

T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL PERİODONTİTİS RAT MODELİNDE  
BOSWELLİC ASİT VE CHEBULAGİC ASİT'İN ETKİLERİ**

**Dt. Duygu DURMUŞ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

**Yrd. Doç. Dr. Çiğdem COŞKUN TÜRER**

ZONGULDAK

2018

T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL PERİODONTİTİS RAT MODELİNDE BOSWELLİC  
ASİT VE CHEBULAGİC ASİT'İN ETKİLERİ**

**Dt. Duygu DURMUŞ**

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

**Yrd. Doç. Dr. Çiğdem COŞKUN TÜZER**

Bu tez çalışması Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Proje kodu: 2016-62550515-02

ZONGULDAK

2018



**KABUL ve ONAY:**

**'DENEYSEL PERİODONTİTİS RAT MODELİNDE BOSWELLIC ASİT VE CHEBULAGIC ASİT'İN ETKİLERİ'** başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Periodontoloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

16.03.2018

Başkan: Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ

Üye: Doç. Dr. M. İnanç CENGİZ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Çiğdem COŞKUN TÜRER

**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

TARİH: 16.03.2018

Prof. Dr. Emre BODRUMLU

DEKAN ✓

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında hoşgörü ve sabır ile bana yol gösteren yardımını, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen her konuda desteğini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Coşkun Türer'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve her konuda bana yardımcı olan saygıdeğer hocalarım Sayın Doç. Dr. M.İnanç Cengiz'e ve Sayın Doç. Dr.Umut Ballı'ya,

Bu günlere gelmemde deneyim ve birikimleri ile bana yol gösteren, klinik ve akademik tecrübelerini benden esirgemeyen Yetişmemde emeği geçen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Akif Türer'e,

Tez çalışmamda biyokimyasal analizlerini yapan Sayın Doç. Dr. Berrak Güven'e,

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, yardımını ve desteğini veren değerli meslektaşım sevgili arkadaşım Uzm. Dt. Gör.Zehra Gülsoy'a

Uzmanlık eğitimim boyunca hayatıma renk katan, moral ve motivasyon kaynağım, her zaman yanımda olacağına bildiğim can dostum sevgili meslektaşım Uzm. Dt. İrem Çetinkaya'ya

Uzmanlık Eğitimim sırasında beni manen destekleyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan sevgili arkadaşım Araş. Gör. Birsen Korkmaz'a

Birlikte çalıştığım Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı yardımcı personellerine,

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Yaşamım boyunca sevgileri ile yanımda olan maddi ve manevi bana her türlü desteğini veren canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Duygu Durmuş, Deneysel Periodontitis Rat Modelinde Boswellic Asit ve Chebulagic Asit'in Etkileri. Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018.**

Bu çalışmanın amacı sistemik olarak uygulanan boswellik asit ve chebulagic asidin periodontal hastalık tedavisinde oksidatif stres ve antioksidan durumu ve periodonsiyum üzerine etkilerinin doksisisiklin ve salinle karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

Çalışmamızda 49 adet erkek Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanların 1. molar dişlerine ipek ligatür yerleştirilerek deneysel periodontitis oluşturuldu. Ligatür çıkarılmasını takiben gruplara sistemik olarak chebulagic asit, boswellik asit, doksisisiklin ve salin uygulandı. Deney periyodu sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda serum örneklerinde total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) incelendi. Alveoler kemik seviyesindeki kayıp (AKS), ataçman kaybı (AK) ve alveoler kemik alanı (AKA) histomorfolojik yöntemle değerlendirildi.

Ligatürlenmiş salin grubunda, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha fazla kemik kaybı görüldü ( $p < 0.05$ ). Boswellik asit ve chebulagic asit uygulanan grupların AKS ve AK değerleri salin grubuna göre daha düşük, AKA değeri ise daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu deney gruplarının AKA, AK ve AKS değerleri için doksisisiklin ile arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p < 0.05$ ). Doksisisiklin grubu, chebulagic asit ve salin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük TOS seviyeleri ortaya koydu ( $p < 0.05$ ). Diğer TAS, TOS ve OSI seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p < 0.05$ ).

Çalışmanın sınırları dâhilinde, periodontal hastalıkta boswellik asit, chebulagic asit ve doksisisiklinin sistemik uygulanması ile periodonsiyum üzerinde olumlu etkiler gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Boswellic asit, Chebulagic asit, Deneysel periodontitis

## ABSTRACT

**Duygu Durmuş, Effects of Boswellic acid and Chebulagic acid on Experimental Periodontitis Model in Rats. Bülent Ecevit University, Faculty Of Dentistry, Department Of Periodontology, Master's Thesis, Zonguldak, 2018.**

The aim of this study is to investigate the effects of systemically applied boswellic acid and chebulagic acid on serum oxidative status and alveolar bone loss in periodontal disease treatment compared with doxycycline and saline.

In our study, 49 male Wistar rats were used. Experimental periodontitis was created by placing a silk ligature around first molars molar teeth of the rats. Following removal of the ligatures in groups, boswellic acid, chebulagic acid, doxycycline and saline were administered systemically. Total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), oxidative stress index (OSI) values were determined in the serum samples of the sacrificed rats at the end of experiment period. The alveolar bone loss (ABL), attachment loss (AL) and alveolar bone area (ABA) were investigated by histomorphometric evaluation.

AKS and AK values of boswelling acid and chebulagic acid groups were lower and AKA values were higher than saline group ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between doxycycline and experimental groups for AKA, AK and AKS values ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in TAS, TOS and OSI levels ( $p < 0.05$ ).

The systemic administration of doxycycline and myricetin in periodontal disease, within the limits of the study, showed positive effects on periodontium.

**Keywords:** Boswellic acid, Chebulagic acid, Experimental periodontitis

# İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
KABUL VE ONAY.....	ii
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PERİODONTAL HASTALIK.....	3
2.1.1. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.1.2.KRONİK PERİODONTİTİS.....	5
2.1.3. PERİODONTAL HASTALIKLARIN PATOGENEZİ.....	6
2.1.4. PERİODONTİTİSE YATKINLIK.....	12
2.1.5. PERİODONTAL DOKULARIN YIKIMI.....	12
2.2. PERİODONTAL HASTALIK VE OSTEOİMMUNOLOJİ.....	14
2.3.SERBEST RADİKALLER.....	16
2.3.1. SERBEST RADİKALLERİN OLUŞMA YÖNTEMLERİ.....	16
2.3.2. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ.....	17
2.3.3. SERBEST RADİKALLER VE HÜCRESEL HASAR.....	20
2.3.3.1. LİPİT PEROKSİDASYONU.....	20
2.3.3.2. DİSÜLFİD BAĞLARININ OLUŞUMU.....	21
2.3.3.3. DNA HASARI.....	22
2.3.3.4. KARBONHİDRAT HASARI.....	22
2.4. OKSİDATİF STRES.....	22
2.5. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN HEMOSTAZİSİ.....	24
2.6. PERİODONTAL HASTALIKLARDA REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ.....	26
2.6.1. PERİODONTAL DOKULARDA REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ.....	26
2.6.2. PERİODONTAL PATOGENEZDE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN FONKSİYONU.....	28
2.7. NÖTROFİLLER VE REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN ÜRETİMİ.....	29
2.8. KONAK MODÜLASYONU.....	31
2.8.1. SUB-ANTİMİKROBİYAL DOZ DOKSİSİKLİN.....	32
2.9. BOSWELLİK ASİT VE CHEBULAGİC ASİT.....	33
2.9.1. BOSWELLİK ASİT.....	33
2.9.1.1. BOSWELLİK ASİDİN BİYOLOJİK ETKİLERİ.....	34
2.9.1.2. BOSWELLİK ASİDİN SERBEST OKSİJEN ÜRÜNLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ.....	36
2.9.1.3. BOSWELLİK ASİDİN ANTİ-İNFLAMATUVAR ETKİSİ.....	37
2.9.2. CHEBULAGİC ASİT.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.DENEY PROTOKOLÜ.....	40
3.2.DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULMASI.....	40
3.3. DENEY GRUPLARI.....	41
3.4. İLAÇ UYGULANMASI.....	42



3.5. HİSTOLOJİK DOKU TAKİBİ VE KESİTLERİN ALINMASI.....	43
3.5.1. STEREOLOJİK DEĞERLENDİRME .....	44
3.5.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	44
3.5.2.1. TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) ANALİZİ.....	45
3.5.2.2. TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) ANALİZİ.....	46
3.5.2.3. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ).....	47
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. BİYOKİMYASAL SONUÇLAR.....	48
4.1.1. SERUM TAS SONUÇLARI.....	48
4.1.2. SERUM TOS SONUÇLARI.....	49
4.1.3. OSİ SONUÇLARI .....	49
4.2. HİSTOMORFOMETRİK SONUÇLAR.....	50
4.2.1. ATAŞMAN SEVİYESİ (AS) SONUÇLARI.....	50
4.2.2. ALVEOLER KEMİK SEVİYESİ SONUÇLARI.....	50
4.2.3. ALVEOLER KEMİK ALANI SONUÇLARI.....	50
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. EKLER.....	89
EK:1 ETİK KURUL ONAYI.....	89
ÖZGEÇMİŞ.....	90

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PMNL: Polimorfonükleer lökositler  
ROT: Reaktif Oksijen Türleri  
TOS: Total oksidan seviye  
TAS: Total antioksidan seviye  
OSI: Oksidatif stres indeksi  
MMP: Matriks metalloproteinaz  
NAD(P)H: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat  
SOD: Süperoksit dismutaz  
GPx: Glutatyon peroksidaz  
CAT: Katalaz  
O<sub>2</sub>: Oksijen  
O<sub>2</sub>•- : Süperoksit radikali  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit  
OH•: Hidroksil radikali  
LPS: Lipopolisakkarit  
IL-1 $\beta$ : interlökin-1 $\beta$   
TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozu faktörü-  $\alpha$   
Fe<sup>3+</sup> : Ferröz Demir  
Fe<sup>2+</sup> : Ferrik Demir  
NF- $\kappa$ B: Nükleer faktör kappa- $\beta$   
RANKL: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand  
NET: Nötrofil Ekstraselüler Tuzak  
MPO: Myeloperoksidaz  
DOS: Dişeti oluşu sıvısı  
COX: Siklooksijenaz  
LOX: Lipooksijenaz  
CHE: Chebulagic asit  
BA: Bosweillik asit  
SDD: Subantimikrobiyal doz doksisiklin  
DOK: Doksisiklin  
AKA: Alveoler kemik alanı  
AKS: Alveoler kemik seviyesi  
AS: Ataçman seviyesi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2-1: Periodontal Hastlıkların Patogenezi.....	7
Şekil 2-2: Başlangıç Lezyon.....	11
Şekil 2-3: Erken Lezyon.....	11
Şekil 2-4: İlerlemiş Lezyon.....	11
Şekil 2-5: Yerleşik Kronik Gingivitis Lezyonu.....	11
Şekil 2-6: ROT İle Antioksidan (AO) Türleri Arasındaki Aktivite Dengesindeki Küçük ve Büyük Değişimlerin Biyolojik Etkileri .....	23
Şekil 2-7: Oksidatif Stresin, Antioksidan Sistemi ile Serbest Radikaller Arasında Dengenin Bozulması Sonucu Oluşturabileceği Durumlar .....	24
Şekil 2-8: ROT'un Hücre İçi Kaynakları.....	25
Şekil 2-9: Fenton Ve Haber-Weiss Reaksiyonu.....	26
Şekil 2-10: Haber-Weiss Ve Fenton Reaksiyonlarının Ortaklaşa Çalışması.....	26
Şekil 2-11: Nötrofillerin NET Mekanizması.....	30
Şekil 2-12: Potansiyel Yardımcı Terapötik Yaklaşımlar .....	31
Şekil 2-13: Periodontal Dokularda Yıkıcı Olayların SDD Tarafından Düzenlenmesi.....	32
Şekil 2-14: Dört Pentasiklik Triterpenik Asidin (BA) Moleküler Yapısı.....	33
Şekil 2-15: CHE'nin Moleküler Yapısı Ve Olası Etkileri.....	38
Şekil 3-1: Ligatür Uygulanması.....	41
Şekil 3-2: Hassas Tartı.....	42
Şekil 3-3: İntrakardiyak Kan Alınması.....	43
Şekil 3-4: A'da AKA Ve B'de AS, AKS Ölçümleri.....	44
Şekil 4-1: Sağlıklı ve Periodontitisli Periodonsiyumun Klinik Ve Radyografik Görüntüsü.....	48

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

Tablo 2-1: Reaktif oksijen türleri sembol ve oluşumları.....	18
Tablo 4-1: Çalışma gruplarının biyokimyasal verileri.....	49
Tablo 4-2: Çalışma gruplarının histomorfometrik verileri... ..	51



## GİRİŞ

Periodontal hastalık, dişleri destekleyen dokuların kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1) ve patojenik bakteriler ile konak immüno-inflamatuvar yanıt arasındaki karmaşık ilişkiden kaynaklanmaktadır (2). Birincil etiyolojik ajan, subgingival biyofilm içerisindeki spesifik, ağırlıklı olarak gram-negatif anaerobik veya fakültatif bakterilerdir fakat; periodontal doku tahribinin büyük bir çoğunluğuna, bu mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı oluşan konak cevabının neden olduğu düşünülmektedir (2, 3). Periodontitis, gingival inflamasyon, periodontal cep formasyonu, alveoler kemik kaybı ve klinik ataçman kaybı ile karakterizedir (4, 5).

Sağlıklı durumda, reaktif oksijen türleri (ROT) ve antioksidanlar arasında bir denge vardır (6). Dengenin ROT üretiminin lehine bozulması, patolojik koşullar altında oksidatif strese neden olur (7). Aşırı ROT üretimi, ateroskleroz, diabetes mellitus ve periodontal hastalıklar gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde ilişkilendirilmiştir (6, 7). Son birkaç yıldır, periodontitis patogenezinde oksidatif stresin de yer aldığı güçlü kanıtlar ortaya çıkmıştır (8, 9).

Tetrasiklinler, çok önemli periodontopatojen mikroorganizmaları baskılaması (10, 11) ve dişeti cep sıvısında serumdan daha yüksek seviyede bulunması (12, 13) nedeniyle, günümüzde periodontal hastalıkların tedavisinde en çok kullanılan antibiyotiklerdir. Matriks metalloproteinazları (MMP) ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (11). Doksisisiklin, antimikrobiyal tetrasiklinlerden en etkili MMP inhibitörüdür (14).

*Salai guggal* olarak da bilinen *Boswellia serrata* bitkisinden elde edilen boswellic asit (BA), kanser, analjezi, astım, inflamasyon, artritis, kronik ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve hiperlipidemi gibi çeşitli hastalıkların ve durumların tedavisinde kullanılmaktadır (15-19). 5-Lipooksijenaz yolunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engellemektedir. Diğer anti-inflamatuvar ilaçlara göre daha az yan etkisi ve toksisitesi vardır.

Chebulagic asit, *Terminalia chebula* bitkisinden elde edilmiştir. Kayda değer bir antibakteriyel (20, 21) ve antioksidan (22) etkisi vardır. Ayrıca hepatoprotektif (23), kardiyoprotektif (24, 25) antimutajenik/antikarsinogenik (22, 26) ve immün modölatör (27) etkileri için de tedavi ajanı olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar vardır. Chebulagic asit, kollojenaz ve hyaluronidaz inhibitörüdür. Ayrıca hem invivo hem de invitro yapılan çalışmalarda sitotoksik ve genotoksik etkileri olmadığı gösterilmiştir. Anti-inflamatuvar etkisini, hem 5-siklooksijenaz hem de siklooksijenaz yolunu inhibe ederek gösterir (28).

Çalışmamızda bu bitkisel ekstratların, periodontitisli sıçanlara enjeksiyonu sonucu, antioksidatif etkisi değerlendirilip, dişleri destekleyen sert ve yumuşak dokulara etkisi incelenecektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Periodontal Hastalık**

Periodonsiyum dişi çevreleyen ve destekleyen dokuları ifade eden bir terimdir. Dişleri çevreleyen ve destekleyen dişeti, alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentten oluşmaktadır. (29-32).

Periodontal hastalık, patojenik mikroorganizmalar ve konak immün cevabı arasındaki kompleks ilişkinin bir sonucu olarak; dişin destek dokularının zarar görmesiyle veya bu dokuların kaybedilmesiyle sonuçlanan bir hastalıktır. Ayrıca periodontal hastalık, periodontal dokuların yıkımı sonucu diş kaybına neden olan inflamatuvar bir olayı tanımlamak için kullanılır (33). Dental biyofilmdeki patojen mikroorganizmalar hastalığı başlatan etken olsa da, bu mikroorganizmalara karşı oluşan konak kaynaklı immün yanıt, hastalığın ilerlemesi ve şiddetinde önemli rol oynar. Etiyolojisini lokal etkenler, konak cevabı, çevresel faktörler, genetik yatkınlıklar ve alınan medikal tedavilerin neden olduğu multifaktöriyel etkenler oluşturur (34).

#### **2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması**

Hastalıkların patolojilerinin ve etiyojilerinin bilimsel olarak incelenmesi ve tedavi edilebilmesi için sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur. Literatürde periodontal hastalıkların sınıflandırılmasına yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan sınıflandırmaların eksikliklerinden dolayı, geçmişten günümüze periodontal hastalık sınıflama kriterlerinde değişiklikler olmuştur ve olmaya devam edecektir. Günümüzde uluslararası düzeyde kabul gören sınıflandırma, 1999 yılında “The International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions” Armitage tarafından yayınlanmıştır (35).

Periodontal hastalık ve durumların sınıflandırılması:(35)

### 1-Gingival Hastalıklar

Plağa bağlı gingival hastalıklar

Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar

### 2-Kronik Periodontitis

Lokalize

Generalize

### 3-Agresif Periodontitis

Lokalize

Generalize

### 4-Sistemik Hastalıkların bir bulgusu olarak Periodontitisler

### 5-Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan ülseratif gingivitis

Nekrotizan ülseratif periodontitis

### 6-Periodonsiyumun Apseleri

Gingival apseler

Periodontal apseler

Perikoronar apseler

### 7-Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

Endodontik-periodontal lezyon

Periodontal-endodontik lezyon

Kombine lezyon

### 8-Gelişimsel veya Edinsel Deformiteler ve Durumlar



Plağa bağlı gingival hastalıkları veya periodontitisi predispoze eden, diş ile ilişkili lokalize faktörler

Dişler etrafındaki mukogingival deformiteler ve durumlar

Dişsiz kretlerdeki mukogingival deformiteler ve durumlar

Okluzal travma

### **2.1.2. Kronik periodontitis**

Kronik periodontitis, genellikle yavaş ilerleyen inflamatuvar bir hastalığın karakteristik özelliklerini sergiler ve periodontitisin en çok görülen formudur. Periodontitislerin başlamasında ve gelişmesinde rol oynayan periodontopatojenler ve bunların ürettiği toksinler, enzimler ve benzeri maddeler, konak kaynaklı enzimlerle birlikte doğal (non-spesifik) ve kazanılmış (spesifik) konak savunmasını aktive eder. Konak yanıtı, dişeti dokularını bir yandan lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak doku içerisinde patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlerken diğer yandan çevresindeki hücrelere ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek periodontal ligament, alveol kemiği ve sement dokusunun yıkımına neden olur (36). Hastalık yavaş ilerleyen karakter göstermesine rağmen sistemik ve çevresel faktörler (diabetes mellitus, sigara vs.) dental biyofilme karşı konak immün cevabını modifiye edebilir ve periodontal yıkımın daha hızlı ilerlemesine, daha yıkıcı olmasına neden olabilmektedir. Kronik periodontitis yetişkinlerde daha sık görülmesine rağmen çocuklar ve adolosanlarda plak ile kalkulusun uzun süreli diş ve diş eti üzerinde birikimine cevap olarak da oluşabilir.

Kronik periodontitis kemik kaybı, ilerleyici ataçman kaybı ve diş destek dokularının inflamasyonu ile sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır (37). Kronik periodontitisin klinik işaretleri ve semptomları; (1) gingival marjindeki renk, doku yapısı ve hacim değişiklikleri; (2) gingival cep bölgesinde sondlamada kanama; (3) sondalama ile yumuşak doku marjindeki direncin azalması (periodontal cep oluşumu ya da cep derinliğinin artması); (4) sondalanan ataçman seviyesinde kayıp olması; (5) gingival marjinde çekilme; (6) alveoler kemik kaybı (ya da anguler kemik kaybı); (7) diş köklerinin furkasyon

bölgesinin açığa çıkması; (8) diş mobilitesinin artması ve (9) dişlerde yer değiştirme ya da diş kaybıdır (38).

Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisin genellikle yavaş ilerlediği fakat bu süreç içinde hızlı ataçman ve kemik kaybına neden olan safhalarının olduğu görülmüştür. Ayrıca doku yıkımının, aynı dentisyonda her bölgeyi eşit etkilemediği, bazı bölgelerde peridontal doku yıkımı olurken; bazı bölgelerin ise klinik olarak sağlıklı olduğu, kemik ve ataçman kaybının olmadığı ortaya çıkmıştır (39, 40). Socransky ve arkadaşları, kronik periodontitisin şiddetlenen ve remisyona giren dönemlerinin olduğunu göstermiştir ve bunu, ilerleyici hastalıkların “burst hipotezi” olarak adlandırmıştır (41).

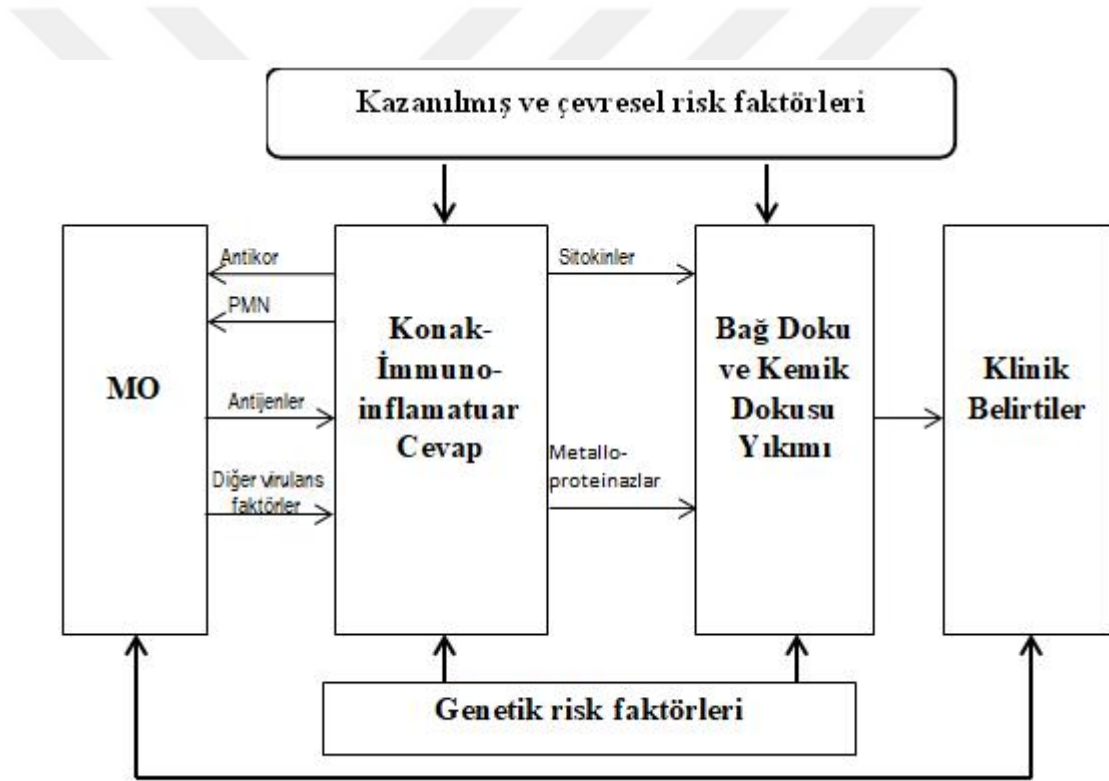
Kronik periodontitis etkilenen diş sayısına göre iki gruba ayrılmaktadır. Ataçman ve kemik kaybı toplam diş sayısının %30’undan az ise lokalize; %30 ve daha fazla ise generalize kronik periodontitis olarak adlandırılır. Bu iki grup ise klinik ataçman kaybı miktarına göre kendi içinde üç alt gruba ayrılır: 1-2 mm ataçman kaybı hafif; 3-4 mm ataçman kaybı orta; 5 ve daha fazla ataçman kaybı şiddetli olarak tanımlanır (42).

