaydedildi.



*Resim2: Mobilite Periotest sistemi ile değerlendirildi.*

Hastalar, başlangıç klinik değerlendirmeleri kaydedildikten sonra, tedavi protokolünden habersiz ikinci bir araştırmacı tarafından deney (9 hasta) ve kontrol (7 hasta) gruplarına ayrıldı. Deney ve kontrol grupları belirlenirken iki grubu oluşturan hastalarda

<sup>β</sup> Siemens AG, Bensheim, GERMANY.



başlangıç klinik parametre ortalamalarının birbirine yakın olmasına dikkat edildi. Deneysel gruba etken ilaç™ (tenoxicam), kontrol grubuna plasebo preparat (firma tarafından temin edilen) uygulandı.

### 3-ÖRNEK ALAN SEÇİMİ:

Çalışmada her hastada ikişer adet olmak üzere, en az 4mm.'lik SCD, dişetinde ödem, kanama, renk değişikliği gibi enflamasyon belirtileri gösteren toplam 32 alan örnekleme için belirlendi.



*Resim3:DCS örneklemede önceden standart olarak kesilmiş filtre kağıtları kullanıldı.*

™ Tilocil, Roche Müstahzarları San.A.Ş.,İstanbul,Türkiye.

#### 4-DİŞETİ CEP SIVISI ÖRNEKLEMESİ:

İlgili bölgelerden DCS örneklenirken önceden standart kesilmiş 2x10 mm. boyutlarındaki filtre kağıtları kullanıldı(Resim3). İkişer adet filtre kağıdı Eppendorf tüplerine yerleştirildi. Örnekleme esnasında diş yüzeyi basınçlı hava ile kurutuldu, pamuk peletler yardımıyla supragingival plak ve ayrı bir filtre kağıdıyla cep içerisindeki birikmiş sıvı uzaklaştırıldı. En az 10 dakika bekledikten sonra filtre kağıtları cep içerisine yerleştirildi(Resim4). Örnekleme sırasında filtre kağıtlarının kan ve salya ile kontamine olmamasına dikkat edildi. Filtre kağıtları 1 dakika sonra cep içerisinden çıkarılarak Eppendorf tüplerine tekrar konuldu. Analiz yapılınca kadar (+4)°C de buzdolabında bekletildi.



*Resim4:DCS örneklenirken filtre kağıtları 1 dakika süre ile sulkus içinde tutuldu.*

## 5-MEDİKAL TEDAVİ

Çalışmaya dahil edilecek tüm hastaların subgingival ve supragingival diştaşları temizlendi, oral hijyen eğitimi verildikten sonra hastalara çift kör çalışma dizaynına uygun olarak, ilaçlar ve plasebolar bir başka çalışma arkadaşınca hastaya verildi. Hastalara ilaçlarını günde bir kez aynı saatte almaları, herhangi bir olumsuz gelişmede kliniğe başvurmaları bildirilerek sonuçların değerlendirilmesi amacıyla tedavinin 14. ve 30. günlerinde kontrole gelmeleri gerektiği söylendi.

## 6-DİŞETİ CEP SIVISI BG VE LDH ENZİM AKTİVİTELERİNİN SAPTANMASI:

DCS- $\beta$ G ve DCS-LDH enzim aktiviteleri Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda belirlendi. Analizden önce DCS emdirilmiş filtre kağıtlarının bulunduğu eppendorf tüplerine 350 $\mu$ l PBS-tamponu (fosfatla tamponlanmış salin, pH:7.0) konularak (+4) $^{\circ}$ C de 2 saat bekletilerek filtre kağıtlarındaki enzimlerin tampona geçmesi sağlandı. Daha sonra 1 dakika vorteks mikser ile karıştırılan tüplerin içerikleri DCS- $\beta$ G ve DCS-LDH analizlerinde kullanıldı.

### a-Dişeti cep sıvısı BG aktivitelerinin saptanması:

DCS- $\beta$ G aktivitelerinin tespit edilmesinde fenolftalein-glukuronik asit bileşiğindeki fenolftalein'in  $\beta$ G tarafından serbest hale geçirilmesi ve serbest kalan fenolftalein'in alkali ortamda oluşturduğu kırmızı rengin absorbansının spektrofotometrede<sup>Ω</sup> 550 nm'de ölçümü prensibine göre çalışan ticari  $\beta$ G kit'i<sup>©</sup> kullanıldı.

Önce kitin prosedürüne uygun olarak hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak kalibrasyon grafiği oluşturuldu. Daha sonra kit prosedürüne uygun olarak yürütülen deneylerde test, DCS körü ve reaktif körünün 550 nm'deki absorbansları ölçülerek

<sup>Ω</sup> UV-2100 Shimadzu, Japan.

<sup>©</sup> B-Glucuronidase, Sigma Diagnostics, St.Louis, USA.

aşağıdaki formülde yerine kondu ve sadece enzim etkisiyle açığa çıkan fenolftalein'in verdiği absorbans hesaplanarak kalibrasyon grafiğinden fenolftalein miktarları belirlendi.

*Fenolftalein'in absorbansı = Testin absorbansı - (DCS körü absorbansı + Reaktif körü absorbansı)*

Belirlenen fenolftalein miktarları aşağıdaki formülde yerine konarak DCS-βG düzeyleri modifiye Sigma ünitesi /ml cinsinden hesaplandı.

$$DCS-\beta G(\text{modifiye Sigma ünitesi/ml}) = \text{fenolftalein konsantrasyonu } (\mu\text{g/ml}) \times 30$$

Elde edilen enzim aktiviteleri birim zamana (30sn) endeksenerek birim zamandaki DCS-βG aktiviteleri bulundu.

#### **b- DCS-LDH aktivitelerinin saptanması:**

DCS-LDH aktivitelerinin ölçümünde,



reaksiyonu ile substratın içerdiği  $\text{NADH} + \text{H}^+$  konsantrasyonundaki azalmanın örneğin içerdiği LDH düzeylerine bağlı olması ve  $\text{NADH} + \text{H}^+$  düzeylerinin 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilmesi prensibine dayanan LDH kit'i® kullanıldı.

Test protokolüne uygun olarak yürütülen deneyde oluşan rengin absorbansları 0, 1, 2 ve 3. dakikalarda 340 nm'de okunarak aşağıdaki formülasyondan ortalama absorbans değerleri bulundu.

$$\Delta E (\text{LDH}) = \frac{[(\text{abs } 0 - \text{abs } 1) + (\text{abs } 0 - \text{abs } 2) + (\text{abs } 0 - \text{abs } 3)]}{6}$$

Bulunan ortalama absorbans değişimi ;

$$\text{LDH aktivite} = \Delta E / \text{dakika} \times 4286$$

formülündeki yerine konarak LDH aktivite belirlendi ve değerler birim zamana (30sn) endeksenerek birim zamandaki DCS enzim aktivite hesaplandı.

### **VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ:**

DCS-BG30 ve LDH30 enzim aktivite değerlerinin homojenize edilebilmesi için doğal logaritmik transformasyon yapıldı ( $\ln\beta\text{G30}$ ,  $\ln\text{LDH30}$ ). Gruplar (deney ve kontrol) içinde klinik parametreler, DCS-BG30 ve LDH30 enzim aktivite tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki farkların anlamlılığı Wilcoxon testi<sup>77</sup> ile, gruplar arasındaki farklar ise Mann Whitney U<sup>77</sup> testi ile değerlendirildi.