### **2.1.3. Periodontal hastalıkların patogenezi**

Sağlıklı durumda, dişler alveol kemiğine periodontal ligament aracılığı ile bağlıdır. Yüksek vaskülarizasyon gösteren, iyi innerve edilmiş, sementle alveoler kemik arasında uzanan yoğun kollajenden oluşan bu lifler, diş kökünün apikalindeki 1-2 mm lik bir bölge hariç mine sement birleşimine kadar paralel uzanır. Krestal kemik ve dişlerin servikal bölgesi, yoğun kollajen liflerle kemiğe bağlanan dişeti ile çevrilmiştir. Diş eti mine sement birleşimine, sonrasındaki sulkuler epitel ve devamında da dişetin vestibul yüzeyini örten oral epitelle devam edecek olan birleşim epiteli bandıyla tutunur.

Periodontitisin etyolojisinde en önemli etken mikrobiyal dental plaktır (MDP). MDP, birçok farklı türde mikroorganizmayı yapısında barındıran, konak ve mikroorganizmalar tarafından salgılanmakta olan polimerler tarafından oluşturulmuş

biyofilm tabakası olarak tanımlanır. MDP; virüs, protozea, mycoplazma türleri gibi mikroorganizmalardan oluşur. Yaklaşık 1 g MDP’de 700’den fazla farklı türde mikroorganizma bulunmaktadır (43). Mikroorganizmaların virülans faktörleri, bakterilerin birikimini, konak dokularına girişini, yayılmasını ve konak dokularında direkt ve indirekt hasar oluşturmasını sağlayarak hastalık oluşturma kapasitelerini belirler. Periodontal hastalık gelişimi, büyük ölçüde mikroorganizmaların virülans faktörlerine ve bunların cep içindeki yoğunluklarına bağlıdır (44). Biyofilm içinde yaşayan mikroorganizmaların birbirleriyle olan etkileşimleri sonucunda virülans özellikleri artmakta ve antimikrobiyal ajanlar, konak savunma yanıtına karşı direnç kazanabilmektedir (45). Mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması gingivitis ve periodontitise neden olmaktadır.



Şekil 2-1: Peridontal hastalıkların patogenezi (46)

Spesifik plak hipotezine göre bazı bakteri türleri hastalık yapma potansiyeline sahiptir ve bu özellikleri virülans potansiyelleri ile ilişkilidir. Diş yüzeylerinde normal olarak mikrobiyal toplulukların bulunduğu ve dahası bu toplulukların bazılarının sadece periodontal sağlıkla uyumlu iken aynı zamanda istenmeyen, zararlı mikroorganizmaların ekolojik nişde yerini alarak periodontal dokuların sağlık

statüsünün sürdürülmesine yardımcı olur. Diş yüzeyine komşu olan dişeti oluşunda periodontal sağlıkla uyumlu olarak görülen dominant olan gram pozitif fakültatif mikroorganizmalar ince bir tabaka olarak kolonize olmuştur (47-49).

MDP'nin oluşum süreci üç aşamada gerçekleşmektedir. Dişler fırçalandıktan kısa bir süre sonra diş eti oluşu sıvısı (DOS) ve tükürükten gelen glikoproteinler pelikül denilen bir yapı oluşturup ağız içindeki yumuşak ve sert dokuları kaplamaktadır. Diş yüzeyini kaplayan pelikül üzerine birkaç saat içinde birincil bakteri yığılımı başlar. *Actinomyces viscosus* ve *Streptococcus sanguis* gibi gram-pozitif fakültatif bakteriler yüzeylerindeki protein yapısındaki reseptörlerle (adhesin), peliküldaki proteinlere tutunur. MDP'de son aşamada, gram-negatif bakterilerin özgül kimyasal bağlarla plak yüzeyindeki gram-pozitif bakterilere bağlanması sonucunda ikincil bakteri yığılımı ve olgunlaşma görülür. Bu aşamada MDP'de erken dönemde *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella loesheii*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga ochracea*, geç dönemde *Porphyromonas gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi bakterilerin yığılımı gözlenir. Periodontal sağlıklı mikroflorada gram-pozitif aerob bakteriler baskın durumdayken, MDP olgunlaştıkça mikroflorada gram-negatif anaerob bakteriler üstünlük kazanır. Normal mikrobiota öncelikle *Streptococcus* ve *Actinomyces* türlerinden ve bunun yanı sıra bakteri içermeyen yüzeyleri kolayca kolonize eden diğer mikrobik türlerden oluşur. MDP'nin olgunlaşmasıyla dişetinde klinik inflamasyon belirtileri başlar ve gingivitis oluşur. Periodontitise eğilimli bireylerde; gingivitis başlangıcındaki sistemik bağışık yanıt, nötrofil ve antikor aktivasyonu yeterli koruma gösteremediğinde, bakteri ve bakteri ürünleri daha derin dokulara penetre olur ve subgingival plak oluşur. Periodontitiste görülen mikroflora, gram-negatif anaerobik basiller, koklar ve anaerobik spiroketlerden oluşur (50). Periodontal dokuların etrafını çevreleyen mikrobiyotaya karşı birçok savunma mekanizması bulunmaktadır. Mikroorganizmaların diş çevresinde kolonize olarak, periodontal dokulara penetre olmasını, mikrobiyal enfeksiyonu ve periodontitis gelişimini engellemek için birçok mekanizma birincil savunmada görev alır. Dişeti epiteli, dişeti oluşu epiteli ve bağlantı epitelinin bütünlüğü bakterilerin invazyonuna karşı mekanik bariyer oluşturur. İntak bir epitelyal bariyer ve epitelyal turnover ile desquamasyon yüzeyinin yüksek oranda olması bakterilerin dokulara direk erişimini engeller. Bazı bakteriler ve diğer eksojen ürünler direk olarak geçirgenliği değişken bileşim

epitelinden dişeti altındaki bağ dokuya yayılırken, normal konak savunma mekanizması bu ürünlerin ve onların dokular üzerindeki olası zararlı etkilerini sınırlandırır (51).

Sağlıklı dişeti sıkıdır ve pembe renktedir. İnterdental bölgede sıkı, nazik sondalama ile kanamayan, interproksimal kontak altındaki bölgeyi doldurur. Sağlıklı dişeti sıklıkla pürtüklü bir görünüm sergiler ve dişi bıçak sırtı olarak çevreler. Teorik olarak normal bir dişetinde inflamasyonun histolojik kanıtı olmaz, ama bu ideal şartlar mikroskobik doku kesitlerinde çok nadir görülür. Dişeti ne kadar sağlıklı görünürse görünsün mikrobiyal dental plağın sürekli var olmasından dolayı hafif inflamasyon vardır. Hatta çok sağlıklı durumlarda bile dişetinde çoğunlukla nötrofil ya da polimorfonükleer lölositlerden oluşan lökosit infiltrasyonu görölmektedir. Bakteriye bulup öldürme işlemini doku dışından gingival sulkuler bölge ya da gingival cep içerisine göç eden lökositler, fagositoz ile yaparlar.

Subgingival plak örnekleri mikroskop altında incelendiğinde, sürekli olarak plak mikroorganizmaları ile nötrofiller izlenir. Nötrofiller, bakteriler tarafından salınan kemotatik peptidler adı verilen moleküller sayesinde periodontal cep ya da gingival sulkuler bölgede toplanırlar. İlave olarak bakteriler epiteyal hücrelere zarar verdikçe, epiteyal hücreler lökositleri (çoğunlukla nötrofiller) bölgeye çeken sitokin adı verilen moleküller salarlar. Gingival sulküler bölgedeki nötrofiller fagositoz yapabilirler ve cepteki bakterileri sindirebilirler. Böylece bakterileri cep bölgesinden elimine ederler. Nötrofil, bakteriler ile aşırı dolmuşsa, degranüle olur ya da “patlar”. Bu durum, nötrofillerden serbest kalan toksik enzimlerin dokuya zarar vermelerine neden olur. Bu nedenle nötrofiller hem iyileşmeye yardımcı hem de dokuya potansiyel zararlıdır. Bazı durumlarda, nötrofil savunma mekanizması iyi çalışabilir ve bakteriyel yüklenmeyi azaltabilir bu sayede gingivitisin ilerlemesini önleyici olarak rol alabilir. Bununla birlikte, aşırı miktarda MDP varsa, nötrofiller ve epitel hücrelerinin bariyeri, enfeksiyonu kontrol etmek için yeterli olamaz. Bu gibi durumlarda, dişeti dokusu çok inflame olur ve bu; klinik durumda gingivitis olarak görülür. Çoğu bireyde plak birikiminden 10-20 gün sonra gingivitisin klinik işaretleri gelişir (52).

Periodontal yıkım birbirini izleyen (epizodik) kısa süreli aktif, uzun süreli stabil dönemlerden oluşmaktadır. Page&Schroeder, periodontal hastalığın klinik ve

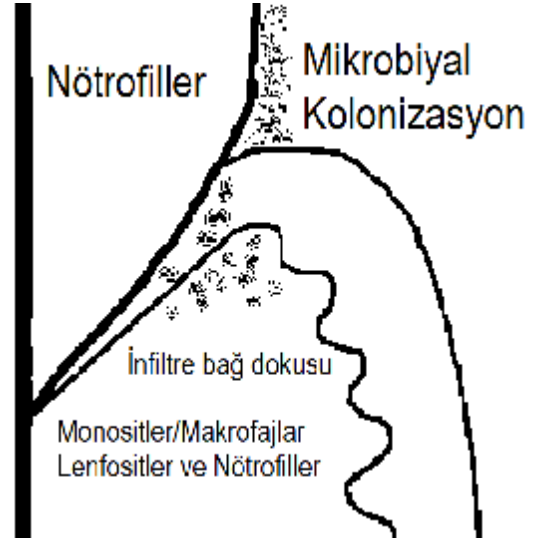
histopatolojik safhalarını kategorize eden bir sistem geliştirmiştir ve dört periodontal inflamatuvar değişikliğin dört farklı histopatolojik safhasını belirlemiştirler: başlangıç, erken, yerleşmiş gingival lezyon ve ilerlemiş periodontal lezyon (53). Bu zamanlarda mevcut kanıtların hayvan ve insan adolesan biyopsilerinden oluştuğunu belirtmek önemlidir. Onların bu materyali temel alan tanımlamaları, günümüzde normal yetişkin durumuna tam olarak uygulanabilir olmadığı düşünülmektedir (54).

Periodontal dokulardaki başlangıç inflamasyon cevabı, patolojik yerine mikrobiyal zorluklara karşı fizyolojik bir savunma mekanizması olarak düşünülmelidir (Şekil 2-2). Hastalığın bu aşamadaki klinik bulguları supragingival ve subgingival plak oluşumunu kapsar ve bunlara genellikle kalkulus formasyonu ve gingivitis eşlik eder (55). Eğer plak uzaklaştırılırsa, tekrar hemostazise döner; lezyon devam ederse, patolojik hale gelir. Gingivitisin başlangıç ve erken lezyonlarının tanımı gingivitisin erken safhalardaki histopatolojik değişiklikleri yansıtırken, yerleşmiş lezyon, kronik gingivitisin histopatolojik özelliklerini yansıtır (Şekil 2-3) (Şekil 2-4). İlerlemiş lezyon, periodontitisin ve gingivitisin periodontitise ilerlemesinin histopatolojik özelliklerini tanımlar (54, 56).

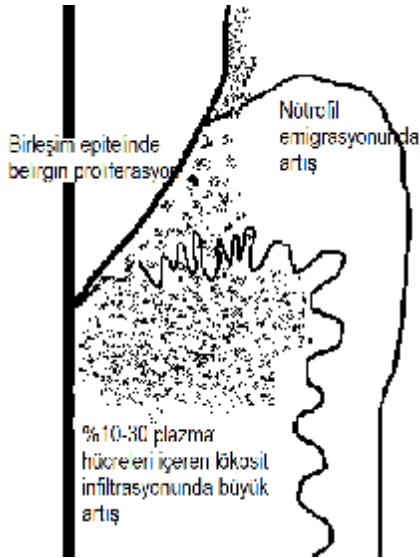
İlerlemiş lezyonun özellikleri arasında periodontal cep oluşumu, yüzey ülseri ve süpürasyon, alveolar kemik ve periodontal ligament kaybı, diş mobilitesi ve yer değiştirmesi ile sonunda diş kaybı bulunur. İlerlemiş lezyon yerleşmiş gingival lezyon ile aynı özelliklere sahiptir fakat bu duruma, kök yüzeyine komşu bağ doku yıkımı ve epitelyal ataçmanın apikale migrasyonu da eşlik eder (49, 57-59). Gingivitisin periodontitise ilerlemesi baskın olan T hücrelerinin yerini B hücreleri alması ile belirlenir (Şekil 2-5). Kemik yıkımı, çevresindeki kan damarlarıyla iletişim halinde bulunan interdental septumun tepesinden başlar. Epitel, kök yüzeyi boyunca apikale proliferer olur. Bu cep epitelindeki parmak benzeri uzantıların, derin bağ dokuya uzanmasına yol açar. Uzantılar, devamlılığı bozulmuş bir bazal tabakaya sahip düzensiz sırtlar olup dişe yapışık değildirler (60). Cep epitelinin geçirgenliğinde artış meydana geldikçe mikrobiyolojik ürünlerin geçişi daha da artar ve daha fazla inflamatuvar mediyatörün interlökin -1 (IL-1), IL-6, Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prostaglandin E2 (PGE2) salınımına neden olarak inflamatuvar sürecin ve doku yıkımının devam etmesine neden olur (50, 61).



Şekil 2-2: Başlangıç lezyon. Başlangıç lezyonun özellikleri: 1. Birleşim epitelinin altındaki damarlarda vaskulitis 2. Gingival sulkus ve sulkusa içine sıvı eksudasyonu 3. Birleşim epitel ve sulkusa lökosit migrasyonunda artış 4. Ekstravasküler bölgede serum proteinlerinin (özellikle fibrin) bulunması 5. Birleşim epitelinin en koronal kısmının yapısındaki değişim 6. Perivasküler kollojenin kaybı



Şekil 2-3: Erken lezyon. Erken lezyonun özellikleri: 1- Başlangıç lezyon için tanımlanan özellikler artar. 2- Birleşim epitelinin hemen üzerine lenfoid hücrelerin birikimi görülür. 3- Kalan fibroblastlarda sitopatik değişiklikler olur. 4- Marjinal gingivanın kollojen lif ağında ilerlemiş doku kaybı gerçekleşir. 5- Birleşim epitelinin bazal hücrelerinin erken proliferasyonu olur.



Şekil 2-4: İlerlemiş Lezyon – periodontitis lezyonu. İlerlemiş lezyonun özellikleri: 1. Yerleşmiş lezyon özelliklerinin devam etmesi. 2. Önemli miktarda kemik kaybı ile birlikte alveoler kemiğe ve periodontal ligamente ilerlemiş lezyon varlığı. 3. Periodontal ligament boşluğunda ve cep epitelinin altında kollojen liflerin ve matriksin yıkımının devam etmesi. 4. Periodontal cep oluşumu ve birleşim epitelinin apikale migrasyonu.



Şekil 2-5: Yerleşik kronik gingivitis lezyonu. Yerleşik lezyonun özellikleri: 1. İnflamatuvar özelliklerin kalıcı olması. 2. Kemik kaybı olmaksızın plazma hücrelerini oranında artış. 3. Gingival sulkus, birleşim epitel ve bağ dokuda immünglobulinlerin varlığı. 6. Gingiva ödemi nedeniyle erken cep oluşumu görülebilir (pseud cep).

#### **2.1.4. Periodontitise Yatkınlık**

Periodontal hastalığın birden fazla risk faktörü olduğu düşünülmektedir. "Risk faktörü" terimi, "kişisel davranış veya yaşam biçimini, çevresel faktörleri , sağlıkla ilişkili durumlarla ilgili olan epidemiyolojik kanıtların temelini oluşturan doğuştan gelen veya kalıtsal özellikleri içerir (62). Risk faktörleri, belirli bir hastalık için nedensel zincirin bir parçasıdır ya da konağın bir hastalığa maruz kalmasına neden olabilir (63). Bir risk faktörünün varlığı, bir hastalığın ortaya çıkma ihtimalinde doğrudan bir artışa işaret etmektedir. Spesifik mikroorganizmalar, potansiyel periodontal patojenler olarak düşünülmüşse de, patojenlerin gerekli olduğunu, ancak hastalık aktivitesinin oluşması için yeterli olmadığı ortaya koyulmuştur (64). Yıkıcı periodontal hastalık; genetik, çevresel, konakçı ve mikrobik faktörlerin etkileşiminin bir sonucudur (65). İnflamatuvar periodontal hastalıkta, mikroorganizmaların varlığı önemli bir faktördür ancak; hastalığın ilerlemesi konakla ilişkili risk faktörlerine bağlıdır. Diğer risk faktörleri arasında genetik, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sosyoekonomik faktörler ve bazı sistemik hastalıklar sıralanabilir.

#### **2.1.5. Periodontal Dokuların Yıkımı**

Mikroorganizmalar (baskın olarak anaerob bakteriler) başlatıcı ajanlar olmasına rağmen, hastalığın gelişmesi ve ilerlemesi konak yanıtına bağlıdır (66). Hastalığın ilerlemesi, sitokinler, büyüme faktörleri, ROT, MMP'ler ve bunların inhibitörleri ve düzenleyicileri gibi proinflamatuvar mediatörlerden oluşan etkileşimli moleküler yol ağlarını içerir (67).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisde, patojene karşı konağın verdiği karmaşık bir immün yanıt sonucu kollajen ve alveol kemiği yıkımı görülmektedir. Tip I kollajen, periodontal hastalığın patofizyolojisini belirleyen önemli bir bileşen olarak görülen periodontal dokulardaki ESM'nin (ekstrasellüler matriksin) ana bileşenidir (68). Periodontal hastalığın gelişimi ve tedavisi sırasında



doku yıkılması, yeniden şekillenme ve doku onarımı veya yara iyileşmesi ile ilişkili kollajenin parçalanması meydana gelmektedir. Erken gingivitis sırasında bile, diş eti kolajen fibrillerinin çoğu, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu kolaylaştırabilmek için yıkıma uğramıştır. Sonradan periodontitise ilerlemesi, destekleyici alveoler kemik ile birlikte periodontal liflerin degrade olmasıyla karakterizedir (69). ESM ve bazal membranın yıkımında başlıca 4 enzim grubu görev alır. Bunlar:

1. Sistein proteazlar
2. Aspartik proteazlar
3. Serin proteazlar
4. Metalloproteazlar (70)

MMP'ler, periodontitiste görülen doku hasarının dolaylı mekanizmalarından biri olarak kabul edilir ve ilk defa 1962 yılında Jerome Gross ve Charles Lapiere tarafından tanımlanmıştır. MDP'deki patojenlerin, konak hücrelerinin MMP salınımlarını arttırmaları için uyarıcı etki gösterme yetenekleri vardır (71). MMPler, periodontitis sırasında matris proteinlerinin bozunmasından sorumlu proteinazların en önemli grubunu oluşturur ve MMP'ler ile bunların inhibitörleri arasındaki herhangi bir dengesizlik, ESM, bazal membran ve alveolar kemiğin yıkıma uğramasını tetikleyebilir (72).

Sağlıklı periodontal dokularda, kollajen homeostazı, hücre dışı olarak MMP'ler ve hücre içi olarak lizozomal aside bağlı çeşitli enzimlerle düzenlenen kontrollü bir süreçtir. İnflame periodontal dokularda, rezidüel hücreler ve çok sayıda infiltratif inflamatuvar hücreler (özellikle nötrofiller) tarafından MMP sekresyonu olur ve aşırı miktarda MMP birikimi görülür. Sonuç olarak, MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge bozulur ve böylece bağ dokusu matrisinin parçalanır (67, 73). Bağ dokusundaki bu bölgelerde, kollajenden yoksun alanlar ortaya çıkar. Nötrofiller, periodontitiste, inflame periodontal dokularda çok fazla biriken, temel infiltratif hücrelerdir.

Nötrofiller, bakteriyel LPS (lipopolisakkaritler) gibi dış uyaranlara hızlı ve agresif bir şekilde yanıt vermeye açıktır ve büyük miktarda yıkıcı enzimlerini çok hızlı bir şekilde serbest bırakırlar. Periodontitiste, predominant MMP olan MMP-8 ve MMP-9, nötrofiller tarafından salgılanır ve periodontal ligament içerisinde en çok

bulunan kollajen tipi olan tip 1 kollajenin degradesyonunda çok etkilidir(74, 75). MMP-8 ve MMP-9 periodontal hastalığın şiddeti arttıkça artmakta ve tedaviden sonra azalmaktadır (69, 74, 76). Periodonsiyumda büyük miktarlarda MMP'nin uzun süre ve aşırı salınımı, bağ dokusunun yapısal bileşenlerinin önemli ölçüde parçalanmasına ve dolayısıyla hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.

MMPler, hem bağ dokusu homeostazında hem de hastalık patogenezinde temel bir rol oynamaktadır ve periodontitisle ilgili geniş biyolojik etkilere sahiptirler. MMP'ler alveoler kemik yıkımında da önemlidir. Bunlar cathepsin K salınımı yapan osteoklastlar tarafından üretilir. Cathepsin K, esasen osteoklastlarda eksprese olan ve kemik rezorpsiyonunda ve remodellinginde anahtar rol oynayan bir lizozomal sistein proteazdır. Bu enzim kollajen, jelatin ve elastin katabolize edebilir ve bu böylece kemik ve kırıkdağın parçalanmasına katkıda bulunur (77).

Periodontal patogenezde MMP'lerin öneminin anlaşılmasının artması, MMP seviyesini inhibe ederek konak inflamatuvar cevabı düzenlemek için sistemik ilaç tedacilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Doksisisiklin, bu endikasyon amacıyla, antibiyotik etkisi olmayan, ancak bir antikollajenaz etki gösteren subantimikrobiyal dozlarda (günde iki kez 20 mg) kullanılmıştır. Doksisisiklin, tetrasiklinlerin tümü gibi, MMP seviyesini azaltma yeteneğine sahiptir ve periodontitisin tedavisi için yeni bir tedavi stratejisinin temsili olarak kabul edilmiştir. Subantimikrobiyal formülasyonun, kronik periodontitisli hastaların gingival dokularında ve diş eti oluşu sıvısında kollajenaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir(76). Çok sayıda klinik çalışma, bu doksisisiklin formülasyonunun periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılmasının klinik etkisini doğrulamıştır (78).

## **2.2 Periodontal Hastalık ve Osteoimmunoloji**

Kemik yapımı ve yıkımı arasında fizyolojik bir denge vardır. Osteoblast ve osteoklast gibi kemik dokusunda bulunan hücrelerin, bu dengenin korunmasında önemli rolü bulunur (79). Kemik hemostazisini anlayabilmek için bu hücrelerin birbirleriyle olan etkileşimlerini anlamak önemlidir. Aktif olarak büyüyen kemik iki

farklı soydan gelen hücrelerden oluşur: 1-osteoprojenitör hücreler, osteoblastlar ve osteositleri içeren osteoblast soyu 2- Monosit-makrofaj-osteoklast soyu.

Osteoblastlar, pluripotent mezenşim hücrelerinden kaynaklanırlar. Kemığın mineralizasyonunu kontrol ederek, organik matriksi ve osteoidi oluştururlar. Büyük miktarda tip I kollojen üretirler. Ayrıca osteokalsin, osteoprotegerin, osteopontin, kemik siyaloproteini, ve nükleer faktör kapp B'nin aktivasyonu için reseptör ligandı (RANKL) kendine özgün proteinleridir.

Osteoklastlar, monositlerin farklılaşması ile meydana gelirler. Kemikte “howship lakünü” ya da “subosteoklastik kompartman” adı verilen yüzeysel bir içbükey kısımda yer alan oldukça polarize hücrelerdir. Kemığın yıkımı için gerekli olan enzimleri (karbonik anhidraz II) ve asidik ortamı oluştururlar. Lizozom (proteinazlar ve fosfatazlar) ve lizozom kaynaklı olmayan (MMP'ler ve katepsin K) enzimleri gerektiğinde kollojen olan ve olmayan proteinleri parçalamak için howship lakününe salırlar. Üzerinde reseptör aktivatör nükleer faktör kapp-B (RANK), kalsitonin reseptörleri vardır (80).

Bu iki hücre arasındaki etkileşim kemiğin yeniden şekillenmesinde oldukça önemlidir. Kemik iliğinden türeyen bir monosit kemik remodeling bölgesine ulaşınca osteoblastlardan salgılanan makrofaj koloni stimüle edici faktör ligandı (M-CSF) monosit üzerindeki M-CSF reseptörüne bağlanınca makrofaja dönüşür ve RANKL için RANK ekspresyonunu uyarır. RANKL, RANK yoluyla osteoklasta bağlanır ve osteoblast-osteoklast temasıyla osteoklast öncülü oluşur. Osteoklast hücre zarındaki aktin- integrin ile kemikteki osteopontin kenetlenir ve bir mühürlenme zonu oluşturur. Bunun sonucunda osteoklast remodeling bölgesinde aktifleşir. Karbonik anhidrat II enzimi ile karbondioksit ve sudan protonları (H<sup>+</sup>) oluşturur. Bu oluşan protonlar asidik (pH 4.5) bir çevre yaratmak için ATP'ye bağlı proton pompaları ile howship lakününe salınır. Osteoklast, içerisinde bulunan lizozomal ve lizozom kaynaklı olamayan enzimlerini buraya gönderir ve kemiğin yıkımını sağlar.

Osteoblastlar, RANK reseptörüne göre daha yüksek affinite ile RANKL'a bağlanan bir glikoprotein olan osteoprotogenin (OPG) salgılar. Bu şekilde öncül osteoklastların aktifleşmesini engeller. Bu mekanizma ile fonksiyonel osteoklastları, kemiğin yapım ve yıkımını düzenler. Kemikteki yapım ve yıkım RANKL/OPG oranına bakılarak değerlendirilir (80, 81).

Periodontal hastalık durumunda özellikle B hücrelerinde olmak üzere Th1 ve Th17 hücrelerinde ayrıca bakteriyel invazyona karşılık olarak mezenkimal hücrelerde RANKL üretiminde artış olur (79). Dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinler RANKL'ı arttırırken, OPG salınımını azaltmaktadır. Bu şekilde RANKL/OPG oranını arttırarak kemikteki yıkımında artmasına neden olurlar (82). Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireyler, periodontitisli bireylerle karşılaştırıldığında RANKL/OPG oranı daha yüksek bulunmuştur. Klinik ataçman kaybı ve RANKL/OPG oranı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (83-85).

### **2.3. Serbest Radikaller**

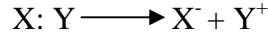
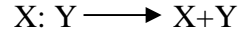
Son yörüngelerinde bir ya da daha fazla elektronları olan, yüksek enerjiye sahip atom ya da moleküllere serbest radikaller denir. Elektriksel olarak pozitif (katyon), negatif (anyon) ya da nötral olabilirler ve eşlenmemiş elektronlarından dolayı başka maddelerle reaksiyona girebilirler (86).

#### **2.3.1. Serbest Radikallerin Oluşma Yöntemleri**

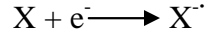
Vücudumuzun yapı taşlarını oluşturan moleküller; atomların birbirine paralel olmayan yörüngelerindeki elektronlarını ortaklaşa kullanmasıyla oluşurlar. Bu tip bağlar “kovalent bağ” olarak adlandırılır. Isı aktarımı, kimyasal ya da radyasyon gibi etkilerle oluşan yeterli seviyedeki enerji, bu bağları koparabilir. Bu kopma sonucu ortak kullanılan elektronlar ya çift olarak bir atomda kalabilir (heterolitik parçalanma), ya da birbirinden ayrılır (hemolitik parçalanma). Hemolitik parçalanmaya uğrayan yüksek enerjili eşleşmemiş elektronlar, metabolik faaliyetleri etkileyen serbest radikalleri oluşturur (87, 88). Serbest radikaller 3 farklı şekilde oluşabilir:

1- Homolitik bölünme: Kovalent bağ ile oluşan bir molekülü oluşturan atomlar arasındaki bağın kopması sonucu, ortaklaşa kullanılan 2 elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalmasıdır. Genellikle yüksüz radikaller oluşur.

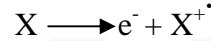
Heterolitik bölünme ise, serbestleşen elektronların oluşan atom/atom gruplarının birinde kalması ile gerçekleşir ve zıt yüklü iyon çiftleri oluşur. Bu türler de reaktiftir (88).



2- Normal bir atom ya da moleküle elektron transferi ile:



3- Normal bir atom ya da molekülün elektron kaybetmesi ile:



### 2.3.2. REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Serbest radikallerden oksijen kaynaklı olanlar “reaktif oksijen türleri” olarak adlandırılır (89). ROT fizyolojik hücrel mekanizmaların düzenlenmesinde önemli rollere sahiptirler fakat; fazla miktarda ROT salınımı olması DNA da dahil olmak üzere birçok hücrel biyomolekül üzerinde hasar oluşturabilir (90, 91).

ROT’lar ekstrensek ve intrinsek kaynaklı olabilir. Isı, travma, ultrason, morötesi ışın, ozon, sigara, egzoz dumanları, radyasyon, enfeksiyon, aşırı egzersiz ve terapötik ilaçlar ekstrensek faktörlerdir (92-94). Endojen kaynaklar ise öncelikle şunlardır:

- Metabolik yolların ürünü - süperoksit oluşturan mitokondrial elektron taşıma sistemlerinden elektron sızıntısı;
- Konak savunma hücreleri (fagositler) ve bağ doku hücreleri (osteoklastlar ve fibroblastlar) tarafından fonksiyonel üretim (95, 96).

Hücre metabolizması, oksijen tüketimini ve mitokondri içerisinde piruvat oluşturmak için glikoliz yolunu içerir; sonucunda adenzin tri-fosfat (ATP) üretilir. Bununla birlikte, elektronlar, oksijeni süperoksit anyonuna indirirken, taşıyıcılarından sabit bir oranda sızarlar. Tamamlanmamış oksijen indirgenmesi,

tüketilen oksijenin yaklaşık % 1-3'ü kadardır (97, 98) ve bu oranın mitokondriyal antioksidan uzaklaştırıcıların, süperoksit kaldırma kabiliyetini aştığı tahmin edilmektedir. Manganeze bağlı süperoksit dismutaz 2 (SOD-2) gibi antioksidan sistemler, oluşan süperoksit radikallerini yok etmek üzere işlev görür (99).

ROT'lar iki gruba ayrılır (92):

(1)Serbest oksijen radikalleri; serbest halde bulunabilen, bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektronu olan moleküllerdir.

(2)Radikal olmayan moleküller; gerçekte hasar oluşturabilecek özelliklere sahip değildirler ancak; serbest radikal oluşturma potansiyeli olan non-radikallerdir.

Serbest radikaller ve non-radikaller birbirleriyle reaksiyonu girip yeni bir radikal oluşumuna neden olabilir. Bu, her iki grup için de önemli bir özelliktir. En çok bilinen serbest oksijen radikalleri; nitrik oksit (NO), süperoksit(O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikalidir (OH<sup>•</sup>). Non-radikallere ise siglet oksijeni (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) örnek verilebilir (92).

Tablo 1-1: ROT sembol ve oluşumları (100)

Reaktif oksijen türleri	Sembol	Oluşum
Süperoksit radikali	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Oksijenin, enzimatik veya nonenzimatik yolla bir elektron redüksiyonu
Hidrojen peroksit	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> dismutasyonu, şekerlerin oksidasyonu
Hidroksil radikali	OH <sup>•</sup>	Suyun radyolizi, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'in metal-katalizli parçalanması, NO <sup>•</sup> ve O <sub>2</sub> etkilemesi
Lipit hidroperoksit	LOOH	Lipit ve proteinlerin oksidasyonu

Hidroperoksil radikali	$\text{HOO}^\bullet$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Hipoklorik asit	$\text{HOCl}$	$\text{O}_2^{\bullet-}$ 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksitin klorür iyonuyla birleşmesi
Alkoksil radikali	$\text{RO}^\bullet$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Tekli oksijen	$^1\text{O}_2$	Fotosensitizasyon ile oksidasyon, peroksil radikalleri arasındaki biyomoleküler etkileşimler, hipoklorit ve hidrojen peroksit reaksiyonu
Peroksil radikali	$\text{ROO}^\bullet$	Hidroperoksitlerin metal-katalizli parçalanması
Ozon	$\text{O}_3$	Peroksil radikali ve $\text{NO}^\bullet$ reaksiyonu
Tiyil radikali	$\text{LS}^\bullet$	Tiyollerden hidrojen atomu transferi
Nitrik oksit	$\text{NO}^\bullet$	Nitrik oksit sentaz, nitrozo tiyol ve hava kirliliği
Peroksinitrit	$\text{ONOO}^\bullet$	Peroksil radikali ve $\text{NO}^\bullet$ reaksiyonu, hava kirliliği ve sigara

### 2.3.3. Serbest Radikaller ve Hücresel Hasar

ROT'ların uzaklaştırılmaması sonucu oluşan doku hasarı 4 farklı yol ile gerçekleşir.

#### 2.3.3.1. Lipit Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu serbest radikal türlerinin en önemli reaksiyonlarından biridir. Hücre membranı fosfolipitlerinin içerdiği poliansatüre yağ esitleri (PUFA) (örneğin araşidonik asit, linoleik asit) oksidasyona karşı çok hassas biyomoleküllerdir. Serbest radikaller doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek lipit peroksidasyonu olarak adlandırılan bir dizi kimyasal olayı başlatır. Bu işlemi aktive etmede en etkili olan radikal; hidroksil radikali ve peroksinitrit anyonudur (ONOO). Bu reaksiyon zincirini Krinsky (101) altı aşama ile açıklarken, Halliwell (102), üç büyük aşamayla basitleştirmiştir: başlangıç, yayılım ve sonlandırma.

Başlangıç safhasında, hidroksil (veya peroksinitrit) radikali, PUFA ile tepkimeye girer ve bir hidrojen atomunu ayırarak karbon merkezli bir lipit radikali (alkil radikali) ( $L^{\bullet}$ ) oluşturur. Ortaya çıkan bu lipit radikalleri kararlı değildir ve yapısındaki çift bağlarının pozisyonlarını değiştirip stabilize edilir. Bu düzenlenme,  $Ca^{2+}$  bağımlı proteaz için gerekli olan iyon akışını sağlayan kanalların yapısında bozukluklara yol açar. Hücre membran bütünlüğü ve yapsal fonksiyonu bozulur. Bu oluşan yan zincir radikali oksijen ile ikinci bir reaksiyon sonucu lipit peroksil radikallerini ( $LOO^{\bullet}$ ) oluşturur.  $LOO^{\bullet}$ , ortamdaki oksijen ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksit ( $LOOH$ ) radikalini oluşturur. Lipit peroksil radikalleri zincirleme bir reaksiyon başlatır. Bu zincirleme reaksiyonlar, sitotoksik aldehitlere ve daha az toksik aldehitlere (ör. malondialdehit) ayrışan yüzlerce lipit hidroperoksit oluşturur. Lipid hidroperoksitlerin birikmesi hücre membran fonksiyonunu bozarak hücrenin çökmesine neden olur. Sonlandırma, en etkili şekilde, membran bütünlüğü için vazgeçilmez olan çözünebilen lipit radikali toplayıcısı E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol) tarafından sağlanır.



### 2.3.3.2. Disülfid Bağlarının Oluşumu

Radikaller, proteinlerdeki C=C bağlarını etkileyebilir ve bu etkileşim proteinlerde kıvrımlar oluşturabilir, yapılarını ve işlevlerini bozabilir. Bir C'-C bağının homolitik bölünmesiyle oluşan iki parça da birer elektron alabilir, böylece elektriksel yük olarak nötr olan radikal ara maddeleri oluşturabilir. Bu, büyük bir enerji alımı gerektirir ve genellikle bir pozitif yüklü ve bir negatif yüklü radikal maddelerin oluşumuna neden olur (103).

Tiyol (SH) grupları ROT aktivitesi için proteinler üzerindeki hedeflerdir ve bu gruplardan hidrojen kopararak disülfür köprüleri (S = S) oluşturur. Tiyollerin oksidasyonu sonucu sülfür merkezli olan tiyol radikalleri ve oksijen radikalleri oluşur. Proteinler de lipitlere göre daha az olsa da serbest radikallere karşı duyarlıdır ve bu duyarlılık içerdiği aminoaside göre derecelendirilir. Tiyol radikalleri (LS<sup>+</sup>) proteinlerdeki sülfürlere etki ederek proteinlerde fragmantasyona, çapraz bağ yapılarının değişmesine, proteinin yapısındaki aminositlerde modifikasyonlara, hatta proteinlerin proteolize daha hassas olmasına neden olur (8, 104-106).

ROT'un proteinler üzerindeki etkileri özetlenirse; şunları içerir:

- Ü Proteinlerdeki aminoasit zincirlerinde katlanmalara ya da açılmalara (geri dönüşümlü olabilir ya da olmayabilir)
- Ü Protein radikallerinin oluşmasına
- Ü Proteine bağlı ROT oluşmasına
- Ü Modifiye proteinlerin proteinaz bozunmasına
- Ü Stabil karbonil bileşiklerin oluşmasına sebep olabilir (8, 103, 107).

### **2.3.3.3. DNA Hasarı**

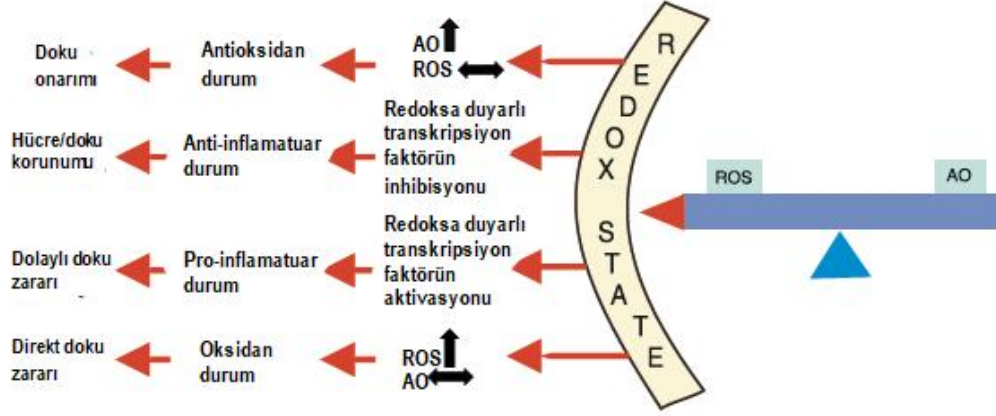
DNA'da hidroksil ve peroksinitrit gibi serbest radikaller modifikasyonlara, genetik bozukluklara, mutasyonlara neden olabilmektedir. Radikaller tarafından oluşturulan mekanizmalar; DNA'daki bazlarda yerdeğıştirmelere, bazların yok olmalarına, guaninin DNA hasarının değerlendirilmesinde bir marker olan 8-hidroksiguanine dönüştürülmesine (108), baz çiftlerinde mutasyonlara, yırtılmalara sebep olabilirler (106).

### **2.3.3.4. Karbonhidrat Hasarı**

Monosakkaritlerin (glukoz, mannoz ve deoksi şekerler), oto-oksidasyona uğraması sonucunda hidrojen peroksit, süperoksit radikalleri ortaya çıkar ve ortamda bu radikallerin varlığında, inflamatuvar eklem hastalıklarında bağ dokusunun önemli bir elamanı olan hyalüronik asidin parçalandığı gösterilmiştir (109, 110).

## **2.4. Oksidatif Stres**

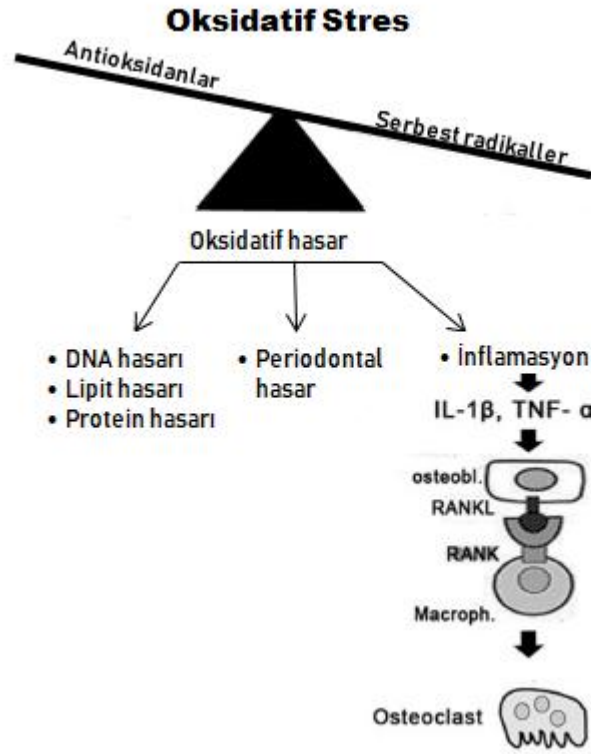
Redoks potansiyeli, bir maddenin elektronlar için hidrojene göre afinitesinin volt olarak bir ölçümüdür. Hidrojenden daha elektronegatif (yani hidrojeni oksitleyebilen) maddeler, pozitif redoks potansiyeline sahiptir ve oksidandır. Hidrojenden daha az elektronegatif (yani indirgeyebilen) maddeler, negatif redoks potansiyeline sahiptir ve indirgeyici ajanlardır. Oksidasyon ve indirgenme reaksiyonları her zaman birlikte olur ve redoks reaksiyonları olarak adlandırılır (Şekil 2-6) (8).



Şekil 2-6: ROT ile antioksidan (AO) türleri arasındaki aktivite dengesindeki küçük ve büyük değişimlerin biyolojik etkileri (8)

Organizmada serbest radikaller biyolojik işlevlerini yerine getirdikten sonra patolojik bir duruma sebebiyet vermemek amacıyla ortadan kaldırırlar. Bu süregelen durum oksidatif denge olarak adlandırılır (9, 111). Oksidatif dengenin değerlendirilmesi için antioksidan ve oksidan moleküllerinin herbirinin ayrı ayrı değerlendirilmesi mümkün değildir. Bunun yerine, total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) değerlendirilir (112).

Fizyolojik durumlarda ROT aktivitesi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dinamik denge sürekli korunur ve bu denge, antioksidan savunma sisteminde bir azalma ya da ROT üretiminde veya aktivitesinde bir artış ile ROT lehine değiştiğinde oksidatif stres oluşur (8). Oksidatif stres, Sies (113) tarafından pro-oksidan-antioksidan dengede bozulma olarak tanımlanmıştır (Şekil 2-7). Böylece; canlı dokulardaki biyomoleküllerde potansiyel bir hasara neden olan oksidatif stress süreci başlar (8). Oksidatif stres derecesini belirlemek için oksidatif stres indeksi (OSI) kullanılmaktadır. Bu indeks; TOS'un TAS'a yüzde oranı ile gösterilmektedir (114).