## BULGULAR

Deney (29.5) ve kontrol (28.9) grubunu oluşturan hastalar arasında yaş ortalamaları ve periodontal durumlarını değerlendirmek üzere kullanılan SCD hariç klinik parametreler (Pİ, KZİ, mobilite) ve dişeti cep sıvısı (DCS) enzim düzeyleri (lnLDH30, lnβG30) açısından fark yoktu. Çalışma boyunca NSAİ (tenoxicam) hastalar tarafından iyi tolere edildi, herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Çalışma başlanan hasta sayısından iki eksik ile tamamlandı, ancak hastaların çalışmayı terk nedenleri ilaçtan bağımsız, uyum bozukluğu sonucuydu.

DCS LDH30 (U/30sn) enzim aktivitesinin ortalama değerlerinin deney grubunda başlangıç değerlere göre 14.günde artarken, 30.günde bir miktar azaldığı, ancak yine de başlangıçtan yüksek olduğu, kontrol grubunda ise 14.günde azalırken 30.günde arttığı görüldü (Tablo 1,2). DCS βG30 (U/30sn) enzim aktivitesinin ortalama değerlerinin deney ve kontrol grubunun her ikisinde 30.günde azaldığı görüldü (Tablo 3,4).

Deney ve kontrol gruplarında klinik parametrelerin (KZİ, Pİ, mobilite, SCD, AK) ve DCS enzim değerlerinin (lnLDH30, lnβG30) değerlendirme aralıklarındaki ortalamaları Tablo 5, 6, Grafik-1a,b,c,d ve Grafik-2a,b,c'de verilmiştir. Çalışma süresince KZİ, Pİ, mobilite ve SCD'nin başlangıç değerlere göre deney grubunda düştüğü, kontrol grubunda ise yükseldiği gözlemlendi. AK deney grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.

**Tablo-1:Deney grubundaki hastaların DCS LDH(U/30sn) enzim düzeyleri**

Hasta	Laktat Dehidrogenaz(U/30sn)		
	Başlangıç	14.gün	30.gün
N.T	2071	6650	937
	2304	2217	1750
M.Ö	1050	1983	1925
	992	1254	583
S.K	1429	1458	1896
	2975	1458	4550
M.Ş	2304	3208	559
	1079	1167	1034
H.K	1050	1403	1366
	2149	3124	3203
Ş.E	1167	2713	2129
	2275	3850	2245
S.K	1254	1517	3004
	875	1050	4638
M.K	671	700	408
	992	1458	1020
D.S	3879	2479	2485
	1400	496	806
<b>Ort±Sd.</b>	<b>1662±853</b>	<b>2121±1452</b>	<b>1919±1276</b>

**Tablo-2:Kontrol grubundaki hastaların DCS LDH(U/30sn) enzim düzeyleri**

Hasta	Laktat Dehidrogenaz(U/30sn)		
	Başlangıç	14.gün	30.gün
H.D	2946	1633	2727
	3850	1546	1162
Z.K	1090	1533	1743
	2209	2826	3928
M.T	6038	2100	1225
	3529	2100	3238
S.F	2363	496	13859
	671	3733	5417
A.Y	1438	1524	1341
	547	1095	1550
F.G	502	1344	1453
	305	1487	615
E.A	2449	3003	1895
	698	2252	951
<b>Ort±Sd.</b>	<b>2045±1644</b>	<b>1905±842</b>	<b>2936±341</b>

**Tablo-3:** Deney grubundaki hastaların DCS  $\beta$ G(U/30sn) enzim düzeyleri

Hasta	$\beta$ -Glukuronidaz(U/30sn)	
	Başlangıç	30.gün
N.T	1838	723
	1208	394
M.Ö	2181	722
	1969	919
S.K	1050	394
	1260	853
M.Ş	613	459
	1208	744
H.K	525	656
	1050	919
Ş.E	544	984
	544	743
S.K	1181	591
	1313	394
M.K	2180	459
	1596	591
D.S	984	544
	263	394
<b>Ort±Sd.</b>	<b>1195±580</b>	<b>638±199</b>

**Tablo-4:** Kontrol grubundaki hastaların DCS  $\beta$ G(U/30sn) enzim düzeyleri

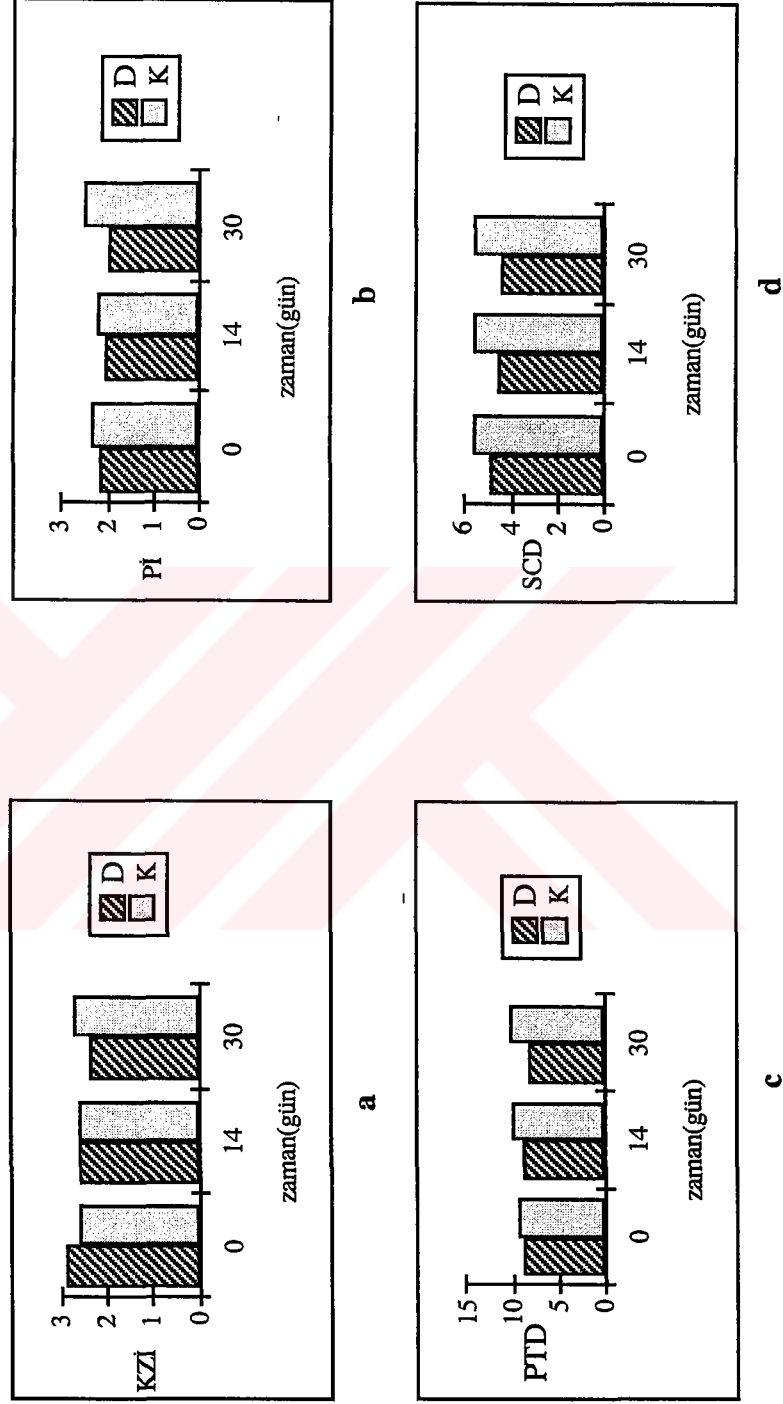
Hasta	$\beta$ -Glukuronidaz(U/30sn)	
	Başlangıç	30.gün
H.D	1313	722
	1706	656
Z.K	744	788
	1050	1313
M.T	2235	788
	1995	1050
S.F	459	949
	459	853
A.Y	98	1596
	744	1181
F.G	853	1208
	788	919
E.A	591	544
	525	394
<b>Ort±Sd.</b>	<b>969±626</b>	<b>926±322</b>