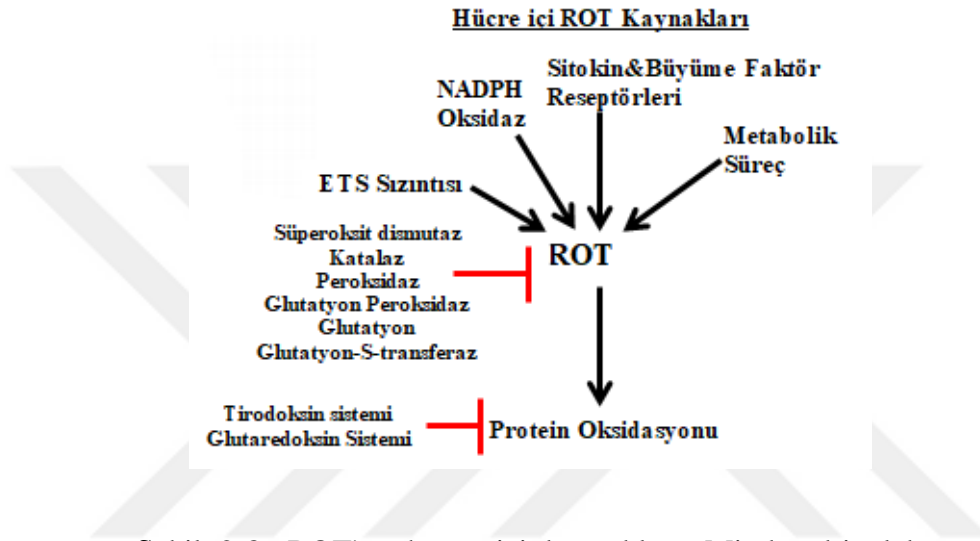


Şekil 2-7: Oksidatif stresin, antioksidan sistemi ile serbest radikaller arasında dengenin bozulması sonucu oluşturabileceği durumlar

## 2.5. Reaktif Oksijen Türlerinin Hemostazisi

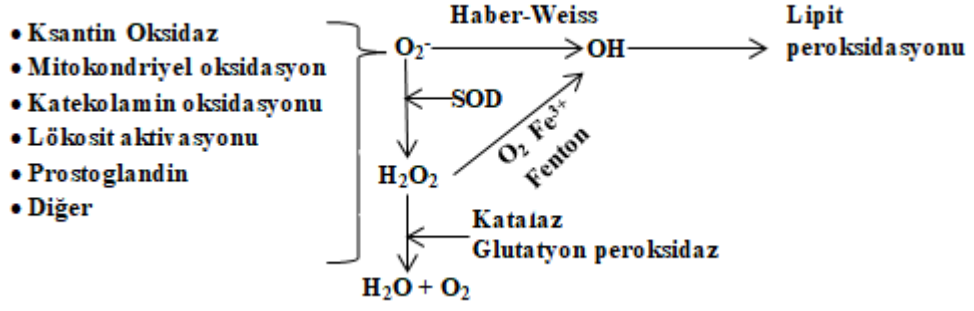
Genel olarak ROT ürünleri  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$ , ve  $^1O_2$  radikallerini içerir (115). Bu ürünler endojen olarak peroksizomlarda ve endoplazmik retikulumda (ER), NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid) oksidaz (NOXs), ksantin oksidaz (XOs), siklooksijenaz (COXs) ve lipoksijenaz (LOXs) gibi enzimler aracılığıyla ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri (Mito-ETC) üzerinden üretilir (Şekil 2-8) (116). Günlük olarak üretilen hücre içi ROT miktarı her hücrede yaklaşık 1 milyar moleküle ulaşmaktadır. Genel olarak, Mito-ETC'nin (mitokondri elektron taşıma siklusu) ROT'un ana kaynağı olduğu kabul edilmektedir (117). ETC'de, elektronlar, elektron vericilerinden (ör.; NADH) redoks reaksiyonları yoluyla elektron alıcılarına (örn.,  $O_2$ ) aktarılır ve böylece ATP elde edilir. ETC'nin bileşenleri dört kompleks halinde organize edilmiştir. ETC'nin ROT üretimi öncelikle kompleks I'e (NADH-

koenzim Q indirgeyicisi veya NADH dehidrojenaz) ve kompleks III'e (koenzim Q redüktaz) bağlıdır (118). Mitokondride, vakitsiz oluşan elektronlardan sızıntı olabilir ve sonucunda ETC'nin yan ürünü olarak süperoksit radikalleri oluşur. Mitokondriyel membran aralığında SOD-1 (CuZn-SOD) veya matristeki SOD-2 (MnSOD) ile  $O_2^-$  radikalinden  $H_2O_2$  üretilir. Buna karşılık oluşan  $H_2O_2$  radikalleri, GPx veya CAT tarafından  $H_2O$ 'ya indirgenir (119).  $H_2O_2$ 'nin bir kısmı Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarında  $OH^-$  radikaline bozunur (Şekil 2-9) (120).

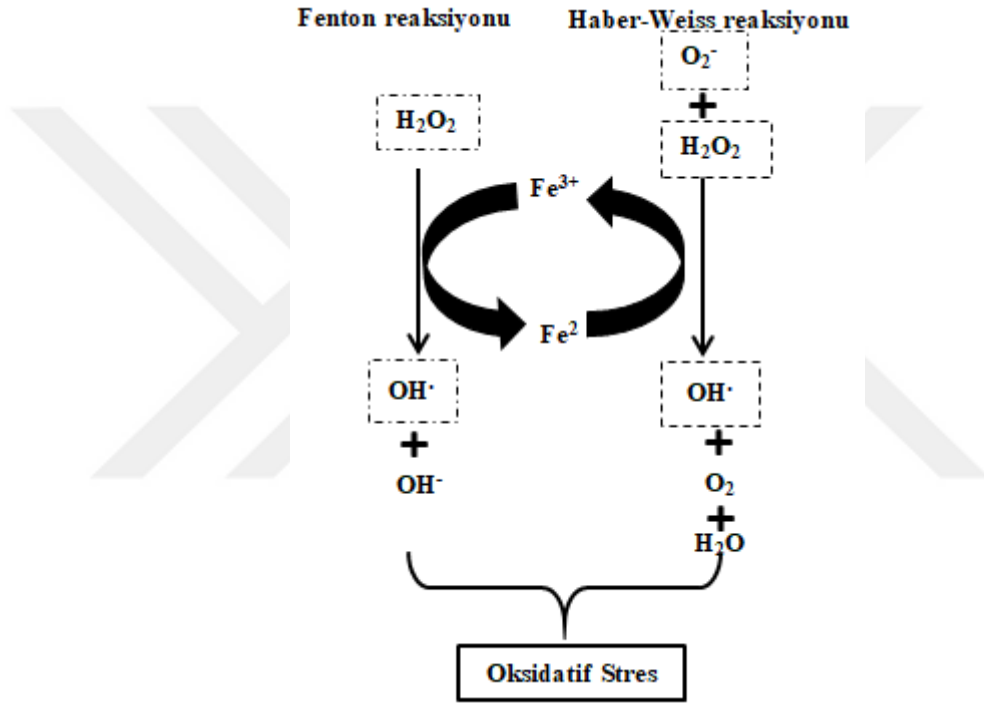


Şekil 2-8: ROT'un hücre içi kaynakları. Mitokondri elektron sızıntısıyla, ROT'un önemli bir kaynağıdır. ROT, bazen sitokinler ve diğer büyüme faktörü reseptörlerine tepki olarak NAD(P)H oksidazlar tarafından üretilir. Son olarak, metabolik enzimler sıklıkla yan ürün olarak veya spesifik olmayan reaksiyonlarla ROT oluştururlar (121).

ROT üretimi, enzimler (SOD, GPX ve CAT), küçük moleküller [Vitamin C ve glutasyon (GSH)] ve glutaradoksin ve tioredoksin sistemleri gibi antioksidan sistemleri redoks homeostazisini sürdürebilmek için bir denge durumu oluşturur. ROT üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki denge insan sağlığı için kritik önem taşır. Aşırı ROT üretimi, düşük antioksidan seviyesi veya antioksidan enzimlerin inhibisyonu oksidatif strese neden olur ve biyolojik makro moleküllere (lipitler, proteinler ve DNA) rastgele zarar verebilir. Giderek artan bilimsel veriler, ROT ile kanser, periodontitis, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi çeşitli hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (115, 122, 123).



Şekil 2-9: Organizmada serbest radikal oluşumu (Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu), sonucu lipit peroksidasyonu ve çeşitli aşamalarda SOD ve CAT-GPx ile eliminasyonu (124)



Şekil 2-10: Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarının ortaklaşa çalışması

## 2.6. Periodontal Hastalıklarda Reaktif Oksijen Türleri

### 2.6.1. Periodontal Dokularda Reaktif Oksijen Türlerinin Fizyolojik Rolü

Periodontitis polimikrobiyal disbiozis ile ilişkili oral enfeksiyonların ve konak immunitenin aktivasyonunun neden olduğu bir hastalıktır (125). *P. gingivalis*

ve *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) gibi anahtar rol oynayan patojenler, periodontal doku homeostazının bozulmasına ve inflamasyona neden olabilir (126, 127). Periodontitisin temel patojenleri olan gram negatif anaerobik ya da fakültatif bakteriler, ortamdaki oksidatif değişikliklere duyarlıdır(127). ROT, hücresel oksidatif ortamı bozabilir ve bu patojenlerin öldürülmesine katkı sağlayabilir. Sheikhi ve arkadaşlarının (128) ve Zhu ve arkadaşlarının (129) yaptıkları çalışmalarda lökositlerin in-vitro olarak *P. gingivalis* lipopolisakkaritleri (LPS) veya *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ile muamele edilmesi sonucunda ROT üretiminde gözle görülür bir artış gözlenmiştir. Lamont (130) yapmış olduğu bir çalışmada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin polimikrobiyal floranın merkezi bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çeşitli kanıtlar *T. Denticola* gibi periodontal patojenlerin ROT'un etkisini bastırmak için çeşitli stratejiler geliştirdiğini ortaya koymaktadır (131).

Aksine, bazal seviyelerde, ROT, sinyal iletiminde, hücresel homeostazın sağlanmasında ve programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde ikinci haberci olarak görev yapmaktadır. Örneğin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör kappa B (NF-kB) yoluyla periodontal dokulardaki inflamasyon işaretlerine karşı koruyucu inflamatuvar cevabı başlatabilir (132). Dahası, nispeten düşük konsantrasyonlarda sürekli olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreten glikoz oksidaz, runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü-2 (Runx2) ve osterix'in düzenlenmesi yoluyla periodontal ligament fibroblastlarının proliferasyonunu ve osteoblastik farklılaşmasını uyarabilir (133). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ayrıca, jelatinolitik MMP'lerin miktarını ve MMP'ye bağlı olarak periodontal ligament fibroblastlarının göçünü arttırabilir (134). Bu bulgular, ROT'un periodontal ligament fibroblastlarının çoğalması ve farklılaşmasına katkı sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte, birçok çalışma, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını ağırlıklı olarak inhibe ettiğini bildirmiştir (135). Bu çelişkili sonuçlar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonuna ve hücre türüne bağlı olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye verilen hücre tepkilerin değişebilmesiyle açıklanabilir. Örneğin, Burdon ve arkadaşları (136), 1 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye maruz bırakmanın BHK-21 fibroblastlarının proliferasyonunu arttırdığını ve 0,5 ve 1 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin apoptotik hücre ölümünü arttırdığını bildirmiştir.

## 2.6.2. Periodontal Patogenezde Reaktif Oksijen Türlerinin Fonksiyonu

ROT'un çok yönlü etkileri vardır ve ROT'un fonksiyonu redoks dengesi ile belirlenir (137). Antioksidan sisteminin kapasitesinin üzerinde ROT üretildiğinde oluşan oksidatif stres, sitotoksik etkilere neden olur ve periodontal yıkımı artırır (138). Periodontal hastalıkların patogenezinde ROT'un mevcudiyeti periodontitis vakalarında bozulmuş bir redoks dengesinin varlığıyla açıklanabilir. Bazı kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler, periodontitis hastalarında plazma ve serum total antioksidan konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir (111, 139-144). Tükürük kullanılarak yapılan çalışmalar, serum ile yapılanlarla karşılaştırıldığında, TAS ile ilgili benzer sonuçlar vermiştir. Tükürük TAS'ı sağlıklı kontrollere kıyasla kronik periodontitisli hastalarda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (141, 143, 145-147). Ayrıca, periodontitisli hastaların serum, DOS ve tükürükte yüksek oksijen metabolitleri ve TOS, kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (111, 141, 148, 149). Dahası, periodontitis hastalarında tükürük TAS ve klinik ataçman kaybı (KAK) arasında güçlü bir negatif korelasyon tespit edilmiştir (143). Özet olarak, bu sonuçlar azalmış TAS ve artmış ROT'un periodontitis için risk faktörleri olabileceğini veya periodontal inflamasyona yol açtığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, redoks durumundaki değişikliğin periodontitisin nedeni veya sonucu olup olmadığının belirlenmesi çok zordur.

Sinyal iletimini ve gen transkripsiyonunu düzenleyerek ROT'un periodontal doku hasarına yol açması daha karmaşık bir sorundur. Bu konuyla ilgili en az dört yol vardır. Birincisi, ROT, inflamatuvar ve immün cevabını düzenleyen bir sinyal yolağı başlatan NF-kB'yi aktive edebilir(121). İkincisi, ROT, hücre apoptozu ile sonuçlanan c-Jun N-terminal kinase (JNK) aktivasyonunu indüklemeye ile ilişkilendirilmiştir (150). Üçüncüsü, ROT inflamazom aktivasyonu ile ilişkili olup, piroptik hücre ölümüne yol açmaktadır (151). Dördüncüsü, ROT otofajide kritik bir rol oynamaktadır (117).

ROT'un farklı hücrelerde ve farklı yolaklarda yapılan çalışmalarında NF-kB'yi hem aktive edebileceği hem de baskılayabileceği rapor edilmiştir. ROT aracılı NF-kB sinyallerinin aktivasyonu, pro-inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin sentezlenmesiyle sonuçlanır (152). Bu sitokinlerin ekspresyonu, inflamatuvar



cevapları tetikleyerek ve osteoklastik farklılaşmayı sağlayarak periodontal yıkıma yol açmaktadır (153, 154).

## 2.7. Nötrofiller ve Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi

Periodontal inflamasyon sırasında periodonsiyumda nötrofiller baskın hücrelerden biridir ve akut inflamatuvar cevabın temel unsurlarıdır. Nötrofiller, akut inflamasyona cevap olarak degranülasyon ve fagositoz gibi çeşitli adaptif fonksiyonlar geliştirmiştir (155). Patojenleri etkili bir şekilde yok eden büyük miktarlarda ROT ve diğer toksik molekülleri oluşturabilmektedir. Bu ajanlar, oksijene bağlı ve enzimatik mekanizmalar olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

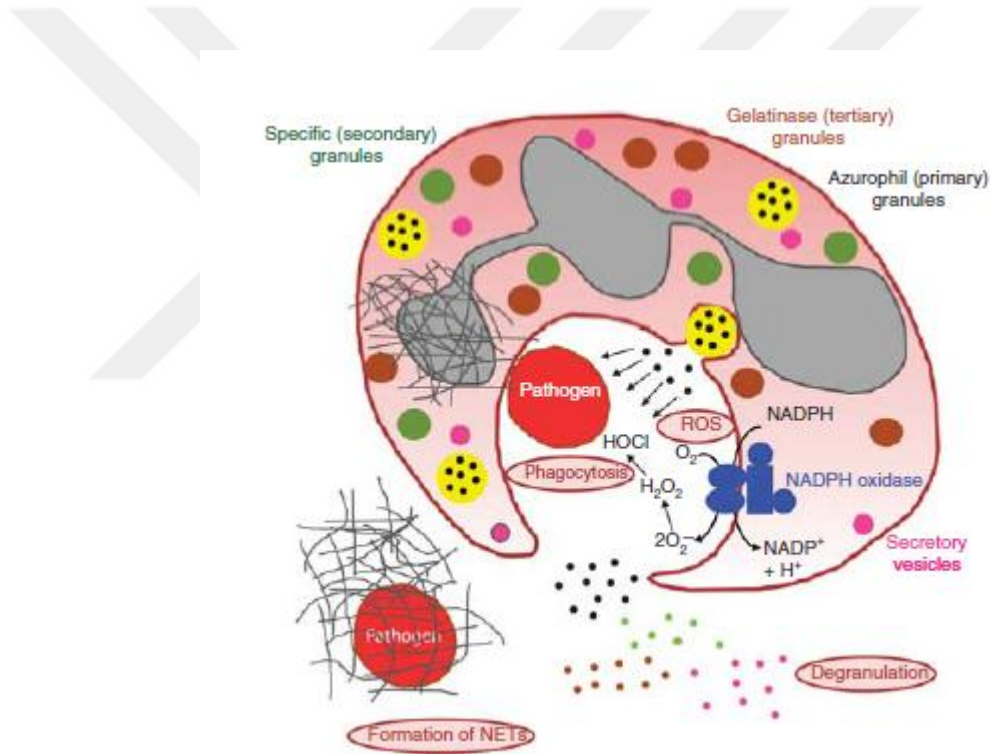
1. İnvaze mikroorganizmalarla PMN'lerin sonucunda, membran üzerinde çoklu enzim kompleksinden oluşan NADPH oksidaz tarafından oksidatif patlama ile ROT ortaya çıkar (156-158).
2. PMN'lerin antibakteriyel diğer bir bileşeni, antimikrobiyal peptidler (a-defensinler ve kateksinler), miyeloperoksidaz, hidrolitik enzimler (lizozim, sialidaz ve kollajenaz), proteazlar (cathepsin G, azurocidin ve elastaz), katyonik fosfolipaz ve metal şelatörleri (laktoferrin) içeren hücre içi granüller havuzlardan oluşur.

Son olarak, PMN dokuyu, nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) olarak adlandırılan antimikrobik "hapishaneler" ile etkileyebilir. NET son zamanlarda tanımlanmıştır ve antimikrobiyal etkinliğin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmiştir (159). Toksik moleküller granüllerden ve nükleer içerikten (DNA ve kromatin) oluşur ve invaze mikroorganizmalara kenetlenir ve bakterinin etkin bir şekilde yok edilmesini sağlar (Şekil 2-11) (160, 161).

İki sistem mikroorganizmaları yok etmek için birlikte çalışmalıdır. Nötrofiller aktive olup oksidatif patlama başlatılır ve azurofil ve spesifik granüllerin harekete geçirilmesi sağlanır. Bu granüller, ya fagozom ile kaynaşır ya da hücre membranı ile kaynaşarak kuvvetli antimikrobiyallerini dokuya salarlar. Spesifik granüllerin plazma veya fagozomal membran ile birleşmesi oksidatif patlama (NADPH oksidaz mekanizması) için önemlidir (162). Bu füzyon, NADPH oksidaz kompleksinin tamamlanmasını sağlar ve hem fagolizozom içinde hem de hücrenin dışında ROT'un üretimine izin verir. Birincil ve ikincil granüllerin degranülasyonu, inflamatuvar

bölgede antimikrobiyal bir ortam yaratılmasına katkıda bulunur ve inflamatuvar patojenlere karşı negatif bir ortam oluşturur.

NADPH oksidaz kompleksi, fagozomal ve plazma membranlarında toplanır ve moleküler oksijeni süperoksite indirgeyerek reaktif oksijen basamağını başlatır. Süperoksit, güçlü bir oksidan değildir, hızla dağılır ve hidrojen peroksit oluşur (163, 164) Süperoksit ayrıca, inflame bölgelerde yüksek seviyelerde olan nitrik oksit ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşturabilir. Fagozoma degranülasyon yapıldıktan sonra myeloperoksidaz (MPO), hidrojen peroksit ile tepkimeye girerek hipoklorik asitler (HOCL) de dâhil olmak üzere çeşitli reaktif türler üretebilir. Fagozomda MPO'nun ana ürünü olduğu düşünülen HOCL, süperoksitten daha reaktiftir ve antimikrobiyal özelliktedir (165).

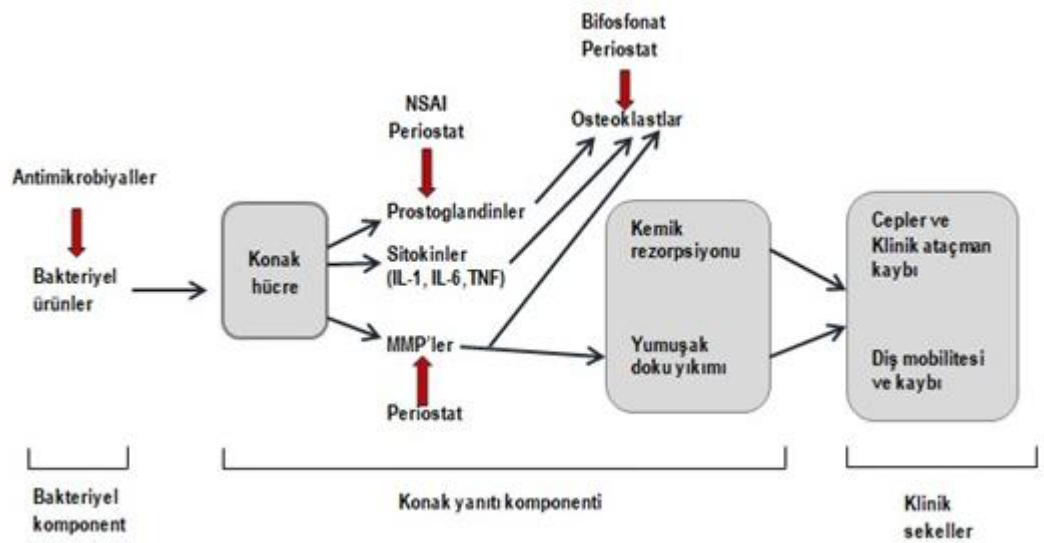


Şekil 2-11: Nötrofillerin NET mekanizması. Nötrofiller, kuvvetli antimikrobiyal bir cephane içerir. NADPH oksidaz, fagositoz sırasında fagolizozomda reaktif ROT'u (ör.,  $H_2O_2$ ,  $OCl^-$  ve  $O_2^-$ ) üretir. Güçlü antimikrobiyal ajanlar içeren çeşitli hücre içi granüller (azurofilik (birincil), spesifik (sekonder), jelatinaz (üçüncül) ve sekresyonlu granüller) degranülasyon yoluyla fagolizozoma ya da hücre dışı boşluğa salınırlar. Son olarak NET, PMNL aktivasyonu sırasında da üretilir (166).

## 2.8.Konak Modülasyonu

Bakteriyal dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılması ve plak oluşumunu kolaylaştıran faktörlerin eliminasyonu periodontal hastalıkların standart tedavisi olarak kabul edilmektedir. Mikroorganizmaların dokuya invaze olabilmeleri ya da periodotal aletlerin ulaşamayacağı bölgelerde bulunması nedeniyle, mekanik periodontal tedavi ile periodonsiyumda bulunan patojen bakterilerin tamamı elimine edilemeyebilir. Bu patojen bakteriler tekrar kolonize olup hastalığın tekrarı için risk faktörü olarak görülürler (167, 168). Ayrıca konak cevabı genetik, çevresel ve kazanılmış faktörlerle modifiye edilmektedir. Bundan dolayı da her hastada periodontal hastalıklara karşı gelişen konak cevabı farklılıklar gösterir ve hastalığın yıkım şiddeti, ilerleme hızı aynı değildir (169).

Konak modülasyonu, periodontolojide subgingival bakteri plağı ile konak immun-inflamatuvar yanıtın etkileşimi sonucu meydana gelen doku hasarını modifiye etmek veya en aza indirmek üzere antiinflamatuvar medyatörler lehine geliştirilen bir tedavi şeklidir (170). Bu amaçla, non-steroid anti-inflamatuvar (NSAI) ilaçlar, bifosfonatlar ve tetrasiklin türevleri gibi farmakolojik ajanların bir kısmının konak modülatörü olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (Şekil 2-12). Diğer ajanların yan etkilerinden dolayı bugüne kadar periodontal hastalıkların tedavisinde konak modülatörü olarak lisans almış ve günümüzde kullanılan tek sistemik medikasyon sub-antimikrobiyal doz doksisisiklidir (SSD) (171).

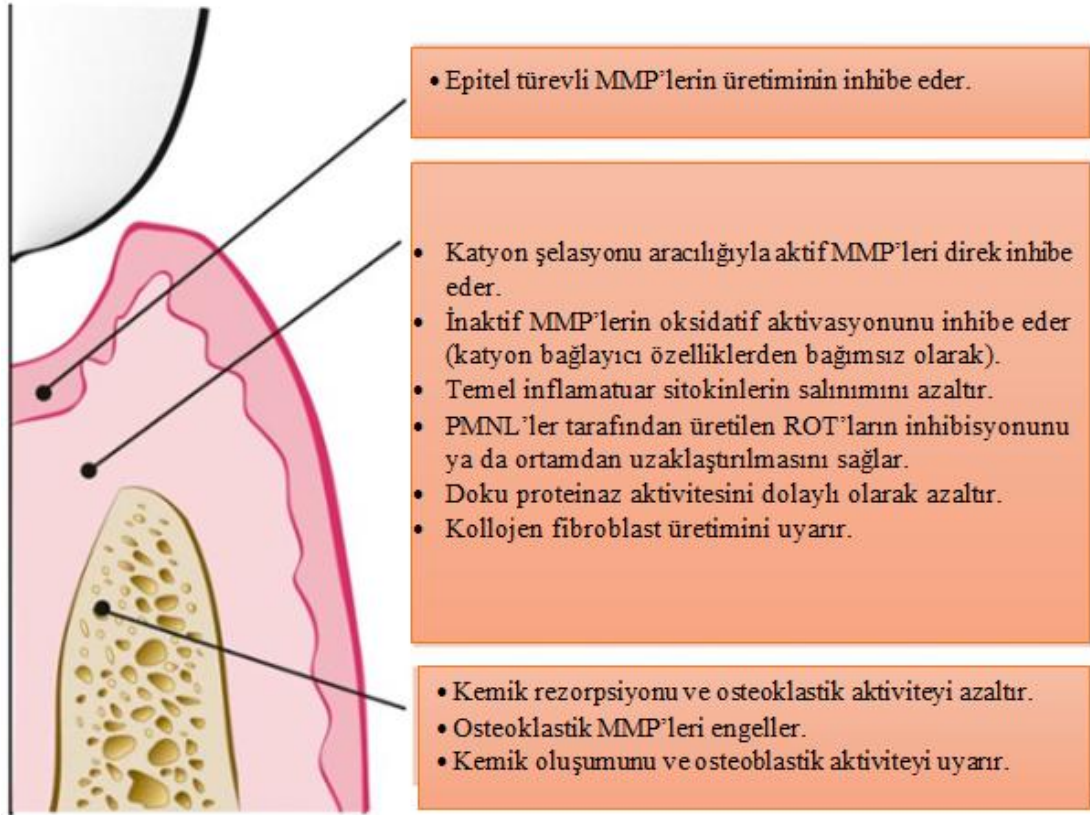


Şekil 2-12: Potansiyel yardımcı terapötik yaklaşımlar. Olası yardımcı terapiler ve periodontitis tedavisinde müdahale noktaları, olayların patolojik basamağıyla ilgili olarak sunulmuştur (171).

### 2.8.1. Sub-antimikrobiyal Doz Doksisisiklin

Günümüzde SDD (Periostat), ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. SDD, Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından kabul edilen kronik periodontitisin tedavisi için özel olarak belirtilen tek sistemik olarak uygulanan konak modülatörüdür (171, 172). Faz I tedavinin destekleyici bir parçası olarak gösterilmiştir ve 20 mg dozda günde iki kez 3-9 ay boyunca kullanılır (171).

Doksisisiklin (aynı zamanda tetrasiklin ailesinin diğer üyeleri), antibiyotik özelliklerine ek olarak, kollajen de dahil olmak üzere ekstraselüler matriks moleküllerini parçalayabilen periodontitiste önemli bir rol oynayan MMP'leri inhibe etme yeteneğine sahiptir (Şekil 2-13) (67, 173). Periodontitis tedavisinde bir konak modülatör olarak SDD kullanılmasının amacı, proinflamatuvar sitokin salınımını azaltmak, çeşitli mekanizmalarla MMP aktivitesini düşürmek ve kollajen üretimini upregüle ederek osteoblastik aktiviteyi ve yeni kemik oluşumunu uyarmaktır (14).



Şekil 2-13: Periodontal dokularda yıkıcı olayların SDD tarafından düzenlenmesi (14)

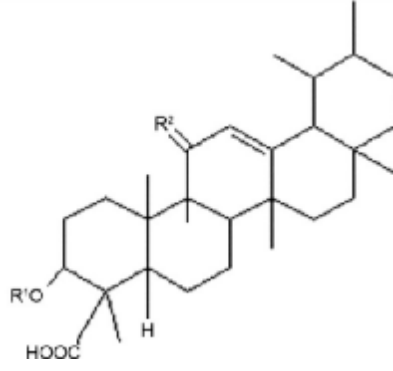
## 2.9. Boswellik Asit ve Chebulagic Asit

Bitkisel ilaçların bir çok terapötik faydalara sahip olduğu düşünülmektedir (174). Dünya nüfusunun %80'i temel sağlık bakımı için bitkisel ilaçları kullanmaktadır(175). Bitkisel ürünler, geniş biyolojik etkinlik, daha yüksek güvenlik seviyesi ve daha düşük maliyet nedeniyle konvansiyonel ilaçlara göre daha fazla tercih edilmektedir. İlave olarak, konvansiyonel ilaçların çeşitli yan etkilere neden olduğu bilinmektedir ve devamlı antibiyotik kullanımına bağlı olarak ilaçlara karşı direnç gelişmiştir. Bu nedenle, hastalıklara karşı bitkisel ilaçların kullanımı giderek artmaktadır (176).

Hastalık süresi boyunca periodontal tedavi hem cerrahi hem de cerrahi olmayan bir prosedürü içerir. Çeşitli antimikrobiyal ve kemoterapik maddeler periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmış ve test edilmiştir. Multifaktöriyel etiyojisi ve kompleks hastalık süreci nedeniyle periodontitisin tedavisinde hala zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle, bitkisel ilaçların, antimikrobiyal, antioksidan, antiseptik, anti-inflamatuvar ve anti-kollajenaz etkilerinden yararlanılmaya çalışılmaktadır (177).

### 2.9.1. Boswellik Asit

Dört büyük pentasiklik triterpen asidin karışımından oluşun (beta-boswellic asit, 3-asetil beta boswellik asit, 11-keto-beta-boswellic asit ve 3-asetil-11-keto-beta-boswellik asit) Boswellik asit (BA), *Boswellia serrata* bitki (*Salai Guggul*) (*Akgünlük bitkisi*) reçinesinden izole edilmektedir. Günlük ağaçları akdeniz ikliminde subtropikal bölgelerde yetişmektedir. Ülkemizde ise en sık Muğla ve Fethiye civarında doğal ortamında bulunmaktadır. BA, gıda takviyesi olarak dünya çapında olarak kullanılmaktadır (178).



Şekil 2-14: Dört pentasiklik triterpenik asidin (BA) moleküler yapısı.  $\beta$ -Boswellic acid, R1=H, R2=H<sub>2</sub>; acetyl- $\beta$ -boswellic acid, R1=Ac, R2=H<sub>2</sub>; 11-keto- $\beta$ -boswellic acid, R1=H, R2=O; acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid, R1=Ac, R2=O.

*Boswellia Serrata* içeren markalı formülasyonlar:

Boswellin®; Sabinsa şirketinin ticari markasıdır, 1991 yılında ABD ve Avrupa pazarına tanıtıldı. Bu ürünlerde, ayrıca kapsaisin içeren ağrı giderici bir yatıştırıcı da bulunur. Boswellik asit içeren ürünler 150-250 mg aralığında değişik kapsül veya tabletlerdir ve oral olarak günde 2-3 defa alınır.

Shallaki®, 1982 yılından bu yana Hindistan'da pazarlanmaktadır ve herhangi bir yan etkisi olmadığı rapor edilmiştir (179). Mimal Şirketi'ne ait ticari markanın lisanslı kullanıcısı olarak Himalayan İlaç Şirketi, Makali, Bangalore tarafından üretilir ve her bir kapsülde 125 mg *Boswellia serrata* içerir. Mükemmel antiinflamatuar ve aneljezik özelliği vardır ayrıca eklem ağrılarının azaltılmasında oldukça faydalıdır. Kullanımı iki günde bir kapsül şeklindedir.

Niltan®, harici uygulamalar için 15 gramlık tüp içinde bir kremdir. Dr. Reddy's Laboratories Şirketi tarafından üretilen aktif bitki özlerinin (boswellin, arbutin, meyankökü özü ve kişniş tohumu yağı) bir bileşimidir. Ciltteki tirozinaz enziminin aktivasyonunu inhibe eder ve böylece melanin üretimini sınırlandırır ki bu da koyu renk cilt oluşumunun azalmasına neden olur.

Rheumatic-X®, Sunrise Herbals, Varanasi (UP, Hindistan) tarafından üretilir ve çeşitli bileşenlerinin yanı sıra 20 mg 'Shallaki' içerir. Romatoid, gut, osteoartrit ve siyatik ağrısı için günde iki kez ya da doktorun verdiği talimatlar doğrultusunda kullanılır (180).

H-15®; Bu ürün İsviçre'de satışa sunulmuştur (181).

### 2.9.1.1. Boswellik Asidin Biyolojik Etkileri

Romatoid artrit, oeteartrit, peritümör ödem, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik kolitis, astım dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (17, 178, 182-185). Ayrıca, analjezik, hepatoprotektif, anti-inflamuar, immünmodülatör, anti-tümör etkisi olduğu rapor edilmiştir(186-192).

Nonsteroidal anti-inflamuar (NSAID) sınıfı ajanlara ait olmakla birlikte, farklı bir etki mekanizmasıyla lökotrien sentezinin anahtar enzimi olan 5-lipooksijenazın inhibisyonu yolu ile etkinlik gösterir (181).

İnvitro çalışmalar ve hayvan modelleri, boswellik asidin, kemotaksis, bronkokonstruksiyon ve artmış vasküler permeabiliteye neden olan lökotrien B4 (LTB-4) üretimine yol açan; yapısında 5-hidroksieikozatetraenoik asid (5-HETE) olan 5-lipoksijenazı (5-LO) içeren pro-inflamatuvar enzim sentezini inhibe ettiği bulunmuştur (193-198).

Quercetin gibi diğer antiinflamatuvar bitkisel ürünler de bu enzimi bloke ederler ama bunu, bir antioksidan gibi davranarak daha genel bir şekilde yaparlarken; BA, 5-LO'nın spesifik inhibitörü gibi görünür(199). 5-LO serbest radikal hasarını kalsiyum dislokasyonunu ve inflamatuvar hücrelerin ilgili bölgeye migrasyonunu arttıran inflamatuvar lökotrienleri üretir. Glikozaminoglikan sentezini bozan, dolayısıyla artritlik durumlarda eklem hasarını hızlandırdığı iyi bilinen NSAID'ların tersine, boswellik asitlerin glikozaminoglikanın bozunmasını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (200-203). Boswellia ekstratlarının ve ketoprofenin glikozaminglikan üzerine etkilerini gösteren in-vivo çalışmalarda, ketoprofenin total glikozaminoglikan içeriğinde azalmaya neden olurken, Boswellia'nın glikozaminoglikanların bozunumunu kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (204).

Ayrıca, Boswellik asitlerin amfizem patogeneğinde rol oynayan insan lökosit elastazını (HLE) inhibe ettiği gözlenmiştir. HLE ayrıca mukus sekresyonunu uyarak kistik fibrozis, kronik bronşit ve akut solunum sıkıntısı sendromunda rol oynayabilir (205, 206). HLE dokularda hasara neden olan diğer bir deyişle

inflatuvar süreci tetikleyen bir serin proteazdır. İnflatuvar süreç üzerindeki bu çift inhibisyon etkisi boswellik asitler için özeldir. Boswellik asitler inflamasyondan sorumlu bir enzim olan 5-LO'nun en güçlü inhibitörüdür (180).

Gayathri ve arkadaşları 2007'de *Boswellia serrata* ekstraktının saf bileşiminin, insan periferel mononükleer kan hücrelerinde (PBMC'ler) ve fare makrofajlarında tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), interlökin-1β'nin (IL-1beta), nitrik oksidin (NO) ve mitojen aktive protein (MAP) kinazın inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar özellik sergilediğini bildirmiştir (207).

Incensole acetate, *Boswellia* reçinesinden izole edilen yeni bir antiinflamatuvar bileşik ve nükleer faktör-kappa B (RANK) aktivasyonunu inhibe etmektedir (208). Boswellik asitler, in-vitro test modellerinde doğrudan 5-LO ürünlerinin sentezini verimli bir şekilde baskılayan direkt 5-LO inhibitörleridir. Fakat böyle bir müdahalenin farmakolojik olarak uygunluğu in-vivo olarak sorgulanmaktadır (209). Boswellik asit, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün aracılık ettiği anjiyogenezisi baskılayarak prostat tümörü büyümesini engeller (210).

Boswellik asitlerin, sağlam insan trombositleri içindeki COX-1 ürün oluşumunu ve ayrıca hücre dışı değerlendirilen örneklemelerde izole COX-1 enziminin aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur (211).

Hücre dışı 5-lipoksijenazın aktivasyonu, kalsiyum konsantrasyonundaki artışa bağlıdır(211). Yapılan çalışmalarda BA'nın bazal kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı ve monositik hücrelerin kalsiyuma bağlı mobilitesini önlediği gösterilmiştir (212, 213).

### **2.9.1.2. Boswellik Asidin Serbest Oksijen Ürünleri Üzerindeki Etkisi**

Oksijen radikalleri, doku tahribatına neden olan faktörlerdir. Heil ve ark., sağlam PMNL'lerde ve hücre dışı bir sistemde BA'nın SOD ile durdurulabilen O<sub>2</sub>-radikali oluşumu üzerindeki etkilerini incelemiştir. BA, sıçan peritoneal PMNL'lerinde NADPH oksidaz aktivitesini sürekli olarak inhibe ettiği ve uyarıcıya



duyarlı insan kanından alınan PMNL preparatlarında oksidatif patlamayı azalttığı ancak membranda bulunan önceden uyarılmış PMNL'lerin NADPH-oksidadaz aktivitesini bloke etmede başarısız olduğunu göstermiştir (214).

Yapılan çalışmalarda BA'nın, lökositlerde ROT oluşumunu uyardığı ve BA tarafından ortaya çıkan ROT'un, lökositlerdeki redoks duyarlı 5-lipoksigenaz enzimini geri dönüşümsüz bir şekilde inaktive ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca *B. serrata*'nın izomerik bir karışımının da HL-60 hücrelerinde ve ayrıca tümör hücre çizgilerinde ROT konsantrasyonlarında büyük oranda yükselmeye neden olduğu bulunmuştur (212).

Bu veriler BA'nın PMNL'lerdeki oksijen radikali oluşumu üzerindeki doğrudan inhibe edici etkilerini ortaya koymaktadır.

### **2.9.1.3. Boswellik Asidin Anti-inflamatuvar Etkisi**

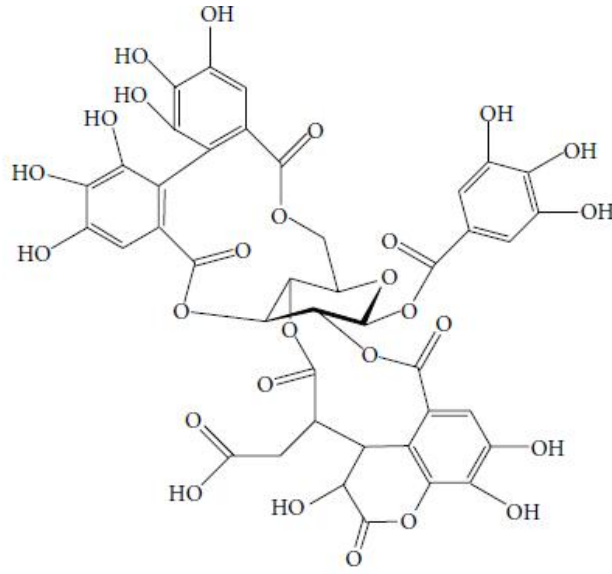
Genellikle sitosolde bulunan transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa$ B), nötrofil granüositler tarafından üretilir ve enfeksiyöz hastalıklara karşı savunma ve inflamatuvar süreçlerin indüksiyonu ile ilgili birçok geni aktive eder. Varlığı, sitokinlerin, kemokinlerin oluşumu ya da hareketi için bir ön şarttır ve dolayısıyla herhangi bir NF- $\kappa$ B inhibitörü, hücrel savunma ve inflamatuvar reaksiyonların azalmasına neden olacaktır. BA'nın bu konuda olası etkileri söz konusudur; yapılan bir çalışmaya göre, BA'nın NF- $\kappa$ B'nin doğal bir inhibitörü olduğu ortaya çıkmıştır. BA farelerde *invivo* 1 hafta boyunca uygulanmış ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe etmiştir. Bu durum, BA'nın neden sitokin üretimini inhibe ettiğinin bir açıklaması olabilir (215).

Bununla birlikte, NF- $\kappa$ B'nin inhibisyonu sadece BA'nın faaliyetiyle ilgili değildir. Daha önce Moussaieff ve ark., *Boswellia* reçinelerinden izole edilen bir bileşik olan incensole asetatın da NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir. İnflame fare pençesi modelinde yaptıkları başka bir çalışmada bu durumu anti-inflamatuvar etkinliği ile birleştirmişler. Bu araştırmalar, BA'nın ve *B. serrata*'nın diğer bileşenlerinin anti-inflamatuvar etkisini, NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe etmesiyle başlatabileceğini göstermektedir (216).

## 2.9.2. Chebulagic Asit

Hidrolize edilebilir tanenler içeren birçok bitkinin farklı hastalıkların tedavisinde kullanıldığı iyi bilinmektedir. *Terminalia chebula* (Kara halile), Güney Asya, Hindistan, Nepal, Güney-batı Çin, Güney Sri Lanka, Malezya ve Vietnamda yaygın olarak yetişir. *T. Chebula*, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, paraliz, ateş, gastroenterit ve yara enfeksiyonu gibi çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (217, 218). Yapılan çalışmalar *T. chebula*'nın antioksidan (219-221), antimikrobiyal (222), antikanser (22, 223), antidiyabetik (224), antiviral (225) ve depigmentasyon özellikleri (226) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. *T. chebula*'nın meyvelerindeki ana bileşenlerden biri olan bir benzopiran tannin yapısındaki Chebulagic asit (CHE), çeşitli farmakolojik etkilere sahip doğal bir bileşiktir.

Kronik inflamatuvar eklem hastalıkları ile ilgili yapılan bir çalışmada CHE'nin transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) üretimini ve CD4 ve CD25 T hücre sayısını arttırarak, inflamasyonun ilerlemesini durdurduğunu, hastalığı baskıladığını göstermişlerdir. Aynı zamanda CHE'nin belirli dozlarda verildiğinde lökosit proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ve immun aracılı patojen yolağı engellediğini belirtmişlerdir (227). Lökositlerden kaynaklı ROT üretimini (228) ve sitotoksik T lenfositlerden kaynaklanan sitotoksiteyi (25) inhibe ettiği gösterilmiştir. CHE ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise anti-anjiogenik etkileri bulunmuştur (229). Ek olarak fare makrofajlarında lipopolisakkaritle (LPS) indüklenen nitrik oksit üretimini baskıladığı tespit edilmiştir (230). Reddy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada insan kanser hücrelerinde COX-2 ve 5-LOX' in dual inhibitörü olduğu ve anti-proliferatif etkisi olduğunu göstermişlerdir (28). Ayrıca, LPS kaynaklı fare makrofaj hücrelerinde CHE'nin anti-inflamatuvar etkileri, bir mekanizma ile gösterilmiştir (231).



Hepatoprotektif (232)  
Antiviral (2, 233)  
İmmünosupresif (234)  
Antidiabetik (231, 235)  
Nöroprotektif (9, 236)  
Antianjiogenezis (229)  
Antiproliferatif (237)  
Anti-inflamatuar (231)

Şekil 2-15: CHE'nin moleküler yapısı ve olası etkileri.

Bu çalışma, literatür taramamıza göre CHE ve BA'nın periodonsiyumda çalışıldığı ilk araştırmadır. Çalışmanın amacı sistemik olarak uygulanan CHE ve BA'nın periodonsiyuma etkilerini biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirip, periodontal hastalık tedavisindeki etkinliğinin doksisisiklin ve salinle karşılaştırmalı olarak incelenmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deney Protokolü

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 2016-02-06/01 protokol numarası ile onaylandı. Çalışmada Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri ve Araştırma Merkezinden temin edilen 8-10 haftalık, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 49 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar aynı kuruma ait tesislerde sabit sıcaklıktaki ( $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) ortamda, 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodunda, standart sıçan yemi verilerek beslenme şartları eşit olacak şekilde deney süresince muhafaza edildi.

#### 3.2. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

Kontrol grubu hariç tüm sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturuldu. Öncelikle 75-100 mg/kg dozda ketamin-HCl + 10 mg/kg ksilazin HCl intraperitoneal yolla verilerek sistemik anestezi sağlandı. Daha sonra sıçanların sağ ve sol mandibular 1. molar dişlerine ağrı veya kanamaya neden olabilecek herhangi bir cerrahi müdahale yapılmaksızın 3.0 steril ipek sutur subgingival konumda düğüm mezialde kalacak şekilde bağlandı (Şekil 3-1). 15 gün boyunca yumuşak diyet verildi. Bu mekanizma ile mikrobiyal dental plak birikiminin ve inflamasyonun indüklenmesiyle deneysel periodontitis oluşturuldu.



Şekil 3-1: ligatür uygulaması

### 3.3. Deney Grupları

Deneyisel çalışmada 49 adet Wistar sıçan rastgele 7 eşit gruba ayrıldı.

**1.grup (K):** Sağlıklı kontrol grubu

**2. grup (S):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca oral yolla salin uygulanan grup

**3.grup (BA50):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca intraperitoneal yolla 50 mg/kg BA uygulanan grup

**4. grup (BA75):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca intraperitoneal yolla 75 mg/kg BA uygulanan grup

**5. grup (CHE40):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca intraperitoneal yolla 40 mg/kg CHE uygulanan grup

**6. grup (CHE80):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca intraperitoneal yolla 80 mg/kg CHE uygulanan grup

**7.grup (DOK):** Deneyisel periodontitis oluşturulduktan sonra ligatürü çıkartılan ve 15 gün boyunca oral yolla doksisisiklin uygulanan grup

### 3.4. İlaç Uygulaması

Deneye başlamadan önce ve deney periyodu boyunca her hafta sıçanların ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Her ölçümden sonra hayvanların değişen ağırlıklarına göre hassas tartı ile ilacın doz ayarlaması yapıldı. İlaçlar her gün aynı saatte uygulandı. İlaçlar, deneysel periodontitis oluşumunu takiben ligatürün çıkartılıp mikrobiyal dental biyofilm birikiminin elimine edilmesinden sonra uygulandı. Gruplara salin, BA, CHE ve doksisisiklin uygulandı. BA ve CHE (Shaanxi Zhengsheng Kangyuan Bio-Medical Co., Ltd., China) salin solüsyonu içerisinde çözülerek günde 1 kez intraperitoneal injeksiyon yoluyla verildi. Doksisisiklin %1'lik karboksimetil selüloz çözeltisinde 6mg/kg doksisisiklin dozajına göre hazırlanmıştır. Doksisisiklin özel hazırlanmış yuvarlak uçlu, eğimli, metal besleme iğnesi (feeding needle) yardımıyla oral yolla oral gavaj yolu ile uygulandı.



Şekil 3-2: Hassas tartı

Deney periyodu sonunda sıçanlardan derin anestezi altında (Rompun®, 10 mg/kg ve Xylazine® 40 mg/kg, intramusküler), intra-kardiyak kan örnekleri alındı. Kardiyak bölgeden 5 ml kan örnekleri alınmasından sonra sıçanlar dekapitasyon metodu ile sakrifiye edildi. Serum kan hücrelerinden ayırtırmak için 10 dakika x 3000 g'de santrifüj (Hettich EBA 20, Almanya) edildi. Santrifüj edilen kan örneklerinden elde edilen serum ependorf tüpüne alınıp biyokimyasal analiz yapılmaya kadar -80 °C'de bekletildi.