**Tablo-5:** Deneysel ve kontrol gruplarındaki KZI, Pİ, mobilite (PTD) ve SCD'ın ortalama değerleri.

	KZI		Pİ		Mobilite(PTD)		SCD(mm)	
	Deneysel	Kontrol	Deneysel	Kontrol	Deneysel	Kontrol	Deneysel	Kontrol
Başlangıç	2.88±0.58	2.57±0.64	2.16±0.70	2.35±0.49	8.66±8.90	9.35±5.03	4.88±0.96	5.57±0.75
14.gün	2.55±0.51	2.57±0.64	2.05±0.63	2.21±0.69	8.77±9.54	9.92±5.07	4.50±1.04	5.57±1.01
30.gün	2.33±0.60	2.71±0.72	2.00±0.76	2.50±0.75	8.16±8.94	10.28±4.88	4.44±1.04	5.64±1.21

KZI: Kanama zamanı indeksi, Pİ: Plak indeksi, Mobilite(PTD): Periotest değeri, SCD: Sondalama cep derinliği

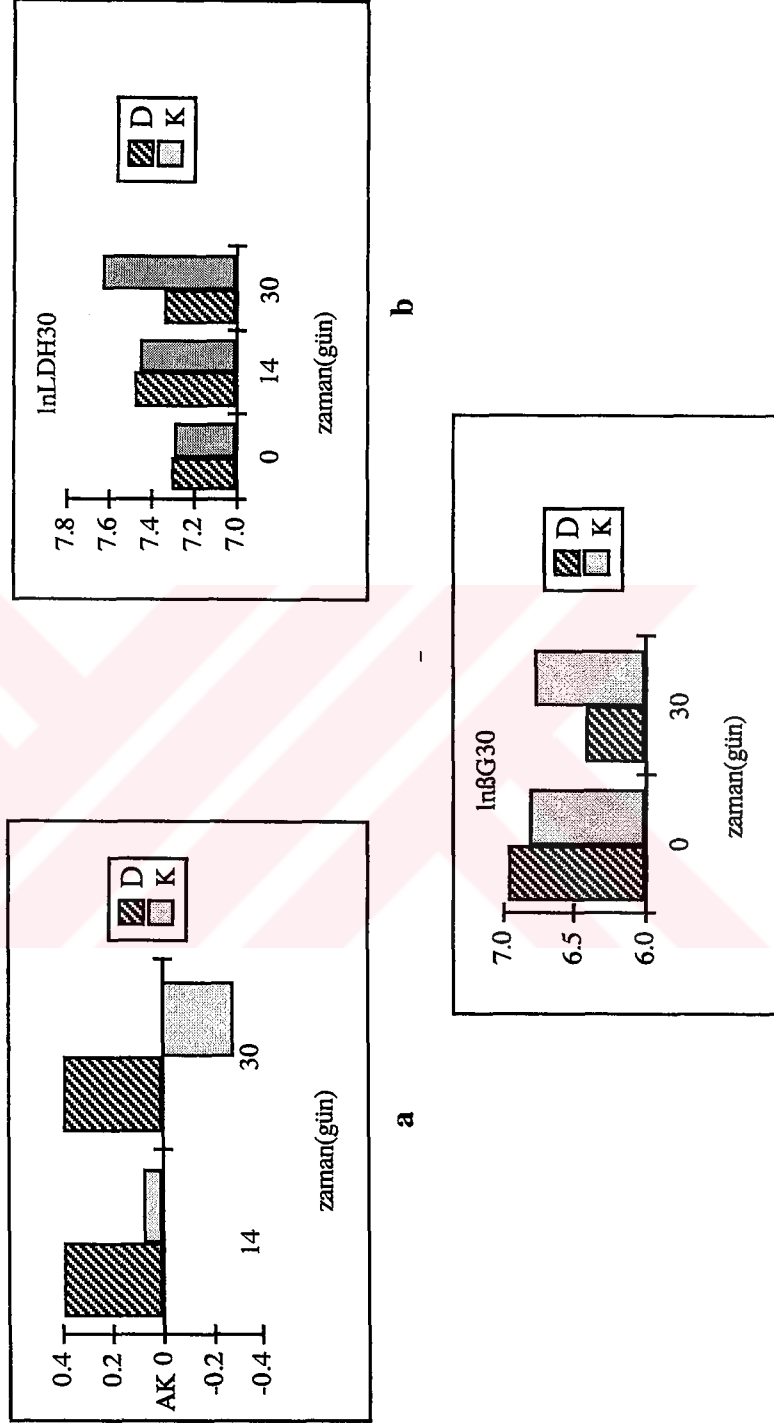


**Grafik-1a,b,ç,d:** KZI, Pİ, mobilite(PTD) ve SCD'in değerlendirme aralıklarında değer ortalamaları a: Kanama zamanı indeksi b: Plak indeksi c: Periotest değeri d: Sondalama cep derinliği (D: Deneysel, K: Kontrol).

**Tablo-6:** Deney ve kontrol alanlarında AK, DCS InLDH30 ve InβG30 enzim aktivitesinin ortalama değerleri.

	AK(mm)		InLDH30		InβG30	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
Başlangıç	-	-	7.30±0.47	7.28±0.90	6.95±0.57	6.81±0.51
14	0.39±0.55	0.07±0.73	7.47±0.62	7.45±0.49	-	-
30	0.39±0.65	-0.28±0.72	7.33±0.71	7.62±0.80	6.41±0.32	6.77±0.36

AK: Atışman kazancı, InLDH30: Birim zamandaki (30sn) DCS LDH enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu, InβG30: Birim zamandaki (30sn) DCS βG enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu



**Grafik-2a,b,c:** AK, InLDH30 ve InβG30'un değerlendirme aralıklarında değer ortalamaları a: Atışman kazancı b: InLDH30 c: InβG30 (D: Deney, K: Kontrol).

Deney ve kontrol gruplarında çalışma süresince değerlendirme aralıklarında elde edilen değer ortalamaları arası farkların önemlilik test sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Çalışma sonunda (30.gün) deney grubunda KZİ, SCD ve DCS βG düzeyinin başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Pİ, mobilite ve LDH enzim düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda ise çalışma süresince kullanılan klinik parametreler ve enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ( $p>0.05$ ).

Deney ve kontrol gruplarında klinik parametreler ve DCS enzim değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. Tedavi sonunda (30.gün) Pİ, mobilite, SCD ve βG enzim düzeyleri açısından deney grubundaki değerlerin daha düşük, AK’nın daha yüksek ve aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). KZİ ve LDH enzim düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo-7:Deney ve kontrol grubu hastalarda klinik parametreler ile enzim düzeylerinin değerlendirme aralıklarında grup içi karşılaştırılması.(Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, p değerleri).**

	0-14.gün		0-30.gün	
	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
<b>KZİ</b>	0.126	1.000	0.021*	0.361
<b>Pİ</b>	0.528	0.361	0.398	0.528
<b>Mobilite (PTD)</b>	1.000	0.153	0.213	0.083
<b>SCD</b>	0.018*	1.000	0.011*	0.735
<b>lnLDH30</b>	0.085	0.470	0.913	0.220
<b>lnβG30</b>	-	-	0.004*	0.925

*KZİ: Kanama zamanı indeksi, Pİ: Plak indeksi, PTD: Periotest değeri(mobilite) SCD: Sondlama cep derinliği AK: Ataşman kazancı, lnLDH30: Birim zamandaki (30sn) DCS LDH enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu, lnβG30: Birim zamandaki (30sn) DCS βG enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu*