Şekil 3-3: Kan örneklerinin alınması

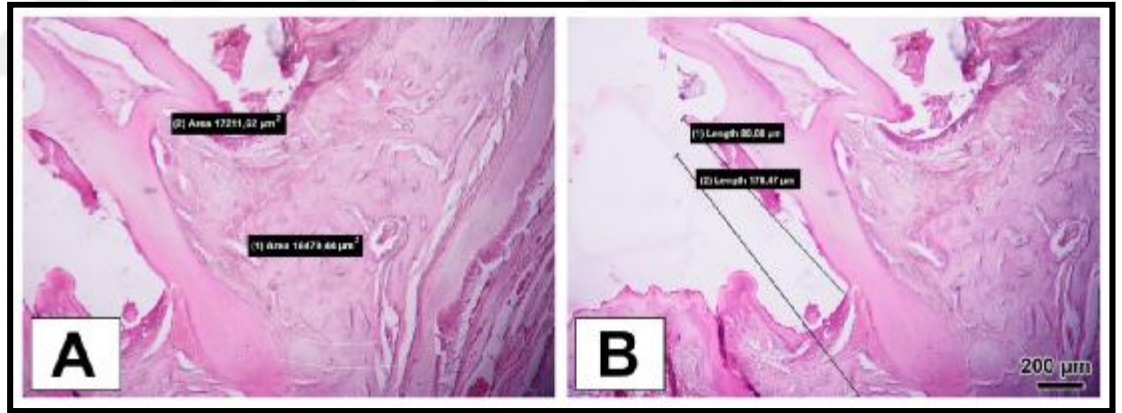
### 3.5. Histolojik Doku Takibi ve Kesitlerin Alınması

Tüm gruplardan histolojik analiz için alınan sol mandibular diş ve dişeti dokuları kimyasal tespit için %10 luk nötral formaldehit solüsyonu ( 10 ml % 40'lık formaldehit, 90 ml distile su) içinde 10 gün boyunca fikse edildi. Fiksasyonu takiben akarsuda yıkanan dokular, dekalsifikasyon için % 10 luk formik asit çözeltisi içerisinde 20 gün boyunca tutuldu. Çözelti üç günde bir değiştirilerek dekalsifikasyon süreci tamamlandı. Dekalsifikasyonu tamamlanan dokular doku takip işlemine tabi tutulmak üzere 1 gece boyunca akarsuda yıkandı. Öncelikle %70 lik alkolde 1 gece bekletilen dokular, sırasıyla %80, %96 ve % 100 lük alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Bunu takiben ksilen ile şeffaflaştırma yapılarak parafine gömüldü.

Parafin bloklardan sistematik rastgele örnekleme kuralına uygun olarak 1/20 örnekleme ile Leica RM 2125RT rotary mikrotomu (Leica, Nussloch, Germany) kullanılarak 10 µm kalınlığındaki kesitler elde edildi. Dokulardan elde edilen kesitler uygun deparafinizasyon için öncelikle 1 gece boyunca 580C'de etüvde bekletildi. Ksilen serileri ile deparafinizasyona devam edildi. Alkol serilerinden (%100-%96-%80-%70) geçirilen kesitler çeşme suyunda yıkandıktan sonra hematoksilin-eozin (Harris'in Hematoksileni) yöntemi ile boyandı.

### 3.5.1. Stereolojik Değerlendirme

Sistematik rasgele örnekleme kuralı, stereolojik analizler için kullanıldı [239, 240]. Bu örnekleme, stereolojinin etkinlik prensibine uygun ‘hata katsayısı (HK)’’değeri ( $<0.05$ ) ile belirlendi. Tüm kesitlerden x10 luk ve x4 lük büyütmelemede kamera ataçmanlı ışık mikroskopunda (Carl Zeiss, Germany) görüntüler elde edildi. Kullanılan mikroskop (Olympus BX53, Center Valley, PA) ile resimler üzerinde , ataşman seviyesi (AS), Alveoler kemik seviyesi (AKS)  $\mu\text{m}$  olarak ve alveolar kemik alanı (AKA) % olarak hesaplandı. Ayrıca her gruba ait ‘değişim katsayısı (DK)’ değerleri ( $\leq \% 20$ ) hesaplanarak analiz için uygun hayvan sayısı tespit edildi [241]. İlk molar dişin AKS’si, mine-sement bileşiminden (CEJ) alveolar kret tepesine kadar ölçüldü. Furkasyon alanı, kökler arasında bulunan hayali bir çizgi kullanılarak saptandı. Trabeküler kemik alanının ve kemik iliği bölgesinin toplamı, AKA olarak kabul edildi. AS, CEJ ve bağ dokusu ataşmanının en koronal kısmı arasındaki alan hesaplanarak belirlendi (şekil 22).



Şekil 3-4: A’da AKA ve B’de AS, AKS ölçümleri gösterilmektedir. (Orijinal büyütme: x40, Hematoksilen-eozin boyama)

### 3.5.2. Biyokimyasal Analiz

Serum örneklerinde TAS, TOS, OSİ seviyelerinin analizleri yapıldı. Dişeti, fosfat tamponlu salin (PBS; 4°C, pH7.0) içerisinde 10 mg doku/mL PBS solüsyon



olacak şekilde dilüe edildi. Örnekler homojenizatör (T18Ultra Turrax; IkaLabortechnik, Staufen, Almanya) kullanılarak, 6000 rpm de 10 sn'lik intervallerle 30 sn olmak üzere 5 kez homojenize edildi. Homojenizatlar 10000 rpm'de 20 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden TAS, TOS analizleri yapıldı.

### 3.5.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Analizi

TAS düzeyleri TAS kolorimetrik assay kit (No:TA02; OXFORD Biomedical Research, MI, ABD) kullanılarak üreticinin tavsiyelerine uyularak ölçüldü.

Kit içeriği:

- 1.Dilüsyon tamponu
- 2.Copper solüsyonu
- 3.Durdurucu solüsyon
- 4.Trolox Standart

Metodun prensibi: Antioksidanların  $Cu^{+2}$  i  $Cu^{+1}$  e indirgeme potansiyeline dayanır. Cu içerikli TAS reaktifleri örnek ve standart solüsyon içindeki antioksidan içerikle oluşan indirgenmiş bakırın kromojenik TAS reaktifiyle 450 nm'de verdiği absorbanslar mikropalak okuyucu (PoweamMedical, Nanjing, Çin) kullanılarak tespit edildi.

Yöntem:

1. Örnekler ve standartlar 1:40 oranında dilüsyon tamponu ile seyreltildi.
2. 200 µl seyreltilmiş örnek ve standartlardan alındı.
3. Plakalar 450 nm de referans ölçüm için okundu.
4. 50 µl Copper solüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 3 dakika beklendi.
5. 50 µl durdurucu solüsyon eklendi.
6. 450 nm de ikinci kez okundu.

Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplandı ve  $\mu\text{M}$  Trolox/L olarak ifade edildi.

### 3.5.2.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Analizi

TOS analizi için enzim-bağlı immunosorbentassay (ELISA) kit (Sunredbio, Shangai, Çin) kullanıldı.

Kit içeriği:

- 1.Standart
- 2.Standart seyreltici
3. Streptavidin-HRP konjuge reaktif
- 4.Yıkama solüsyonu
- 5.Biotin-TOS antikoru
- 6.Kromojen solüsyon A
- 7.Kromojen solüsyon B
8. Durdurucu solüsyon

Standartların hazırlanması: Konsantrasyonu 64pg/ml olan stok standart çözeltiden standart dilüenti kullanılarak seri dilüsyonlar yapıldı, 32pg/ml, 16pg/ml, 8 pg/ml, 4 pg/ml, 2 pg/ml, 1 pg/ml standartları oluşturuldu.

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: 30 kat konsantre yıkama çözeltisi distile su kullanılarak dilüe edildi (20 ml konsantre yıkama solüsyonu + 580 ml distile su).

Yöntemin prensibi: TOS monoklonal antikor eklenmiş kuyucuklara eklenen standart çözeltisi ve örnekler içinde bulunan TOS bu antikorlara bağlanır. Ortama Biyotinle etiketlenmiş ikinci bir TOS antikoru ve Streptavidin-HRP konjugat eklenir. Katı faza bağlı TOS'a Biotinle etiketlenmiş antikor ve biotine affinitesi olan

Streptavidin-HRP bağlanır. İnkübasyon ve yıkama sonucunda eklenen kromojen solüsyonları enzim reaksiyonu sonucunda renk değişimi oluşturur. ELİSA okuyucu cihazda(PoweamMedical, Nanjing, Çin) 450 nm'de absorbanslar okutulur. Standart solüsyonlarının absorbanslarından hesaplanarak oluşturulan standart eğrisi yardımıyla numune konsantrasyonları bulundu.

Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi.

### 3.5.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total oksidan seviyenin total antioksidan seviyeye yüzde oranı oksidatif stres derecesinin belirteci olan OSİ'ni verir. Hesaplamayı gerçekleştirebilmek için TOS nmol/ml olan birimi,  $\mu\text{mol/L}$  'ye çevrilip hesaplandı.

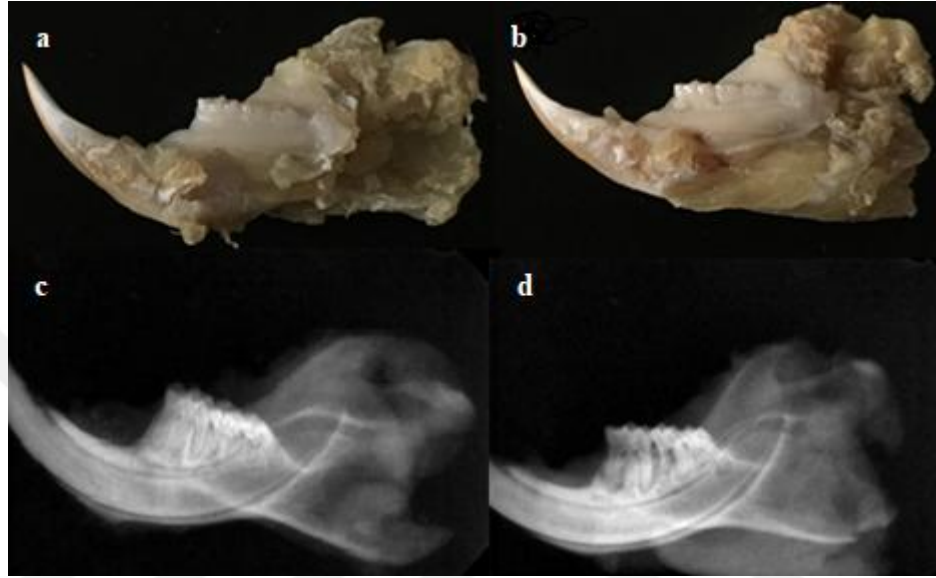
$$\text{OSİ} = (\text{TOS}, \mu\text{mol/L}) / (\text{TAS}, \mu\text{mol TroloxEquiv/L}) \times 100$$

### 3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım verilerini değerlendirerek gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü Anova testi (posthoc testi, Tukey's) uygulandı. Parametrik olmayan verilerin analizi Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlerin istatistiksel analizlerinde ve  $p < 0.05$ 'in altındaki farklılıklar anlamlı olarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma sırasında deneysel aşamada S grubundan 1 adet denek kaybedildi. Uygulanan deneysel işlemlerde 15. gün sonunda alt çene 1. molar dişler çevresinde sert ve yumuşak doku kaybı tespit edildi (Şekil4-1).



Şekil 4-1: Sağlıklı ve periodontitisli periodonsiyumun klinik ve radyografik görüntüsü a. Sağlıklı periodonsiyumun klinik görüntüsü. b: Deneysel periodontitisli periodonsiyumun klinik görüntüsü. c: Sağlıklı periodonsiyumun radyografik görüntüsü. d: Deneysel periodontitisli periodonsiyumun radyografik görüntüsü.

### 4.1. Biyokimyasal Sonuçlar

#### 4.1.1. Serum TAS Sonuçları

Serum TAS verilerinin, S ve BA75 uygulanan gruplarda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca, DOK, CHE, BA50 uygulanan gruplarda, salin uygulanan gruba kıyasla TAS değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi. TAS verilerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4-1).

#### 4.1.2. Serum TOS Sonuçları

Serum TOS verilerinin, salin uygulanan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). DOK, CHE ve BA uygulanan gruplarda salin uygulanan gruba kıyasla TOS verilerinin daha düşük olduğu görüldü. DOK grubunda, CHE40, CHE80 ve salin gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4-1).

#### 4.1.3. OSİ Sonuçları

OSİ verilerinin, CHE80, BA75 ve doksisisiklin uygulanan gruplarda, salin uygulanan gruba göre daha düşük olduğu belirlendi. Salin, CHE40 ve BA50 uygulanan grupların OSİ verileri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Çalışma grupların Biyokimyasal verileri:

<sup>a</sup>: istatistiksel olarak S grubuna göre anlamlı  $p<0.05$

<sup>b</sup>: istatistiksel olarak CHE40 grubuna göre anlamlı  $p<0.05$

<sup>c</sup>: istatistiksel olarak CHE80 grubuna göre anlamlı  $p<0.05$

<sup>d</sup>: istatistiksel olarak K grubuna göre anlamlı  $p<0.05$

	<b>TAS</b>	<b>TOS</b>	<b>OSİ</b>
<b>K</b> Ort±SS	183,2±31,36	1,91±0,4	1,07±0,31
<b>S</b> Ort±SS	160,8± 11,36	2,28±0,12 <sup>d</sup>	1,42±0,12
<b>Dok</b> Ort±SS	178,63±24,74	1,77±0,1 <sup>a,b, c</sup>	1±0,14
<b>CHE40</b> Ort±SS	166,06±46,87	2,11±0,17	1,45±0,75
<b>CHE80</b> Ort±SS	192,34±28,24	2,11±0,23	1,13±0,26
<b>BA50</b> Ort±SS	162,86±53,87	1,98±0,12	1,43±0,8
<b>BA75</b> Ort±SS	157,37±14,85	2,06±0,07	1,32±0,14

## **4.2. Histomorfometrik Sonuçlar**

### **4.2.1. Ataşman Seviyesi (AS) Sonuçları**

AS verileri Tablo 4-2’de gösterildi. AS verilerinin, S grubunda K grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). AS değerleri Dok, CHE ve BOS uygulanan gruplarda S grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Dok, BOS ve CHE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

### **4.2.2. Alveoler Kemik Seviyesi Sonuçları**

AKS verileri Tablo 4-2 de gösterilmiştir. AKS verilerinin, S grubunda K grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Dok, CHE ve BOS uygulanan gruplarda S grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0,05$ ). Dok, BOS ve CHE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

### **4.2.3. Alveoler Kemik Alanı Sonuçları**

AKA verileri Tablo 4-2 de gösterilmiştir. AKA verilerinin, S grubunda K grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ). Dok, CHE ve BOS uygulanan gruplarda S grubuna göre AKA değerleri daha yüksek tespit edildi. Ancak bu fark, Dok, CHE ve BOS75 gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ); Dok, BOS ve CHE80 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

Tablo 4-2: Çalışma gruplarının histomorfometrik verileri

<sup>a</sup>: istatistiksel olarak S grubuna göre anlamlı (p<0,05)

<sup>b</sup>: istatistiksel olarak BOS50 grubuna göre anlamlı (p<0,05)

<b>Gruplar</b>	<b>AS</b>	<b>AKS</b>	<b>AKA</b>
<b>K</b> Ort±SS	79,52± 5,17 <sup>a</sup>	135,83±12,75 <sup>a</sup>	68,97±11,45 <sup>a</sup>
<b>S</b> Ort±SS	171,55±20,21	202,84±17,53	42,95±10,22
<b>Dok</b> Ort±SS	80,37± 12,63 <sup>a</sup>	149,11±18,5 <sup>a</sup>	65,1±13,48 <sup>a</sup>
<b>CHE40</b> Ort±SS	87,46± 11,65 <sup>a</sup>	154,78±23,37 <sup>a</sup>	81,43±12,25 <sup>a,b</sup>
<b>CHE80</b> Ort±SS	80,37±12,63 <sup>a</sup>	149,11± 18,5 <sup>a</sup>	65,1±13,48 <sup>a</sup>
<b>BA50</b> Ort±SS	88,74± 14,46 <sup>a</sup>	162,08± 12,79 <sup>a</sup>	56,96±14,9
<b>BA75</b> Ort±SS	95,45±11,34 <sup>a</sup>	156,57±16,06 <sup>a</sup>	69,84±12,18 <sup>a</sup>

## 5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, bakteriyel biyofilmi ve inflamatuvar yanıtın oluşumunu içeren multifaktöriyel hastalıkları kapsar. Bakteriyel biyofilmin, gingivitisin başlatılmasında ve periodontal dokuların tahrip edilmesinde birincil etiyojik faktör olduğu gösterilmiştir (167). Bakteriyel invazyon ya da bölgede bakteri endotoksinlerinin varlığı, gingivitis ve periodontal doku yıkımının oluşması için bir ön şart olmakla birlikte, varlığı tek başına hastalığın varyansının nispeten küçük bir oranını (% 20) oluşturmaktadır (238). Yeni patogenez modeline göre tek başına bakteri varlığı, hastalığın başlangıcının ve ilerlemesinin açıklanması için yeterli değildir (1, 46). Esas olarak periodontal hastalığa bağlı yumuşak ve sert doku yıkımı, konağın bakteriyel invazyona karşı geliştirdiği immuno-inflamatuvar yanıtın sonucudur.

Periodontal hastalıkların patogeneğinde konak faktörünün ön plana çıkması ile periodontal tedavi stratejileri arasına konak modülasyonu da eklenmiştir. Konak modülasyonu, mikroorganizmalara karşı oluşan inflamatuvar cevabın doku hasarı oluşturmayacak şekilde modifiye edilmesi şeklinde ifade edilebilir (141).

Hastalık sürecinde, polimorfonükleer lökositler gibi konakçı hücreler, bakteriyel patojenlere karşı konak savunmasının bir parçası olarak ROT üretir (8). Bununla birlikte, antioksidan sistemlerin kaldırabileceğinde fazla ROT üretimi (oksidatif stres), konak dokuda DNA, protein ve lipitlere zarar verir (239). Oksidatif stresin diabet, ateroskleroz gibi birçok kronik hastalığın başlaması ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar vardır (111, 240-242). Deneysel periodontitis modellerinde, doku yıkımının ilerlemesinde oksidatif stresin rol aldığı gösterilmiştir (243-246).

Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde boswellik asit ve chebulagic asidin antioksidan özelliklerinin ve periodonsiyuma etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Periodontal tedavi, periodonsiyumun yeniden düzenlenmesini amaçlar. Hasar görmüş periodontal dokular için yeni tedavi stratejilerini test etmek ve doğrulamak amacıyla uygun deneysel hayvan modelleri gereklidir. Periodontitis ve tedavi



stratejilerini modellemek için köpekler, sıçanlar, tavşanlar, domuzlar, hamsterler ve güvercinler gibi farklı hayvan türleri kullanılabilir (247). Primatların insanlara daha çok benzerlik göstermesine rağmen; sıçanlar, periodontal hastalıkların patogenezi için en yaygın olarak kullanılan hayvanlardır. Bunun sebepleri arasında sıçanların ucuz ve daha kolay elde edilebilir olması, germ-free koşullarda üretilir olması sayılabilir (248-250). Sıçan dişinin anatomik yapısı diş yüzeyine birleşim epiteli ile atake olması ve sığ diş eti oluşunun olması açısından insan diş eti yapısına oldukça benzerdir. Sıçanların periodontal patogeneze yolakları ve bunun sonucunda ortaya çıkan klinik ve histolojik tabloları ile insanlarınki arasında benzerlikler olduğu tespit edilmiştir (251). Sıçanlarda da en çok kullanılanları *Sprague dawley* ya da *Wistar dawley* sıçan türüdür ve ligatür bağlanması, LPS uygulaması ve cerrahi defekt oluşturulması gibi çeşitli yöntemlerle deneysel periodontitis çalışmaları yapılabilir (252-257). Ligatür kullanılarak oluşturulan çalışmalarda doğala en yakın periodontitis modeli elde edildiği düşünülmektedir (258). Sıçanlarda çenenin her dört bölgesinde bir kesici 3 azı dişi bulunur (259, 260). Molar dişleri, insanlara benzeyen anatomik özelliklerinden dolayı periodontitis için uygun modellerdir (251, 261). Bu çalışmada *Wistar dawley* türü ve literatürdeki verilere dayanarak ligatür bağlama yöntemi kullanılmıştır ve alt çene 1. Molar dişlerine steril 3.0 ipek sütür bağlanması sonucu deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Literatürde 7., 11., 15. ve 20. günlerde oluşturulan deneysel periodontitis modelleri mevcuttur (254, 257, 258, 262, 263). Kuhr ve ark. (263) ve De Lima ve ark. (264) yaptıkları çalışmalarda oluşturdukları deneysel periodontitis modellerinde en fazla kemik kaybının 15 günlük sürede meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada bundan dolayı 15 günlük deneysel periodontitis oluşturulan model kullanılmıştır.

BA, dört büyük pentasiklik triterpen asidin karışımından oluşmuştur. *Boswellia serrata* (*Salai Guggul*) bitkisinin reçinesinden izole edilir. Analjezik, anti-inflamuar, immünmodülatör, anti-tümör özellikleri olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (17, 178, 182-192).

Önerilen doz mevcut denemelere dayanmaktadır, optimal dozun ne olduğu açık değildir. Günlük diyetle 125-250 mg aralığında değişen kapsül veya tabletler halinde besin takviyesi olarak alınan markalı formülasyonları mevcuttur (180).

BA'nın literatürde mevcut olan hayvan çalışmalarında çok farklı doz aralıkları var olup; intraperiotenal uygulamalanan çalışmaları sayılıdır (265-271). Ebrahimpour ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 40, 80 ve 160 mg/kg dozlarda 21 gün boyunca BA'yı sıçanlara intraperitoneal olarak uygulamışlardır. 80 ve 160 mg/kg BA uyguladıkları gruplarda BA'nın ROT'u önemli ölçüde azalttığını ve bu farkın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulurken, 40 mg/kg uyguladıkları grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görmemişlerdir. Doza bağlı olarak 160 mg/kg BA'nın oksidatif stresi önlemede daha başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (270). Başka bir çalışmada sıçanlara oral olarak 250 mg/kg BA uygulanmıştır ve anti-inflamatuvar etkisinin olduğunu göstermişlerdir (269). BA'nın toksisite ve güven aralığı ile ilgili yapılan bir çalışmada oral veya intraperitoneal olarak 2 g/kg'a kadar doz uygulandığında dahi, herhangi bir mortalite duyarlılığı görülmemiştir ya da davranışsal bir değişiklik oluşmamıştır (272). Bu çalışmada, intraperitoneal uygulamanın daha kolay bulunması ve yüksek güven aralığının olmasından dolayı ratlara 50 ve 75 mg/kg dozlarda günde bir kez intraperitoneal BA uygulaması yapılmıştır.

BA'nın antioksidatif, anti-inflamatuvar ve immunmodülatör özellikleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (186-192). BA, NF- $\kappa$ B ekspresyonunu engeller ve ayrıca 5-LO'nun spesifik inhibitörüdür (199, 215). Bu özellikleriyle anti-inflamtuvar etkinliğini gösterir.