**Tablo-8** Klinik parametreler ile enzim düzeylerinin değerlendirme aralıklarında gruplar arası karşılaştırılması. (Mann-Whitney U testi ,U değerleri)

	<b>Başlangıç</b>	<b>14.gün</b>	<b>30.gün</b>
<b>KZİ</b>	154	133	169
<b>Pİ</b>	142.5	142.5	171.5*
<b>Mobilite (PTD)</b>	167	165	171.5*
<b>SCD</b>	184*	194.5*	194.5*
<b>AK</b>	-	168.5	188*
<b>lnLDH30</b>	132	136	144
<b>lnβG30</b>	152.5	-	194.5*

\* $p < 0.05$

*KZİ: Kanama zamanı indeksi, Pİ: Plak indeksi, PTD: Periotest değeri(mobilite) SCD: Sondlama cep derinliği AK: Ataşman kazancı, lnLDH30: Birim zamandaki (30sn) DCS LDH enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu, lnβG30: Birim zamandaki (30sn) DCS βG enzim aktivitelerinin doğal logaritmik transformasyonu.*

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalıklarda en önemli etiyolojik etken mikrobiyal dental plaktır.<sup>25,53</sup> Bakteriler, gingival sulkusta kolonize olduktan sonra, sayıca artarak apikale doğru ilerlemekte, epitel ve bağdokusu fibrillerinin atışmanın bozulmasına ve komşu dokularda yıkıma neden olmaktadır.<sup>27,69</sup> Fakat periodontal cep bölgesinde oldukça kompleks olan subgingival mikroflorada hangi mikroorganizma veya mikroorganizmaların etkin rol oynadığı henüz kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca gingival ve periodontal hastalıkların bir çok tipinin patogeneğinde konak yanıtları da önemli rol oynamakta gelişen immün yanıtlar koruyucu olabileceği gibi yıkıcı nitelikte de olabilmektedir.<sup>54,65</sup>

Periodontal hastalıklarda konağa bağlı doku yıkım etkisi lokal doku yıkımına yolaçan konak hücrelerinin ve humoral faktörlerin indüksiyonu, stimülasyonu veya aktivasyonu sonucudur. Aktive olan mononükleer hücrelerce interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü (TNF) ve araşidonik asit metabolitleri gibi doku yıkım potansiyeline sahip maddeleri ortama salınmaktadır. Siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolları üzerinden metabolize edilen araşidonik asitin son ürünleri prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrinlerdir. Bu moleküller temel enflamatuar hücre cevaplarını başlatabilme ve düzenleme yeteneğine sahip olmaları yanısıra kemik rezorpsiyonuna da yolaçabilmektedirler.<sup>17,31,32,55</sup>

NSAİ'lar tüm dünyada analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı çok sık kullanılan ilaçlardır. Klinik olarak, kas-iskelet sisteminin inflamatuvar, dejeneratif ve mekanik hastalıklarında, postoperatif ağrılı durumlarda, ağrı ve inflamasyonla seyreden dental, solunum yolu, jinekolojik ve ürolojik hastalıklarda da kullanılmaktadır.<sup>18,23,35</sup> NSAİ'lar antiinflamatuvar etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile araziidonik asit metabolitlerinin oluşumunu engelleyerek göstermekte, ayrıca PMNL'ler tarafından salınan lizozomal enzimleri inhibe etmektedirler.<sup>71</sup>

Bu özellikleri nedeniyle NSAİ'ların periodontal hastalıklar üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür. İnsan periodontal hastalıkları üzerinde NSAİ'ların etkisi açısından ilk gözlemler, kronik inflamasyon ve immünolojik bozukluklar için ilaç alan hastalarda kısa süreli çalışmalardan elde edilmiştir. Sjöström ve ark.<sup>73</sup> NSAİ kullanan romatoid artritli bireylerde periodontal hastalık sıklığını araştırmışlar ve ilaç kullanmayan kontrol grubuna kıyasla periodontal hastalık görülme sıklığını daha az bulmuşlardır. Ancak 9 yıl boyunca NSAİ kullanan hastalarda, ilacın klinik parametreler üzerinde etkili olmadığı da saptanmıştır.<sup>31</sup>

NSAİ'ların periodontal hastalıklar üzerindeki etkilerini belirlemek üzere, hayvan ve insanlar üzerinde deneysel araştırmalar da yapılmıştır. Williams ve ark.<sup>88</sup> kronik periodontal hastalıklı Beagle köpeklerde, NSAİ'ların kemik yıkımını azalttığını ve araziidonik asit metabolitlerinin periodontitiste önemli bir kriter olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Offenbacher ve ark.<sup>60</sup> Beagle köpeklerde, Abramson ve ark.<sup>1</sup> insanlarda NSAİ'ların DCS'ndaki siklooksijenaz metabolitlerinden PGE<sub>2</sub>, tromboksanB<sub>2</sub> düzeylerinde ve buna bağlı olarak periodontal kemik kaybında azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. NSAİ'nın (flurbiprofen) periodontitisli hastalarda kemik kaybını azaltabileceği birçok çalışmada da ortaya konmuştur.<sup>36,90</sup>

Periodontitis aktif ve pasif dönemleriyle epizodik karakterdedir, aktif dönemlerde doku yıkımı gerçekleşirken, pasif dönemlerde yıkım durmakta hatta bir miktar doku

tamiri gerçekleşmektedir. Günümüzde periodontal teşhiste; 1) hastada periodontitis var mı?, 2) varsa hangi tip?, 3) hastalık aktif mi?, 4) hastanın yatkınlığının derecesi ne? gibi dört temel problemle karşılaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, aynı ağızda aktif ve inaktif hastalıklı alanların olduğu ve hepsinde olmamakla birlikte, çoğu hastada, incelenen alanların inaktif olduğu gösterilmiştir. Kullanılan konvansiyonel yöntemler, herhangi bir zaman diliminde, aktif ve inaktif hastalıklı alanları ayıramamaktadır. Sonuçta periodontitiste aktif hastalık bölgelerini belirlemede, tedavi sonrasında oluşan cevabın kantitatif olarak izlenmesinde ve sonradan oluşacak yıkım derecesinin tahmininde yetersiz kalmaktadır. Örneğin sondlama cep derinliğinin artması hastalığın sonucunu gösterirken, yıkımın oluştuğu zaman hakkında bilgi vermemektedir.

Bu problemler gözönünde tutularak, hastalık aktivitesi ve risk faktörlerini bulmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır.<sup>62</sup> Bu amaçla, objektif ölçümler için salya, kan, bakteri plağı, ve DCS örnek olarak kullanılmaktadır. Bu testlerde; spesifik bakteriler (*Aa*, *Pg*, *Pi*, *E.corrodens*, *Eubacterium genus*, *Treponemas türleri*, *S.mutans*, vb) ve ürünleri (*endotoksin*, *hidrojen sülfid*, *butirat ve propiyonat*, *poliaminler*, *nörominidaz*, *kollajenaz*, vb), konak hücreleri (*PMNL*, *makrofaj*, *lenfosit*) ve ürünleri ( $\beta$ -*glukuronidaz*, *sitokinler*), konak faktörleri (*komplement komponentleri*, *antikorlar*, *immün cevap*), ve doku hasar ürünleri (*laktat dehidrogenaz*, *glukozaminler*, *aspartat aminotransferaz*) üzerinde durulmaktadır.<sup>22</sup> DCS; cep içerisinden toplanan enflamatuvar bir eksudadır ve yukarıda belirtilen amaçlar için çok sık olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla hastalığa karşı verilen akut enflamatuvar, hümmoral immün ve sellüler immün cevaplar DCS'ndan saptanabilmektedir.<sup>9,64</sup>

$\beta$ G; PMNL'lerin primer (azurofil) granüllerinden degranülasyon sonucu salınan, bağdokusu ana yapısını yıkan lizozomal bir enzimdir.<sup>22,42,49</sup> Asit mukopolisakkarit ve oligosakkaritlerin yıkımında görev yapar.<sup>42</sup> Yeterli derecede kontrol altında tutulmayan diabetiklerde, konak mikroorganizma etkileşimine bağlı olarak, DCS- $\beta$ G düzeylerinde

artış tespit edilmiştir.<sup>62</sup> Harper ve ark.<sup>30</sup> periodontitisli hastalarda DCS'nda BG düzeyinin artması ile spiroketler, *P.gingivalis*, ve *P. intermedius*, ve laktoz (-) siyah pigmente Bakteroides arasında çok yakın bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. LDH anaerobik glikolitik yolda bulunan stoplazmik bir enzimdir, doku sıvılarında ekstrasellüler olarak bulunması hücre ölümünün bir göstergesidir<sup>47</sup> ve DCS'nda serumdan 15-20 kat fazla oranda bulunur.<sup>22</sup> İnsanda deneysel gingivitis modelinde DCS-LDH düzeyinin bir miktar yükselme gösterdiği saptanmıştır.<sup>47</sup> Lamster ve ark.<sup>42</sup> DCS'ndaki total LDH aktivitesinin enflamasyonla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgilerin ışığında; periodontitis teşhisi konan hastalarda 30 günlük, sistemik NSAİ (tenoxicam) uygulamasının, dişeti enflamasyonu, sondlama cep derinliği, ataşman kazancı, mobilite ve DCS'ndaki düzeylerinin periodontal doku yıkımıyla ilişkili olduğu belirtilen BG ve LDH enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. Terapide kullanılan ilacın etkinliğinin, objektif ve sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için araştırma plasebo kontrollü ve çift-kör dizayn ile yürütüldü.

Doğal dişlerde plağa bağlı enflamasyon sonucu gelişen dişetinde kanamanın histolojik doku yıkımının bir göstergesi olduğu ve plak indeksi skorları ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>14,15,28,52</sup> Vogel ve ark.<sup>85</sup> NSAİ (sulindac)'ın dişeti enflamasyonu üzerine etkili, ancak Johnson ve ark.<sup>38</sup> (naproxen) ise etkisiz olduğunu bulmuşlardır. Vogel ve ark.<sup>84</sup>, Offenbacher ve ark.<sup>61</sup> Squirrel ve Macaca mulatta maymunlarında, topikal (oxazolo-pyridine türevi) ve sistemik (flurbiprofen) uygulanan NSAİ'ların, deneysel periodontitis modellerinde dişeti enflamasyonunu azalttığını belirtmişlerdir. Howel ve ark.<sup>33</sup> beagle köpeklerde topikal NSAİ (piroxicam) uygulamasının dişeti enflamasyonunu anlamlı derecede önlediğini bulmuşlardır. Bu çalışmada 30 günlük sistemik NSAİ uygulamasının, ağız hijyenindeki düzelmeye paralel olarak, dişeti enflamasyonunu azalttığı saptanmıştır. Başlangıç değerlendirmeyi takiben her iki gruba da diştaşı temizliğinin yanı sıra oral hijyen eğitiminin uygulandığı göz önünde tutulduğunda, dişeti



enflamasyonunun giderilmesinde tenoxicam'ın ek yarar sağladığı görülmektedir. Ancak araştırmada dişeti enflamasyonunu değerlendirmek üzere kullanılan KZI'ndeki düşüş, istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte, klinik açıdan önemsizdir. Dişeti enflamasyonunda prostaglandinler önemli mediatörlerdir, ancak NSAİ'lerin etkilemediği lökotrinler, bazı komplement komponentleri, kininler, çeşitli sitokinlerin de enflamasyonun gelişiminde rol oynadığı bilinmekte ve dişeti enflamasyonundaki sınırlı azalmanın nedeni olabilecekleri düşünülmektedir.

Deneysel periodontitiste, Howel ve ark.<sup>34</sup> Beagle köpeklerde, Vogel ve ark.<sup>84</sup> Squirrel maymunlarında, Williams ve ark.<sup>89</sup> doğal periodontitis gelişmiş Beagle köpeklerde sistemik ve topikal NSAİ uygulamalarının, standardize radyografik yöntemle incelenmesinde kemik kaybında azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Jeffcoat ve ark.<sup>37</sup>, hızlı ilerleyen periodontitisli hastalarda, dijital radyografiyle, NSAİ (naproxen)'in anlamlı derecede kemik kazancı sağladığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmada, alveoler kemik seviyesindeki değişiklikleri doğrudan değerlendirmek üzere ölçüm yapılmamıştır. Ancak, diş mobilitesi periodontal doku yıkımını, özellikle de alveoler kemik kaybını gösterir.<sup>53</sup> Genellikle tedavi sonrasında azalır, fakat ilerlemiş vakalarda değişmeden kalabilir.<sup>27</sup> Mobilitayı objektif olarak değerlendiren Periotest sistemi'nin<sup>70</sup> kullanıldığı bu çalışma sonunda, PTD'nde deney grubunda azalma, kontrol grubunda ise yükselmenin olduğu gözlenmiştir. PGE<sub>2</sub> kemik rezorpsiyonuna neden olan, arazidonik asit metabolizması ürünüdür ve NSAİ tenoxicam'ın inhibitör etkisi sonucu alveoler kemik yıkımının durması beklenen bir sonuçtur. Bu çalışmanın sınırları içinde, 30 günlük sistemik NSAİ (tenoxicam) uygulamasının, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak alveoler kemik kaybını durdurduğu, hatta supraalveoler değişikliklerin de katkısıyla, mobilitede azalmaya neden olduğu sonucuna varılmaktadır.

SCD ve ataşman kaybı periodontal hastalıkların klinik olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Waite ve ark.<sup>86</sup> en az bir yıl süre ile farklı NSAİ alan

kişilerde kontrol grubuna kıyasla SCD ve ataşman kaybında azalma görmüşlerdir. Deneysel olarak oluşturdukları periodontitis modellerinde, Vogel ve ark.<sup>84</sup> Squirrel maymunlarında topikal, Offenbacher ve ark.<sup>61</sup> Macaca mulatta maymunlarında sistemik uygulanan NSAİ'nin ataşman kaybında azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, 30 günlük sistemik NSAİ (tenoxicam) uygulamasının literatürde bildirildiği gibi SCD'nde azalma ve AK tespit edilmiştir. Ancak AK istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, gerek dişetindeki ödemin çözülmesine bağlı değişiklikler, gerekse ataşman seviyesi ölçümlerindeki sondlama ölçüm hatalarını  $\pm 1$ mm olarak kabul eden çalışmalar<sup>3,6,7</sup> dikkate alındığında, ortalama 0.39mm. lik AK ölçüm hata sınırları içinde kalmakta ve bu bulgunun klinik açıdan önemli olmadığı sonucuna varılmaktadır.