Ammon ve ark.'nın 1993 yılında yaptıkları invitro çalışmalarında, boswellik asitlerin 5-LO yoluyla lökotrien sentezini inhibe ettiğini ancak 12-lipoksijenaz veya siklooksijenaz aktivitelerini etkilemediğini ve araşidonik asidin demir ya da askorbat ile peroksidasyonunu önlemediğini açığa kavuşturmuştur. Bu nedenle, boswellik asitlerin, direkt olarak 5-LO ile etkileştiği ya da translokasyonunu bloke ettiği, lökotrien sentezinin non-redoks inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (273, 274). Bazı çalışmalarda BA'nın prostoglandin E sentezini ve katepsin G'yi inhibe ederek anti-artritik etki gösterdiği gösterilmiştir (275, 276).

Cuaz-Pérolin ve ark. (215) farelerle yaptıkları bir çalışmada BA'nın NF- $\kappa$ B'yi inhibe ettiğini göstermişlerdir. NF- $\kappa$ B, nötrofil granülosilerinden salınır ve inflamatuvar süreçte sitokin ve kemokinlerin oluşumu için ön koşuldur. NF- $\kappa$ B'nin

inhibe olmasıyla dolaylı olarak BA'nın proinflamatuvar sitokin salınımını engellediğini söyleyebiliriz.

Yapılan bir çalışmada inflame bölgeye göç edecek olan PMNL'lerdeki NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ederek BA'nın oksidatif patlamayı azalttığını ancak bölgede bulunan PMNL'lerin NADPH oksidaz enzimini bloke etmede başarısız olduğu gösterilmiştir (214).

Bazı çalışmalar ise, boswellik asitlerin immünomodülatör özelliklerinin tümüyle etkili olmadığı görüşünü desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada BA'nın lökositlerde ROT oluşumunu uyardığı gösterilmiştir. Araşidonik asitlerin oluşumuna ve aynı zamanda 5-lipoksijenaz yoluyla lökotrienlere dönüşmesine neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tümör hücrelerinde de ROT konsantrasyonlarının büyük oranda yükseldiğini tespit etmişlerdir (212).

Hidrolize edilebilir tanenler içeren *T. chebula* bitkisinin ana bileşenlerinden biri olan chebulagic asidin antioksidan (219-221), antimikrobiyal (222) ve immunomodülatör (27, 234) gibi çeşitli etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. CHE'nin etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada artritik sıçanlara oral olarak 40, 80, 160 ve 320 mg/kg dozlarda CHE uygulanmıştır. 40 ve 80 mg/kg'lık dozda uygulanan gruplarda adjuvanla indüklenen artritide herhangi bir etki bulunmazken; CHE'nin 160 ve 320 mg/kg dozlarda uygulanan gruplarında istatistiksel olarak anlamlı büyük ölçüde anti-inflamatuvar etkisi bulunmuştur. Ayrıca doza bağlı olarak 320 mg/kg gibi yüksek dozlarda CHE'nin önemli derecede anti-inflamatuvar, antiartritik ve immunomodülatör aktivitesi olduğu belirlenmiştir (277). Yapılan başka bir çalışmada CHE'nin COX-2 ve 5-LOX yolağının ikisini birden inhibe ederek anti-inflamatuvar ve anti-angiogenik etki gösterdiği belirtilmiştir (28). Lee ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada farelere kronik artrit için profilaktik olarak 10 ve 20 mg/kg CHE ve tedaviye yönelik olarak 20 mg /kg dozda CHE intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda CHE'nin lökosit proliferasyonunu azalttığı görülmüştür. CHE'nin tedavi dozunda IL-10 ve IL-6 seviyesini azaltırken TGF- $\beta$  seviyesini artırarak immunsupresyon etki gösterdiği tespit edilmiştir. Profilaktik olarak CHE'nin 10 mg/kg da kayda değer bir etkisi olmamıştır (227).

Oksidatif stresi incelemek için yapılan bir çalışmada sıçanlara 25 mg/kg ve 50 mg/kg oral yolla CHE verdiklerinde doza bağlı olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi oksidan ürünlerde azalma tespit edilirken glutasyon peroksidaz gibi antioksidatif enzimlerin aktivitesinde artış olduğu belirtilmiştir (278). Yine oksidatif stresi değerlendiren başka bir çalışmada sıçanlara oral olarak 250, 500 ve 1000 mg/kg dozlarda CHE uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda CHE'nin doza bağlı olarak antioksidatif etki gösterdiği bulunmuştur. Ahmadi-Naji ve ark.'nın *T. chebula*'nın toksisitesini değerlendirdikleri ve oksidatif stres üzerine etkisini inceledikleri bir çalışmada sıçanlara 200, 400 ve 800 mg/kg dozlarda *T. Chebula* uygulanmıştır. Bu çalışmada *T. chebula*'nın katalaz, süperoksit dismutaz ve vitamin C seviyesini önemli derecede arttırdığını, ROT'u azaltarak oksidatif stresi önleyici etkisi olduğunu ve TNF- $\alpha$  seviyesini azalttığını göstermişlerdir (279).

CHE'nin çalışıldığı araştırmalarda çok çeşitli dozların kullanıldığı literatür taramasında belirlenmiştir. Periodonsiyum üzerine yapılan bir çalışmaya literatür taramasında rastlanılmadı. Çalışmamızda, periodonsiyuma etkisi açısından optimal dozun belirlenebilmesi için CHE sıçanlara intraperitoneal olarak 40 ve 80 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda uygulanmıştır.

BA, romatoid artrit, kronik kolitis ve astım gibi birçok kronik infamatuar hastalık tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışması bulunmaktadır (17, 178, 182-185). CHE'nin de hepatoprotektif (232), immunmodülatör (234), nöroprotektif (236) ve anti-inflamatuvar [17] özellikleri vardır. Romatit artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(227). Periodontitis de kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve inflamatuvar süreçleri benzerdir. BA'nın ve CHE'nin periodontitis tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çalışması literatürde mevcut değildir. Bu gerekçeler altında deneysel periodontitis modelinde BA'nın ve CHE'nin periodontitise etkisi ile oluşan serum oksidan-antioksidan durumu ve alveoler kemik ve yumuşak doku kaybı değerlendirilmiştir.

Periodontal hastalıklarda konak cevabının da doku yıkımında etkili olması konak modülatör tedavileri gündeme getirmiştir. Doksisisiklinlerin güçlü antikollojenaz özelliği vardır ve sistemik olarak alındığında dâhi dişeti cep sıvısında serumdan daha yoğun konsantrasyonlarda bulunabilirler (280, 281). Periodontitis tedavisinde SDD (20 mg, günde iki defa) kullanılmasının amacı, antibakteriyel etkisinden ziyade proinflamatuvar sitokin salınımını azaltmak, çeşitli

mekanizmalarla MMP aktivitesini düşürmek ve kollajen üretimini artırarak osteoblastik aktiviteyi ve yeni kemik oluşumunu uyarmaktır (14, 282) .

Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda periodontal destekleyici tedavi olarak SDD uygulanan hastalarda klinik ataşman seviyesinde kazanç ve periodontal cep derinliğinde büyük miktarda azalma tespit edilmiştir. Ayrıca dişeti cep sıvısında MMP-8 ve MMP-13 seviyesinde azalma görülmüştür (283-285).

Bezerra ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ligatürle deneysel periodontitis modeli oluşturdukları sıçanlara 7 gün boyunca 2.5, 5 ve 10 mg/kg SDD uygulamışlardır. Özellikle 5 ve 10 mg/kg doksisisiklin uyguladıkları gruplarda doza bağı olarak 2.5 mg/kg doz uygulanan gruba göre osteoklast ve PMNL sayısında önemli ölçüde azalma olduğunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir (286). Özdemir ve ark. diyabet ve peiodontitis arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapmış oldukları bir hayvan çalışmasında sıçanlara oral yolla 6 mg/kg düşük doz doksisisiklin uygulamıştır ve alınan dişeti örneklerinde SDD'nin MMP-9 seviyesini azalttığı tespit edilmiştir (287). Yapılan başka bir deneysel periodontitis modelinde sıçanlara oral yolla 6 mg/kg dozda 21 gün boyunca düşük doz doksisisiklin verilmiştir. Çalışmanın sonucunda SDD uygulanan grupta antioksidan durumun artmasıyla oksidatif stresin azaldığı ayrıca kemik yıkımının engellendiği belirtilmiştir (288). Bu çalışmada literatür taraması sonucunda sıçanlara ligatür çıkarılmasını takiben 15 gün süre boyunca oral yolla 6 mg/kg dozda doksisisiklin uygulaması yapılmıştır (287, 288).

Periodontal patogenezdaki oksidatif stresin rolünü ortaya çıkaran önemli çalışmalar mevcuttur (139, 289). Oksidatif stres, periodontal hastalıklarda oksidan-antioksidan dengesinin bozulması olarak tanımlanır (290) ve periodontitisin yanı sıra aterosklerozis (291), diabetes mellitus (292, 293) ve romatoid artrit (294) gibi birçok diğer inflamatuvar hastalıkta önemli bir etiyopatojenik faktör olarak düşünülür. Konopka ve ark.'nın (293) yaptıkları klinik çalışmada periferik ve dişeti serum TAS değerlerini periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük seviyede bulmuşlardır. Aynı şekilde Baltacıoğlu ve ark.'nın (141) yaptıkları klinik çalışmada inceledikleri DOS örnekleri sonucunda TAS değerleri sağlıklı bireylerde periodontitisli hastalara oranla daha yüksek düzeyde bulduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca Baltacıoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, periodontal parametreler, kemik yıkım belirteçleri (RANKL/OPG oranı) ve TOS değerleri arasında korelasyon

olduğunu gözlemlemişlerdir. Sağlam ve ark.'nın (114) yapmış olduğu hayvan çalışmasında da deneysel periodontitis oluşturulmuş sıçanlarda serum TOS ve OSİ seviyeleri sağlıklı olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. TAS seviyesi ise sağlıklı olan grupta daha yüksek belirlenmiştir fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmalar dışında periodontitis varlığında antioksidatif değerlerde değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (295).

Bu çalışma da serum oksidan-antioksidan durum değerlendirmesi için TOS ve TAS değerleri ve bu değerler arasındaki denge durumunun belirlenmesinde OSI skorları incelendi. Çalışmamızda yukarıdaki verilere paralel olarak S grubundaki TAS değerleri K grubuna göre daha düşük seviyede, TOS ve OSI değerleri ise daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu değerlerden sadece TOS verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Periodontal hastalıklarda ortaya çıkan oksidatif stresin periodontal dokuların yıkımında önemli bir yeri vardır (141). Periodontal hastalığın yıkım derecesi ile oksidatif stres arasında bir korelasyon bulunmaktadır (141). Periodontal tedavi sonucunda, oluşan oksidatif stresin azaldığı, oksidatif dengenin tekrar sağlandığı düşünülmektedir (114, 148, 296). Çeşitli antioksidanların oksidatif yıkımı öneyerek periodontal tedavide kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır (297, 298). Tomofoji ve ark.'nın C vitamini tüketimi ile yaptıkları deneysel periodontitis çalışmasında oksidatif stres azalırken periodontal inflamasyonda iyileşme belirtileri olduğunu, alveoler kemik ve yumuşak dokuda yıkımın durdurulduğunu göstermişlerdir (299). Yine başka bir çalışmalarında, kakaonun gingival oksidatif stresi azalttığı ve alveoler kemik yıkımını baskıladığını belirtmişlerdir (300). Yapılan başka bir çalışmada sıçanlarda deneysel periodontitis model oluşturulmuş ve sumak bitkisinin periodontitis tedavisi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda bitki ekstratının RANKL/OPG dengesini etkileyerek alveoler kemik yıkımını azalttığı gösterilmiş ve kontrol grubuna göre sumak uygulanan grupta TOS ve OSI değerleri daha düşük seviyede, TAS değeri ise daha yüksek seviyede bulunmuştur (114). Köse ve ark. diabetli ve periodontistli sıçanlarda yapmış oldukları bir çalışmada sıçanlara antioksidan olarak melatonin uygulamışlardır. Melatonin ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre OSI değerinin daha düşük seviyede olduğunu ve melatoninin kemik kaybını baskıladığını göstermişlerdir (301).

Bu çalışmada, periodontitisin boswellik asit, chebulagic asit ve doksisisiklin ile tedavisi sonucunda TAS, TOS ve OSI değerlerine bakıldığında yukarıdaki bilgilere paralel veriler bulunmuştur. Çalışmamızda ligatür çıkarılmasını takiben CHE, BA ve DOK uygulanması ile TOS değerleri S grubuna göre daha düşük ve BA75 grubu haricinde TAS değerleri S grubuna göre daha yüksek seviyede bulundu. OSI verilerinde ise BA75, CHE80 ve DOK gruplarında S grubuna kıyasla daha düşük değerler elde edildi. Fakat bu veriler arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı ( $p<0,05$ ). BA, CHE ve DOK uygulanan gruplar arasında TAS ve OSI değerlerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p<0,05$ ). TOS verilerinde ise DOK grubunda CHE ve S gruplarına göre anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Bu çalışmanın sonuçları ele alındığında OSI değerlerinde BA ve CHE'nin yüksek dozlarının daha etkili olduğu tespit edildi. Genel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamaması lokal parametrelerin sistemik duruma yansımamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Periodontitis gingival inflamasyon, perodontal cep formasyonu, bağ doku ataçman kaybı ve alveoler kemik rezorpsiyonu ile karakterizedir (4, 5). Periodontitiste yumuşak ve sert doku yıkımını gösteren ve çeşitli anti-inflamatuvar, antioksidan etkisi olabilecek ajanların periodontal tedavi amacıyla kullanılarak bu yıkımı durdurulabileceğini kanıtlayan çalışmalar yapılmıştır (302-305). Yuçe ve ark. deneysel periodontitis modelinde diyabetli sıçanlara uyguladıkları borik asidin morfolometrik inceleme sonucunda periodontal kemik kaybını durdurduğunu ve osteoblast hücre sayısının kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha fazla olduğu göstermiştir (303). Hatipoğlu ve ark. deneysel periodontitis modelinde sıçanlara alıç bitkisinin ekstratını uygulamışlar ve alveoler kemik kaybını mikrocomputerize tomografi ile incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda alıç bitki ekstratının alveoler kemik kaybını önlediğini, deney grubundaki AKA miktarının daha fazla olduğu ve alveoler kemik kayıp miktarının daha az olduğu tespit edilmiştir (304). Kim ve ark. deneysel periodontitis çalışmasında antiosteoporotik bir ilaç olan Polycan® uygulanması sonucunda osteoklastik hücre aktivitesinde ve alveoler kemik kaybında azalma olduğunu göstermişlerdir (305). Yapılan başka bir deneysel periodontitis çalışmasında sıçanlara palmatin uygulanmış ve AKS, AS ve AKA histomorfometrik analiz ile değerlendirilmiştir (306). Çalışmanın sonucunda palmatin uygulanan grupta AKS ve AS değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken AKA değeri daha yüksek tespit edilmiştir.

Kemik yıkımını değerlendirmek amacıyla morfometrik, histomorfometrik, periapikal film ve mikrokomputerize tomografi gibi çeşitli yöntemler mevcuttur (303, 304, 306, 307). Bu çalışmada kemik ile birlikte yumuşak dokunun da değerlendirilmesi amacıyla histomorfometrik analiz kullanılmıştır. Çalışmamızda yukarıdaki verilere paralel olarak S grubundaki AS ve AKS değerleri K grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek, AKA değeri ise anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda ligatür çıkarılmasını takiben CHE, BA ve DOK uygulanması ile AS ve AKS değerleri S grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ( $p<0,05$ ), AKA değeri ise daha yüksek bulunmuştur. DOK, CHE ve BA75 uygulanan gruplarda S grubuna göre AKA değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). CHE40 uygulanan grupta BA50 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Bu çalışmada literatür verilerine paralel olarak S grubundaki sıçanlarda, sıçanların periodontitis olduğunu kanıtlayan kemik ve yumuşak doku yıkımı görüldü. Yapılan çalışmalar incelendiğinde günümüzde kabul gören SDD ile tedavi edilmiş sıçanlarda daha az kemik kaybı olduğu tespit edildi (286, 306, 308). Bu çalışmada yukarıdaki bilgilere uygun olarak SDD uygulanan grupta daha az kemik ve yumuşak doku kaybı görülmesi deneysel periyodun olması gerektiği gibi ilerlediğini gösteren literatür ile tutarlı bir bulgudur. İncelediğimiz ilaçlar ile SDD arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun yanında kullanılan ilaçların yüksek güven aralığının olması, yan etkisinin olmaması, bu ilaçların SDD'ye alternatif olarak kullanılabileceğini gösteren nedenlerdir (272, 309, 310).



## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada deneysel periodontitis modelinde periodontitis oluştuktan sonraki dönemde mikrobiyal dental plak yokluğunda sistemik uygulanan boswellik asidin ve chebulagik asidin oksidatif stres ve antioksidan durum üzerine etkileri ile alveoler kemik ve ataçman kaybının değerlendirilmesi doksisiklinle karşılaştırmalı olarak incelendi. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde;

- Bu çalışma BA'nın ve CHE'nin periodontal dokulara etkilerinin incelendiği ilk çalışmadır.
- BA75 ve CHE80 uygulamasının oksidatif stresin azalmasına ve antioksidan durumun artmasına sınırlı katkı sağladığı, bu ekstratların doza bağlı etkili olduğu gözlemlendi.
- Serum TAS ve TOS verilerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu durumunun nedeninin; lokal parametlerdeki değişimin sistemik duruma yansımış olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Serum ile birlikte dişeti biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi gelecekte planlanacak çalışmalara önerilebilir.
- BA ve CHE tedavisi ligatürle oluşturulan periodontitiste görülen alveoler kemik ve yumuşak doku kaybını azaltmıştır.
- AS, AKS ve AKA değerlerinde BA, CHE ve DOK arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Periodontal doku yıkımının önlenmesinde BA ve CHE doksisiklin kadar etkili olmuştur.
- Bu bilgilerle birlikte çalışmamızda kullanılan ekstratların periodonsiyuma etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için ve literatürde bu konuda yeterli çalışma olmadığı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKÇA

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1(1):821-78.
2. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 1992;3(1):31-60.
3. L e H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36(3):177-87.
4. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 2005;38(1):135-87.
5. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2007;43(1):278-93.
6. Bostanci V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydin H. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J Periodontol.* 2014;85(5):706-12.
7. Baltacioğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F,  nsal 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(6):385-92.
8. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000.* 2007;43(1):160-232.
9. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010;81(11):1547-54.
10. Slots J, Listgarten MA. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1988;15(2):85-93.
11. Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, Zambon JJ, McKenna JD. The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol.* 1982;53(9):557-61.

12. Golub L, McNamara T, D'angelo G, Greenwald R, Ramamurthy N. A non-antibacterial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res.* 1987;66(8):1310-4.
13. Gordon J, Walker C, Murphy J, Goodson J, Socransky S. Tetracycline: Levels Achievable in Gingival Crevice Fluid and in Vitro Effect on Subgingival Organisms: Part I. Concentrations in Crevicular Fluid After Repeated Doses. *J Periodontol.* 1981;52(10):609-12.
14. Golub L, Lee H-M, Ryan M, Giannobile W, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res.* 1998;12(1):12-26.
15. Ammon H. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta medica.* 2006;72(12):1100-16.
16. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee—a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3-7.
17. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H, et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta medica.* 2001;67(05):391-5.
18. Pandey RS, Singh BK, Tripathi YB. Extract of gum resins of *Boswellia serrata* L. inhibits lipopolysaccharide induced nitric oxide production in rat macrophages along with hypolipidemic property. *Indian J Exp Biol.* 2005;43, 509-16.
19. Liu JJ, Huang B, Hooi SC. Acetyl-keto- $\beta$ -boswellic acid inhibits cellular proliferation through a p21-dependent pathway in colon cancer cells. *Br J Pharmacol.* 2006;148(8):1099-107.
20. Ahmad I, Mehmood Z, Mohammad F. Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J Ethnopharmacol.* 1998;62(2):183-93.
21. Malckzadeh F, Ehsanifar H, Shahamat N, Levin M, Colwell R. Antibacterial activity of black myrobalan (*Terminalia chebula* Retz.) against *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agent.* 2001;18(1):85-8.
22. Saleem A, Husheem M, Härkönen P, Pihlaja K. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit. *J Ethnopharmacol.* 2002;81(3):327-36.
23. Tasduq SA, Singh K, Satti NK, Gupta DK, Suri KA, Johri RK. *Terminalia chebula* (fruit) prevents liver toxicity caused by sub-chronic administration of

rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in combination. *Human & experimental toxicology*. 2006;25(3):111-8.

24. Suchalatha S, Devi C. Protective effect of *Terminalia chebula* against experimental myocardial injury induced by isoproterenol. *Indian J Exp Biol*. 2004; 42: 174-8.

25. Hamada S-i, Kataoka T, Woo J-T, Yamada A, Yoshida T, Nishimura T, et al. Immunosuppressive effects of gallic acid and chebulagic acid on CTL-mediated cytotoxicity. *Biol Pharm Bull*. 1997;20(9):1017-9.

26. Kaur S, Grover I, Singh M, Kaur S. Antimutagenicity of hydrolyzable tannins from *Terminalia chebula* in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 1998;419(1):169-79.

27. Fulzele S, Satturwar P, Joshi S, Dorle A. Study of the immunomodulatory activity of Haridradi ghrita in rats. *Indian J Pharmacol*. 2003;35(1):51-4.

28. Reddy DB, Reddy T, Jyotsna G, Sharan S, Priya N, Lakshmipathi V, et al. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of *Terminalia chebula* Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(3):506-12.

29. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):418-25.

30. Listgarten M. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1988;15(8):485-7.

31. Chen F-M, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010;16(2):219-55.

32. Cochran DL, Wozney JM. Biological mediators for periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 1999;19(1):40-58.

33. Akalin 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(3):238-43.

34. Bartold PM. Periodontal tissues in health and disease: introduction. *Periodontol 2000*. 2006;40(1):7-10.

35. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.

36. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. *Circulation research*. 2001;89(3):201-10.

37. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32-7.
38. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 2 Volume Set: John Wiley & Sons; 2015.
39. Lindhe J, Haffajee A, Socransky S. Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1983;10(4):433-42.
40. Jenkins W, Kinane D. The 'high risk' group in periodontitis. *Br Dent J.* 1989;167(5):168-71.
41. Socransky S, Haffajee A, Goodson J, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11(1):21-32.
42. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology: Elsevier health sciences*; 2011.
43. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000.* 2011;55(1):36-47.
44. Üstün K. Periodontal hastalık ve MMP-1 gen polimorfizmi ile dişeti oluşu sıvısı MMP-1 ve TIMP-1 düzeyleri arasındaki ilişki. Konya Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007; doktora tezi.
45. Kafaoglu MT. Periodontitisli bireylerde görülen genetik polimorfizmler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010; Doktora tezi.
46. Roy C, Kenneth SK. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol.* 2004;14(1997):9-11.
47. Listgarten M. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man: a light and electron microscopic study. *J Periodontol.* 1976;47(1):1-18.
48. Slots J. The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Eur J Oral Sci.* 1977;85(2):114-21.
49. Listgarten M, Hellden L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. *J Clin Periodontol.* 1978;5(2):115-32.
50. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000.* 2006;40(1):50-76.
51. Listgarten MA. Electron microscopic study of the junction between surgically denuded root surfaces and regenerated periodontal tissues. *J Periodontal Res.* 1972;7(1):68-90.