DCS- $\beta$ G düzeyinin subgingival floradaki çeşitli mikroorganizmalar<sup>30</sup>, SCD, diştaşı, plak miktarı gibi faktörlerle ilişkili<sup>62</sup> ve non-molar dişlerde diğer dişlere kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>44</sup> Ayrıca deneysel gingivite,<sup>47</sup> ataşman kaybının,<sup>50</sup> ve enflamasyonun<sup>42,51</sup> artışına paralel olarak DCS- $\beta$ G düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Lamster ve ark.<sup>50</sup> lokal ve yaygın hastalık aktivitesi gösteren erişkin periodontitisli periodontal doku yıkımı, klinik ataşman kaybı ile birlikte  $\beta$ G düzeylerinde artış saptamışlardır. Periodontitisli hastalarda lokal tetrasiklin tedavisinin konak cevabını değiştirerek, özellikle nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek,  $\beta$ G düzeyini düşürdüğü ileri sürülmüştür.<sup>46</sup> DCS- $\beta$ G'nin temel kaynağının nötrofiller olduğu ve sulkus ortamına nötrofil geçişinin artmasına bağlı DCS- $\beta$ G düzeylerinin yükseldiği belirtilmektedir.<sup>51,62</sup> Bu çalışmada DCS'nda total  $\beta$ G enzim aktivitesinin 30 günlük NSAİ tedavisi ile belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Yapısal formülü ve etki mekanizması tenoxicam'a çok benzer olan piroxicam'ın FMLP ile aktive olmuş nötrofil agregasyonu, degranülasyonu ve süperoksit anyon oluşumu gibi fonksiyonlarını *in vitro* ve *in vivo* inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>39</sup> Benzer etkiyi tenoxicam'ın da gösterme olasılığı güçlüdür ve araştırmada DCS- $\beta$ G düzeylerindeki düşmenin bu etkiden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Stoplazmik bir enzim olan LDH'ın DCS düzeylerinin artışının hücre ölümünün, bir göstergesi olabileceği ve doku yıkımının derecesini yansıtabileceği bildirilmektedir.<sup>22</sup> Bazı çalışmalarda LDH'ın periodontal hastalıklarla sıkı bir ilişkili içerisinde olduğu belirtilmesine karşın,<sup>30,44,74</sup> bazı çalışmalarda da böyle bir ilişkinin bulunmadığı saptanmıştır.<sup>43,45,50,62</sup> Bu çalışmada tenoxicam'ın DCS-LDH enzim düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Lamster ve ark.<sup>42</sup> DCS-LDH konsantrasyonunun dişeti enflamasyonu ile ilişkisiz, ancak total enzim aktivitesinin ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmada da DCS-LDH düzeyi total enzim aktivitesi olarak değerlendirilmesine ve klinik parametrelerde düzelme saptanmasına karşın tenoxicam'ın DCS-LDH üzerine etkisiz olduğu bulunmuştur.

Periodontitis teşhisi konan hastalarda başlangıç tedavisini (diştaşı temizliği ve polisaj) izleyerek 30 gün süreyle NSAİ (tenoxicam) uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda, SCD, mobilitede azalma ve AK saptanmış, DCS-βG total enzim aktivitesinin düştüğü, fakat DCS-LDH düzeyinin etkilenmediği belirlenmiştir. Elde edilen veriler, DCS-βG düzeyinin, literatürde bildirildiği gibi periodontal durumun izlenmesinde iyi bir belirleyici olduğu yolundaki görüşe ek kanıt sağlamaktadır. Ancak periodontitis tedavisindeki klinik önemini güçlendirmek için, daha uzun süre ilaç kullanımı ve daha fazla sayıda denekle, NSAİ tenoxicam'ın etkinliğini araştırarak çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

## ÖZET

Araştırmada, periodontitis'li hastalarda başlangıç tedavisini takiben NSAİ uygulamasının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırma 9'u tenoxicam (test grubu) 7'si plasebo (kontrol grubu) ilaç kullanan toplam 16 hastanın 32 dişi üzerinde yürütüldü. Çalışma alanlarında KZİ, Pİ, SCD, mobilite (PTD) ve AK gibi klinik parametreler kaydedildi. Ayrıca standart kesilmiş filtre kağıtları yardımıyla toplanan dişeti cep sıvısı (DCS)'nda LDH ve  $\beta$ G total enzim aktivitesi (U/30sn) incelendi. Klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler başlangıcı takiben, tedavi sonrası 14. ( $\beta$ G hariç) ve 30. günlerde tekrarlandı. Klinik parametreler açısından tedavi sonrası 30. günde deney grubundaki düzelmenin anlamlı şekilde daha belirgin olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). DCS- $\beta$ G total enzim aktivitesinin tedavi sonrası 30. günde kontrol grubuna kıyasla deney grubunda düşük olduğu ( $p<0.05$ ), LDH düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Bu araştırmada periodontitisli hastalarda 30 gün süreyle NSAİ tenoxicam uygulamasının klinik parametreler ve DCS- $\beta$ G total enzim aktivitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu ve konvansiyonel periodontal tedaviye NSAİ'ların ek yarar sağlayabileceği yolunda deliller elde edildi.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUG (tenoxicam) ON CREVICULAR FLUID $\beta$ -GLUCURONIDASE AND LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN PERIODONTITIS PATIENTS

The aim of the present study was to evaluate the effect of non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) administration on the clinical and biochemical parameters of periodontitis patients following initial periodontal treatment. A total of 32 teeth of 16 subjects, 9 medicated with tenoxicam (test group) and 7 with placebo (control group), were selected for the study. Periodontal status of selected sites was clinically evaluated by probing depth (PD), probing attachment level (PAL), plaque index (PI), bleeding time index (BTI) and mobility (Periotest value, PTV). Furthermore, lactate dehydrogenase (LDH) and  $\beta$ -glucuronidase ( $\beta$ G) total enzyme activities (U/30sn) in gingival crevicular fluid (GCF) collected with standart precut off filter paper strips were determined. Clinical evaluation and enzyme analysis of GCF were repeated at 14 and 30 days. At the end of the study, there were statistically significant improvements for the clinical parameters of test group ( $p < 0.05$ ). GCF- $\beta$ G total enzyme activity was significantly lower than control group ( $p < 0.05$ ), but there was no difference for LDH ( $p > 0.05$ ). Data obtained from this study showed that NSAID tenoxicam administration for 30 days improved both the clinical parameters and GCF- $\beta$ G total enzyme activity of periodontitis patients, and suggested that adjunctive use of NSAID (tenoxicam) to conventional periodontal therapy may be beneficial.

## LİTERATÜR

1. Abramson MM, Wolff LF, Offenbacher S, Aeppli DM, Hardie ND, Friedman HM (1992): Flurbiprofen effect on gingival crevicular fluid prostaglandin and thromboxane levels in humans. *J.Periodont.Res.*, 27:539-543.
2. Adonogianaki E, Mooney J and Kinane DF (1992): The ability of gingival crevicular fluid acute phase proteins to distinguish healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J.Clin.Periodontol.*, 19: 98-102.
3. Aeppli DM, Boen JR, Bandt CL (1985): Measuring and interpreting increases in probing depth and attachment loss. *J.Periodontol.*, 56:262-264.
4. Akalın FA, Şengün D, Eratalay K, Renda N and Çağlayan G (1993): Hydroxyproline and total protein levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with juvenile, rapidly progressive, and adult periodontitis. *J.Periodontol.*, 64:323-329.
5. Alaluusua S, Asikainen S, Lai CH (1991): Intrafamilial transmission of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J.Periodontol.*, 62:207-210.
6. Ataoğlu T, Duran İ, Alptekin N (1994): Basınca hassas sond kullanımının ataçman düzeyi ölçümlerinin tekrarlanabilirliğine etkisi. *S.Ü.Dişhek.Fak.Derg.*, 2:86-89.
7. Baderstein A, Nilveus R, Egelberg J (1984): Reproducibility of probing attachment level measurements. *J.Clin.Periodontol.*, 11:475-485.

8. Binder TA, Goodson JM and Socransky SS (1987): Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatase. *J.Periodont.Res.*, 22: 14-19.
9. Bowers JE, Hawley CE and Romberg E (1991): A clinical test for proteolytic enzymes in gingival crevicular fluid: Comparison with periodontal probing depth and bleeding upon probing. *Int. J.Periodontics Restorative Dent.*, 11:410-422.
10. Bowers MR, Fisher LW, Termine JD and Somerman MJ (1989): Connective tissue-associated proteins in crevicular fluid: Potential markers for periodontal diseases. *J.Periodontol.*, 60: 448-451.
11. Carranza FA (1990): *Glickman's Clinical Periodontology*, 7<sup>th</sup> Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia.
12. Caughey D (1989): A study of the safety of tenoxicam in general practice. *NZ.Med J.*, 102:582-583.
13. Chambers DA, Imrey PB, Cohen RL, Crawford JM, Alves MEAF and McSwiggin TA (1991): A longitudinal study of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J.Periodont.Res.*, 26: 65-74.
14. Chaves ES, Wood RC, Jones AA, Newbold DA, Manwell MA and Kornmann KS (1993): Relationship of "bleeding on probing" and "gingival index bleeding" as clinical parameters of gingival inflammation. *J.Clin.Periodontol.*, 20: 139-143.
15. Claffey Y, Nylund K, Garrett S and Egelberg J (1990): Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3<sup>1/2</sup> years of observation following initial periodontal therapy. *J.Clin.Periodontol.*, 17: 108-114.
16. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK and Johnson NW (1988): The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J.Clin.Periodontol.*, 15: 628-632.

17. Day RO (1988): Mode of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med.J.Aust.*, 148:195-201.
18. DiPalma JR (1989): Basic pharmacology in medicine. 2<sup>nd</sup> Ed., McGraw-Hill book company. New York.
19. Egelberg J and Anström R (1973): Comparison between orifice and intracrevicular methods of sampling gingival fluid. *J.Periodont.Res.*, 8:384-388.
20. Ferris G, Grow TE, Low SB and Ferris RT (1987): Measurement of gingival crevicular fluid conductivity in-vivo. *J.Periodontol.*, 58:46-50.
21. Fine DH (1992): Incorporating new technologies in periodontal diagnosis into training programs and patient care: A critical assessment and plan for the future. *J.Periodontol.*, 63: 383-393.
22. Fine DH and Mandel ID (1986): Indicators of periodontal disease activity: An evaluation. *J.Clin.Periodontol.*, 13: 533-546.
23. Gallardo F and Rossi E (1990): Analgesic efficacy of flurbiprofen as compared to acetaminophen and placebo after periodontal surgery. *J.Periodontol.*, 61:224-227.
24. Gallardo F and Rossi E (1992): Effect of sodium meclufenamate postoperative pain following periodontal surgery. *J.Periodontol.*, 63:166-168.
25. Genco RJ, Goldman HM, Cohen WD (1990): Contemporary Periodontics. 1<sup>st</sup> Ed., C.V. Mosby Co., Philadelphia.
26. Graham GG (1987): Pharmacokinetics and metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med.J.Aust.*, 147:597-602.
27. Grant DA, Stern IB and Listgarten MA (1988): Periodontics., 6<sup>th</sup> Ed., The C.V. Mosby Company, St. Louis.



28. Greenstein G, Caton J and Polson AM (1981): Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J.Periodontol.*, 52:420-425.

29. Hancock EB (1981): Determination of periodontal disease activity. *J.Periodontol.*, 52: 492-499.

30. Harper DS, Lamster IB Celenti RS (1989): Relationship of subgingival plaque flora to lysosomal and cytoplasmic enzyme activity in gingival crevicular fluid. *J.Clin.Periodontol.*, 16:164-169.

31. Heasman PA and Seymour RA (1990): An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. *J.Clin.Periodontol.*, 17:654-658.

32. Howell TH (1993): Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J.Periodontol.*, 64: 828-833.

33. Howell TH, Fiorellini J, Weber HB, Williams RC (1991): Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs. *J.Periodont.Res.*, 26:180-183.

34. Howell TH, Jeffcoat MK, Goldhaber P, Reddy MS, Kaplan ML, Johnson HG, Hall CM, Williams RC (1991): Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. *J.Periodont.Res.*, 26:498-501.

35. İlaç ve tedavi dergisi (1992): Bir ilaç değerlendirilmesi: Tenoksikam. *İlaç ve Tedavi Dergisi.*, 5:567-574.

36. Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, English R, Goldhaber P (1988): Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J.Periodont.Res.*, 23:381-385.

37. Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Cogen R, Williams RC, Basch C (1991): Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J.Periodont.Res.*, 26:415-421.

38. Johnson RH, Armitage GC, Francisco C, Page RC (1990): Assessment of the efficacy of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, naprosyn, in treatment of gingivitis. *J.Periodont.Res.*, 25:230-235.

39. Kaplan HB, Edelson HS, Korchak HM, Given WP, Abramson S and Weissmann G (1984): Effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochemical Pharmacology.*, 33:371-378.

40. Kayaalp SO (1992): Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 6.baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. İtd.Şti. Ankara, 2035-2053.

41. Kryshtalskyj E, Sodek J and Ferrier JM (1986): Correlation of collagenolytic enzymes and inhibitors in gingival crevicular fluid with clinical and microscopic changes in experimental periodontitis in the dog. *Arch. Oral Biol.*, 31:21-31.

42. Lamster IB, Mandella RD and Gordon JM (1985): Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid collected with filter paper strips: Analysis in subjects with non-inflamed and mildly inflamed gingiva. *J.Clin.Periodontol.*, 12: 153-161.

43. Lamster IB, Oshrain RL and Gordon JM (1986): Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: Considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular fluid. *J.Clin.Periodontol.*, 13:799-804.

44. Lamster IB, Wallenstein S, Sengupta S and Duffy T (1990): Within-mouth correlations for indicators of the host response in gingival crevicular fluid. *Archs. Oral Biol.*, 35:779-783.

45. Lamster IB, Hartley LJ, Oshrain RL and Gordon JM (1995): Evaluation and modification of spectrophotometric procedures for analysis of lactate dehydrogenase,  $\beta$ -glucuronidase and arylsulphatase in gingival crevicular fluid collected with filter-paper strips. *Archs. Oral Biol.*, 30:235-242.
46. Lamster IB, Pullman JR, Celenti RS, Grbic JT (1996): The effect of tetracycline fiber therapy on  $\beta$ -glucuronidase and interleukin-1 $\beta$  in crevicular fluid. *J.Clin.Periodontol.*, 23:816-822.
47. Lamster IB, Vogel RI, Hartley LJ, DeGeorge CA and Gordon JM (1985): Lactate dehydrogenase,  $\beta$ -glucuronidase and arylsulfatase activity in gingival crevicular fluid associated with experimental gingivitis in man. *J.Periodontol.*, 56:139-147.
48. Lamster IB, Harper DS, Goldstein S, Celenti RS and Oshrain RL (1989): The effect of sequential sampling on crevicular fluid volume and enzyme activity. *J.Clin.Periodontol.*, 16: 252-258.
49. Lamster IB, Oshrain RL, Celenti RS, Levine K and Fine JB (1991): Correlation analysis for clinical and gingival crevicular fluid parameters at anatomically related gingival sites. *J.Clin.Periodontol.*, 18:272-277.
50. Lamster IB, Oshrain RL, Harper DS, Celenti RS, Hovliaras CA and Gordon JM (1988): Enzyme activity in crevicular fluid for detection and prediction of clinical attachment loss in patients with chronic adult periodontitis. Six month results. *J.Clin.Periodontol.*, 59:516-523.
51. Lamster IB, Holmes LG, Gross KBW, Oshrain RL, Cohen DW, Rose RF, Peters LM and Pope MR (1994): The relationship of  $\beta$ -glucuronidase activity in crevicular fluid to clinical parameters of periodontal diseases. *J.Clin.Periodontol.*, 21:118-127.

52. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA and Siegrist BE (1986): Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J.Clin.Periodontol.*, 13:590-596.
53. Lindhe J and Nyman S (1989): "Textbook of clinical periodontology", Lindhe, J., 2<sup>nd</sup> Ed., Munksgaard, Copenhagen.
54. Miller DR, Lamster IB, Chasens AI (1984): Role of the polymorphonuclear leukocyte in periodontal health and disease. *J.Clin.Periodontol.*, 11:1-15.
55. Minta JO and Williams D (1985): Some nonsteroidal anti-inflammatory drug inhibit the generation of superoxide anions by activated polymorphs by blocking ligant-receptor interactions. *J.Rheumatol.*, 12:751-757.
56. Miyauchi M, Ijuhin N, Nikai H, Takata T, Ito H, Ogawa I (1992): Effect of exogenously applied prostaglandin E<sub>2</sub> on alveolar bone loss-histometric analysis. *J.Periodontol.*, 63:405-411.
57. Mombelli A, McNabb H, Lang NP (1991): Black-pigmenting gram-negative bacteria in periodontal disease. I.Topographic distribution in the human dentition. *J.Periodont.Res.*, 26:301-307.
58. Moore LVH, Moore WEC, Riley C, Brooks CN, Burmeister JA and Simibert RM (1993): Periodontal microflora of HIV positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. *J.Periodontol.*, 64:48-56.
59. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG (1993): Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J.Periodontol.*, 64:432-444.
60. Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, Smith MA, Hall CM, Johnson HG, Goldhaber P (1992): Effect of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J.Periodont.Res.*, 27:207- 213.

61. Offenbacher S, Braswell LD, Loos AS, Johnson HG, Hall CM, McClure H, Orkin JL, Strobert EA, Green MD, Odle BM (1987): Effect of flurbiprofen on the progression of periodontitis in macaca mulatta. *J.Periodont.Res.*,22:473-481.
62. Oliver RC, Tervonen T, Flynn DG and Keenan KM (1993): Enzyme activity in crevicular fluid in relation to metabolic control of diabetes and other periodontal risk factors. *J.Periodontol.*, 64:358-362.
63. Page RC (1991): The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J.Periodont.Res.*, 26:230-242.
64. Page RC (1992): Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J.Periodontol.*, 63:356-366.
65. Polson AM and Goodson JM (1985): Periodontal diagnosis. Current status and future needs.*J.Periodontol.*, 56:25-34.
66. Reinhardt RA, McDonald TL, Bolton RW, DuBois LM and Kaldahl WB (1989): IgG subclasses in gingival crevicular fluid from active versus stable periodontal sites. *J.Periodontol.*, 1:44-50.
67. Renvert S, Wikström M, Helmersson M, Dahlen G and Claffey N (1992): Comparative study of subgingival microbiological sampling techniques. *J.Periodontol.*, 63:797-801.
68. Schenkein HA, Burmeister JA, Koertge TE, Brooks CN, Best AM, Moore LVH, Moore WEC (1993): The influence of race and gender on periodontal microflora. *J.Periodontol.*, 64:292-296.
69. Schluger S, Yuodalis R, Page RC and Johnson RH (1990): *Periodontal Diseases*. 2<sup>nd</sup> Ed., Lea and Febiger., Philadelphia.

70. Schulte W, Lukas D and Ernst E (1990): Periotest values and tooth mobility in periodontal disease: A comparative study. *Quintessence Int.*, 21:289-293.
71. Seymour RA and Heasman PA (1988): Drugs and periodontium *J.Clin.Periodontol.*, 15:1-16.
72. Singh S, Golub LM, Iacono VJ, Ramamurty NS and Kaclick R (1984): In vivo crevicular leucocyte response in human to a chemotactic challenge. *J.Periodontol.*, 55:1-8.
73. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP (1989): Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent.Oral Epidemiol.* 17:234-236.
74. Smith QT and Geegan SJ (1991): Repeated measurement of crevicular fluid parameters at different sites. *J.Clin.Periodontol.*, 18:171-176.
75. Socransky SS, Haffajee AD (1992): The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J.Periodontol.*, 63:322-331.
76. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM and Lindhe J (1984): New concepts of destructive periodontal disease. *J.Clin.Periodontol.*, 11:21-32.
77. Sümbüloğlu K (1978): Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matış yayınları, Ankara.
78. Svanberg GK (1987a): Hydroxyproline determination in serum and gingival crevicular fluid. *J.Periodont.Res.*, 22:133-138.
79. Svanberg GK (1987b): Hydroxyproline titers in gingival crevicular fluid. *J.Periodont.Res.*, 22:212-214.

80. Thurre C, Robert M, Cimasoni G and Baehni P (1984): Gingival sulcular leukocytes in periodontitis and in experimental gingivitis in humans. *J.Periodont.Res.*, 19:457-468.
81. Trombelli L, Schincaglia GP, Zangari F, Scapoli C and Calura G (1996): Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on post-operative pain following periodontal surgery. *J.Clin.Periodontol.*, 23:128-132.
82. Tunalı B (1994): *Periodontoloji ve oral implantoloji'de klinik parametreler ve indeksler*. As matbaacılık ve tic A.Ş., İstanbul.
83. Villela B, Cogen BB, Bartolucci AA and Birkedal-Hansen H (1987): Collagenolytic activity in crevicular fluid from patients with chronic adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and gingivitis, and from healthy control subjects. *J.Periodont.Res.*, 22: 381-389.
84. Vogel RI, Schneider L, Goteiner D (1986): The effects of a topically-active non-steroidal anti-inflammatory drug on ligature-induced periodontal disease in the squirrel monkey. *J.Clin.Periodontol.*, 13:139-144.
85. Vogel RI, Copper SA, Schneider LG, Goteiner D (1984): The effects of topical steroidal and sistemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J.Periodontol.*, 55:247-251.
86. Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BJ, Corbett M (1981): The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J.Periodont.Res.*, 16:100-108.
87. Weinstein M, Liao YH, Slomiany A, Slomiany BL (1992): Glycosaminoglycan patterns in gingival proteoglycans of rat with age. *Archs. Oral Biol.*, 37:323-330.

88. Williams RC, Jeffcoat MK, Kaplan ML, Goldhaber P, Johnson HG, Wechter WJ (1984): Flurbiprofen: A potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Science*, 227:640-642.

89. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Reddy MS, Johnson HG, Hall CM, Goldhaber P (1988): Ibuprofen: An inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J.Periodont.Res.*, 23:225-229.

90. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, Reddy MS, Goldhaber P (1989): Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J.Periodontol.*, 60:485-490.





## ÖZGEÇMİŞ

1970 Gaziantep doğumluyum. Gaziantep Akyol İlkokulu'nu 1980'de, Gaziantep Yüzüncüyıl Ortaokulu'nu 1983'de ve Gaziantep Lisesi'ni 1986'da bitirdim. 1986 yılında girdiğim D.Ü. Dişhekimliği Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldum. 1991 yılında S.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim. Evliyim.

## TEŞEKKÜR

Çalışma süresince, dişeti cep sıvısı BG ve LDH enzim aktivitelerinin analitik değerlendirilmesinde katkılarından dolayı, S.Ü. Veteriner Fakóltesi Biyokimya Anabilim dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Behiç SERPEK, Araştırma Görevlisi Dr. Firuze KURTOĐLU'na ve çalışmaya maddi katkılarından dolayı Roche Müstahzarları San.A.ř.'ne teşekkür ederim.