52. Weijden G, Timmerman M, Danser M, Nijboer A, Saxton C, Velden U, et al. Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodontol Res.* 1994;29(3):168-73.
53. Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):345-55.
54. Kinane DF, Linder L. Pathogenesis of periodontal disease. Copenhagen:Munksgaard,1997.
55. Novak JN, Kasper DL. Chronic periodontitis. *periodontology C*, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 494-9. p.
56. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest; a journal of technical methods and pathology.* 1976;34(3):235-49.
57. Lindhe J, Liljenberg B, Listgarten M. Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol.* 1980;51(5):264-9.
58. Seymour GJ, Greenspan JS. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *J Periodontol Res.* 1979;14(1):39-46.
59. Seymour GJ, Powell R, Davies W. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: an hypothesis. *J Clin Periodontol.* 1979;6(5):267-77.
60. Müller-Glauser W, Schroeder H. The pocket epithelium: a light-and electronmicroscopic study. *J Periodontol.* 1982;53(3):133-44.
61. Ohlrich E, Cullinan M, Seymour G. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J.*2009;54:2-101.
62. New York:Oxford University Press; 1998. A dictionary of epidemiology.; p. 115–6.
63. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol.* 1994;65(5s):468-78.
64. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4s):322-31.
65. Wolff L, Dahlén G, Aeppli D. Bacteria as risk markers for periodontitis. *J Periodontol.* 1994;65(5s):498-510.

66. Leppilähti J, Ahonen MM, Hernández M, Munjal S, Netuschil L, Uitto VJ, et al. Oral rinse MMP-8 point-of-care immuno test identifies patients with strong periodontal inflammatory burden. *Oral diseases*. 2011;17(1):115-22.
67. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993;64(5s):474-84.
68. Konopka Ł, Pietrzak A, Brzezińska-Błaszczak E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 2012;47(6):681-8.
69. Kinane D, Darby I, Said S, Luoto H, Sorsa T, Tikanoja S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontal Res*. 2003;38(4):400-4.
70. Barret AJ RN. Classification of peptidases. Brüne B, editor 1992.
71. Özçaka Ö, Bıçakcı N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N. Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. *Oral diseases*. 2011;17(1):68-76.
72. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, et al. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(1):18-25.
73. Tervahartiala T, Pirilä E, Ceponis A, Maisi P, Salo T, Tuter G, et al. The in vivo expression of the collagenolytic matrix metalloproteinases (MMP-2,-8,-13, and-14) and matrilysin (MMP-7) in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res*. 2000;79(12):1969-77.
74. Golub LM, Sorsa T, Lee HM, Ciancio S, Sorbi D, Ramamurthy NS, et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN)-type matrix metalloproteinases in human adult periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol*. 1995;22(2):100-9.
75. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol 2000*. 1993;3(1):39-63.
76. Golub L, Ciancio S, Ramamurthy N, Leung M, McNamara T. Low-dose doxycycline therapy: Effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontal Res*. 1990;25(6):321-30.
77. Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2007;65(1):1-13.

78. Preshaw PM. Host response modulation in periodontics. *Periodontol* 2000. 2008;48(1):92-110.
79. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):239-48.
80. Kierszenbaum AL, Demir R. *Histoloji Ve Hücrebiyolojisi: Patolojiye Giriş: Palme Yayıncılık; 2006.*
81. Babür C, Özcan G. OPG/RANK/RANKL'in periodontolojideki yeri. *Acta Odontologica Turcica*. 2010;27(2):137.
82. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MP. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2006;41(4):354-60.
83. Bostanci N, İlgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007;34(5):370-6.
84. Liu D, Xu J, Figliomeni L, Huang L, Pavlos N, Rogers M, et al. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *International journal of molecular medicine*. 2003;11(1):17-21.
85. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Togari A. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2004;83(2):166-9.
86. Halliwell B, Gutteridge J, Blake D, Ward RJ, May P, Sies H. Metal ions and oxygen radical reactions in human inflammatory joint disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*.. 1985;311(1152):659-71.
87. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160(1):1-40.
88. Ayaş BK. A. Deneysel Olarak Ülser Oluşturulan Ratlarda *Lobaria Pulmonaria* (L.) Hoffm. İsimli Likenlerden Elde Edilen Metanol Ekstrelerinin Anti Oksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi. *Erzurum Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007; Yüksek Lisans Tezi.*
89. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*.. 2007;39(1):44-84.



90. Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS. Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(9):1387-404.
91. Richter C. Do mitochondrial DNA fragments promote cancer and aging? *FEBS Lett.* 1988;241(1-2):1-5.
92. Canakci C, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc).* 2005;70(6):619-28.
93. Demple B, Harrison L. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology. *Annu Rev Biochem.* 1994;63(1):915-48.
94. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992;119(6):598-620.
95. Thompson HL, Wilton J. Effects of anaerobiosis and aerobiosis on interactions of human polymorphonuclear leukocytes with the dental plaque bacteria *Streptococcus mutans*, *Capnocytophaga ochracea*, and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun.* 1991;59(3):932-40.
96. Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ, Genco RJ. Oxidative and nonoxidative killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by human neutrophils. *Infect Immun.* 1986;53(1):154-60.
97. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem.* 1989;58(1):79-110.
98. NOHL H, HEGNER D. Do mitochondria produce oxygen radicals in vivo? *FEBS J.* 1978;82(2):563-7.
99. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1994;91(23):10771-8.
100. Knight JA. Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci.* 2000;30(2):145-58.
101. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200(2):248-54.
102. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3):S14-S22.
103. Shanlin F, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J.* 1997;324(1):1-18.

104. Morrow JD, Chen Y, Brame CJ, Yang J, Sanchez SC, XU J, et al. The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation. *Drug Metab Rev.* 1999;31(1):117-39.
105. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-208.
106. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.*2004;18(4):193-7.
107. Dakin HD. Comparative studies of the mode of oxidation of phenyl derivatives of fatty acids by the animal organism and by hydrogen peroxide. 1909.
108. Box HC, Freund HG, Budzinski EE, Wallace JC, MacCubbin AE. Free radical-induced double base lesions. *Radiation research.* 1995;141(1):91-4.
109. Monboisse J, Borel J. Oxidative damage to collagen. *Free Radicals and Aging: Springer;* 1992. p. 323-7.
110. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes.* 1991;40(4):405-12.
111. D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1241-6.
112. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.*2004;37(4):277-85.
113. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82:291-5.
114. Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen Hh, Köksal E. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci.*2015;23(1):33-41.
115. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016.
116. Zhang L, Wang K, Lei Y, Li Q, Nice EC, Huang C. Redox signaling: Potential arbitrator of autophagy and apoptosis in therapeutic response. *Free Radic Biol Med.* 2015;89:452-65.
117. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 2015;22(3):377-88.

118. Lismont C, Nordgren M, Van Veldhoven PP, Fransen M. Redox interplay between mitochondria and peroxisomes. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3.
119. Perrone S, Bracciali C, Di Virgilio N, Buonocore G. Oxygen use in neonatal care: a two-edged sword. *Front Pediatr.* 2017;4:143.
120. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;552(2):335-44.
121. Morgan MJ, Liu Z-g. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-15.
122. Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion.* 2013;13(2):71-82.
123. Netto LE, Antunes F. The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and in signal transduction. *Mol Cells.* 2016;39(1):65.
124. Hamulu AR, Büket S, Alayunt A, Mutaf I, Durmaz İ, Özbaran M, et al. Allopurinol ve Deferoksamin'in Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oksijen Serbest Radikali Oluşumu Üzerine Etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 1994;2(2):095-100.
125. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014;35(1):3-11.
126. Wright CJ, Xue P, Hirano T, Liu C, Whitmore SE, Hackett M, et al. Characterization of a bacterial tyrosine kinase in *Porphyromonas gingivalis* involved in polymicrobial synergy. *MicrobiologyOpen.* 2014;3(3):383-94.
127. Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.* 2015;21(3):172-83.
128. Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(10):758-62.
129. Zhu X-q, Lu W, Chen Y, Cheng X-f, Qiu J-y, Xu Y, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Tolerized Monocytes on Inflammatory Responses in Neutrophils. *PloS one.* 2016;11(8):e0161482.
130. Lamont RJ. Hydrogen peroxide is a central determinant of oral polymicrobial synergy. *Environ Microbiol.* 2016;18(11):3609-11.
131. Shin JE, Baek KJ, Choi YS, Choi Y. A periodontal pathogen *Treponema denticola* hijacks the *Fusobacterium nucleatum*-driven host response. *Immunol Cell Biol.* 2013;91(8):503-10.

132. Almerich-Silla JM, Pastor S, Serrano F, Puig-Silla M, Dasí F. Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria. *Dis Markers*. 2015;2015.
133. Choe Y, Yu JY, Son YO, Park SM, Kim JG, Shi X, et al. Continuously generated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulates the proliferation and osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2012;113(4):1426-36.
134. Cavalla F, Osorio C, Paredes R, Valenzuela MA, García-Sesnich J, Sorsa T, et al. Matrix metalloproteinases regulate extracellular levels of SDF-1/CXCL12, IL-6 and VEGF in hydrogen peroxide-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. *Cytokine*. 2015;73(1):114-21.
135. Choi EM, Kim GH, Lee YS. *Atractylodes japonica* root extract protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation. *Phytother Res*. 2009;23(11):1537-42.
136. Burdon R, Gill V, Alliangana D. Hydrogen peroxide in relation to proliferation and apoptosis in BHK-21 hamster fibroblasts. *Free Radic Res*. 1996;24(2):81-93.
137. Zhao Y, Qu T, Wang P, Li X, Qiang J, Xia Z, et al. Unravelling the relationship between macroautophagy and mitochondrial ROS in cancer therapy. *Apoptosis*. 2016;21(5):517-31.
138. Nibali L, Donos N. Periodontitis and redox status: a review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(15):2687-97.
139. Chapple I, Brock G, Eftimiadi C, Matthews J. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Mol Pathol*. 2002;55(6):367.
140. Brock G, Butterworth C, Matthews J, Chapple I. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004;31(7):515-21.
141. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagün ÖS, Karabulut E, et al. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85(2):317-26.
142. Thomas B, Madani SM, Prasad BR, Kumari S. Comparative evaluation of serum antioxidant levels in periodontally diseased patients: An interventional study. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):340.

143. Baser U, Gamsiz-Isik H, Cifcibasi E, Ademoglu E, Yalcin F. Plasma and salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive and chronic periodontitis patients. *Saudi Med J.* 2015;36(7):856.
144. Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A, Kangokar P. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):BC12.
145. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig.* 2003;7(2):103-7.
146. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(1):42-7.
147. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;5:97.
148. 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(7):558-65.
149. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70-8.
150. Nakano H, Nakajima A, Sakon-Komazawa S, Piao J, Xue X, Okumura K. Reactive oxygen species mediate crosstalk between NF- $\kappa$ B and JNK. *Cell Death Differ.* 2006;13(5):730-7.
151. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010;11(2):136-40.
152. Özcan E, Saygun NI, Ilıkçı R, Karşlıoğlu Y, Muşabak U, Yeşillik S. Increased visfatin expression is associated with nuclear factor-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig.* 2017;21(4):1113-21.
153. Hans M, Hans VM. Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. *J Oral Sci.* 2011;53(3):263-71.

154. Souza PP, Lerner UH. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol Invest.*2013;42(7):555-622.
155. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:459-89.
156. Cross AR, Segal AW. The NADPH oxidase of professional phagocytes—prototype of the NOX electron transport chain systems. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1657(1):1-22.
157. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(1):42-7.
158. Petry A, Weitnauer M, Görlach A. Receptor activation of NADPH oxidases. *Antioxid Redox Signal.* 2010;13(4):467-87.
159. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol.* 2009;30(11):513-21.
160. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *science.* 2004;303(5663):1532-5.
161. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacker W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000639.
162. Jesaitis A, Buescher E, Harrison D, Quinn M, Parkos C, Livesey S, et al. Ultrastructural localization of cytochrome b in the membranes of resting and phagocytosing human granulocytes. *J Clin Invest.* 1990;85(3):821.
163. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood.* 1998;92(9):3007-17.
164. Bogdan C, Röllinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):64-76.
165. Winterbourn CC, Hampton MB, Livesey JH, Kettle AJ. Modeling the reactions of superoxide and myeloperoxidase in the neutrophil phagosome implications for microbial killing. *J Biol Chem.*2006;281(52):39860-9.
166. Fournier B, Parkos C. The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.* 2012;5(4):354-66.
167. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1994;5(1):78-111.

168. Gereklidir PHN. Konak Modülasyon Terapi Nedir, Periodontal Hastalıklarda Niçin Gereklidir? *Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics*. 2015;1(3):1-8.
169. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2005;32(s6):108-29.
170. Elavarasu S, Sekar S, Murugan T. Host modulation by therapeutic agents. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012;4(Suppl 2):S256.
171. Newman MG TH, Klokkevold PR, Carranza FA. . *Carranza's Clinical Periodontology*. 12th Ed. ed. Philadelphia: W.B.; 2015. 525-6 p.
172. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71(4):521-32.
173. Ryan M, Ramamurthy S, Golub L. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol*. 1996;3:85-96.
174. Organization WH. Traditional Medicine. Geneva2008 [cited 2015 2015 Nov 01]. Available from: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/en/>.
175. Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011, traditional medicines: Global situation, issues and challenges. World Health Organization, Geneva. 2011.
176. Tambekar D, Dahikar S, Lahare M. Antibacterial potentials of some herbal preparations available in India. *Res J Med Med Sci*. 2009;4:224-7.
177. Ramesh A, Varghese SS, Doraiswamy JN, Malaiappan S. Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *J Intercult Ethnopharmacol*. 2016;5(1):92.
178. Moussaieff A, Mechoulam R. Boswellia resin: from religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in-vivo and clinical trials. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(10):1281-93.
179. Singh G, Atal C. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions*. 1986;18(3):407-12.
180. Siddiqui M. Boswellia serrata, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73(3):255.

181. Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon H. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther.*1992;261(3):1143-6.
182. Sharma M, Bani S, Singh G. Anti-arthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin (BSA)-induced arthritis. *Int J Immunopharmacol.* 1989;11(6):647-52.
183. Ammon H, Mack T, Singh G, Safayhi H. Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. *Planta medica.* 1991;57(03):203-7.
184. Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res.*1998;3(11):511-4.
185. Huang M-T, Badmaev V, Ding Y, Liu Y, Xie J-G, Ho C-T. Anti-tumor and anti-carcinogenic activities of triterpenoid,  $\beta$ -boswellic acid. *Biofactors.* 2000;13(1-4):225-30.
186. Sharma S, Thawani V, Hingorani L, Shrivastava M, Bhate V, Khiyani R. Pharmacokinetic study of 11-keto  $\beta$ -Boswellic acid. *Phytomedicine.* 2004;11(2-3):255-60.
187. Kirtikar K, Basu B. Indian medicinal plants. *Indian Medicinal Plants.* 1935.
188. Chatterjee G, Pal S. Search for anti-inflammatory agents from Indian medicinal plants: A review. *Indian Drugs.* 1984;21:413.
189. Mathe C, Culioli G, Archier P, Vieillescazes C. Characterization of archaeological frankincense by gas chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2004;1023(2):277-85.
190. Singh G, Singh S, Bani S. Anti-inflammatory actions of boswellic acids. *Phytomedicine.* 1996;3(1):81-5.
191. Sharma M, Kaul A, Khajuria A, Singh S, Singh G. Immunomodulatory activity of boswellic acids (pentacyclic triterpene acids) from *Boswellia serrata*. *Phytother Res.* 1996;10(2):107-12.
192. Hostanska K, Daum G, Saller R. Cytostatic and apoptosis-inducing activity of boswellic acids toward malignant cell lines in vitro. *Anticancer Res.* 2002;22(5):2853-62.



193. Ammon HP, Mack T, Singh GB, Safayhi H. Inhibition of leukotriene B<sub>4</sub> formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. *Planta Med.* 1991;57(3):203-7.
194. Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, et al. Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arzneimittelforschung.* 1998;48(6):668-74.
195. Ammon HP. [Boswellic acids (components of frankincense) as the active principle in treatment of chronic inflammatory diseases]. *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(15-16):373-8.
196. Ammon HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med.* 2006;72(12):1100-16.
197. Schweizer S, von Brocke AF, Boden SE, Bayer E, Ammon HP, Safayhi H. Workup-dependent formation of 5-lipoxygenase inhibitory boswellic acid analogues. *J Nat Prod.* 2000;63(8):1058-61.
198. Etzel R. Special extract of *BOSWELLIA serrata* (H 15) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Phytomedicine.* 1996;3(1):91-4.
199. Ammon HP. Salai Guggal - *Boswellia serrata*: from a herbal medicine to a specific inhibitor of leukotriene biosynthesis. *Phytomedicine.* 1996;3(1):67-70.
200. Lee KH, Spencer MR. Studies on mechanism of action of salicylates. V. Effect of salicylic acid on enzymes involved in mucopolysaccharides synthesis. *J Pharm Sci.* 1969;58(4):464-8.
201. Pamoski MJ, Brandt KD. Effect of salicylate on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arthritis Rheum.* 1979;22(7):746-54.
202. Dekel S, Falconer J, Francis MJ. The effect of anti-inflammatory drugs on glycosaminoglycan sulphation in pig cartilage. *Prostaglandins Med.* 1980;4(3):133-40.
203. Brandt KD, Pamoski MJ. Effects of salicylates and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage. *Am J Med.* 1984;77(1a):65-9.
204. Reddy GK, Chandrakasan G, Dhar SC. Studies on the metabolism of glycosaminoglycans under the influence of new herbal anti-inflammatory agents. *Biochem Pharmacol.* 1989;38(20):3527-34.
205. Rall B, Ammon HP, Safayhi H. Boswellic acids and protease activities. *Phytomedicine.* 1996;3(1):75-6.

206. Safayhi H, Rall B, Sailer ER, Ammon HP. Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *The J Pharmacol Exp Ther.*1997;281(1):460-3.
207. Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , NO and MAP kinases. *Int Immunopharmacol.*2007;7(4):473-82.
208. Moussaieff A, Shohami E, Kashman Y, Fride E, Schmitz ML, Renner F, et al. Incensole acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor-kappa B activation. *Mol Pharmacol.* 2007;72(6):1657-64.
209. Siemoneit U, Pergola C, Jazzar B, Northoff H, Skarke C, Jauch J, et al. On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: mechanistic studies in vitro and pharmacological relevance. *Eur J Pharmacol.* 2009;606(1-3):246-54.
210. Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, et al. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Res.*2009;69(14):5893-900.
211. Siemoneit U, Hofmann B, Kather N, Lamkemeyer T, Madlung J, Franke L, et al. Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(2):503-13.
212. Altmann A, Poeckel D, Fischer L, Schubert-Zsilavecz M, Steinhilber D, Werz O. Coupling of boswellic acid-induced Ca<sup>2+</sup> mobilisation and MAPK activation to lipid metabolism and peroxide formation in human leucocytes. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2):223-32.
213. Poeckel D, Tausch L, George S, Jauch J, Werz O. 3-O-acetyl-11-keto-boswellic acid decreases basal intracellular Ca<sup>2+</sup> levels and inhibits agonist-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization and mitogen-activated protein kinase activation in human monocytic cells. *J Pharmacol Exp Ther.*2006;316(1):224-32.
214. Heil K, Ammon H, Safayhi H, editors. Inhibition of NADPH-oxidase by AKBA in intact PMNs. *Naunyn-Schmiedebergs Archives Of Pharmacology*; 2001: Springer-Verlag 175 Fifth Ave, New York, NY 10010 USA.
215. Cuaz-Pérolin C, Billiet L, Baugé E, Copin C, Scott-Algara D, Genze F, et al. Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF- $\kappa$ B inhibitor acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid in LPS-challenged ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(2):272-7.

216. Moussaieff A, Shohami E, Kashman Y, Fride E, Schmitz ML, Renner F, et al. Incensole acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Mol Pharmacol.* . 2007;72(6):1657-64.
217. Rathinamoorthy R, Thilagavathi G. *Terminalia chebula*-review on pharmacological and biochemical studies. *International Journal of PharmTech Research.* 2014;6(1):97-116.
218. Manosroi A, Jantrawut P, Ogihara E, Yamamoto A, Fukatsu M, Yasukawa K, et al. Biological activities of phenolic compounds and triterpenoids from the galls of *Terminalia chebula*. *Chem Biodivers.*2013;10(8):1448-63.
219. Cheng H-Y, Lin T-C, Yu K-H, Yang C-M, Lin C-C. Antioxidant and free radical scavenging activities of *Terminalia chebula*. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(9):1331-5.
220. Lee H-S, Cho HJ, Lee K-W, Park SS, Seo H-C, Suh HJ. Antioxidant activities and melanogenesis inhibitory effects of *Terminalia chebula* in B16/F10 melanoma cells. *J Food Sci.* 2010;15(3):213-20.
221. Lee H-S, Won NH, Kim KH, Lee H, Jun W, Lee K-W. Antioxidant effects of aqueous extract of *Terminalia chebula* in vivo and in vitro. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(9):1639-44.
222. Burapadaja S, Bunchoo A. Antimicrobial activity of tannins from *Terminalia citrina*. *Planta medica.* 1995;61(04):365-6.
223. Lee S-H, Ryu SY, Choi SU, Lee CO, No Z, Kim S-K, et al. Hydrolysable tannins and related compound having cytotoxic activity from the fruits of *Terminalia chebula*. *Arch Pharm Res* 1995;18(2):118-20.
224. Sabu M, Kuttan R. Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *J Ethnopharmacol.* 2002;81(2):155-60.
225. Ahn M-J, Kim CY, Lee JS, Kim TG, Kim SH, Lee C-K, et al. Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucoses from *Terminalia chebula* and flavonol glycoside gallates from *Euphorbia pekinensis*. *Planta medica.* 2002;68(05):457-9.
226. Khazaeli P, Goldoozian R, Sharififar F. An evaluation of extracts of five traditional medicinal plants from Iran on the inhibition of mushroom tyrosinase activity and scavenging of free radicals. *Int J Cosmet Sci.*2009;31(5):375-81.
227. Lee SI, Hyun PM, Kim SH, Kim KS, Lee SK, Kim BS, et al. Suppression of the onset and progression of collagen-induced arthritis by chebulagic acid screened from a natural product library. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):345-53.

228. Kinoshita S, Inoue Y, Nakama S, Ichiba T, Aniya Y. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, Terminalia catappa L. from Okinawa Island and its tannin corilagin. *Phytomedicine*. 2007;14(11):755-62.
229. Athira A, Abhinand C, Saja K, Helen A, Reddanna P, Sudhakaran PR. Anti Angiogenic Effect Of Chebulagic Acid Involves Inhibition Of Vegfr2 And Gsk3 $\beta$  Dependent Signaling Pathways. *Biochem Cell Biol*. 2017;95(5):563-70.
230. Murakami A, Ishida H, Kobo K, Furukawa I, Ikeda Y, Yonaha M, et al. Suppressive effects of Okinawan food items on free radical generation from stimulated leukocytes and identification of some active constituents: implications for the prevention of inflammation-associated carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(4):437.
231. Reddy DB, Reddanna P. Chebulagic acid (CA) attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPK activation in RAW 264.7 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(1):112-7.
232. Lee H-S, Jung S-H, Yun B-S, Lee K-W. Isolation of chebulic acid from Terminalia chebula Retz. and its antioxidant effect in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol*. 2007;81(3):211-8.
233. Yang Y, Xiu J, Liu J, Zhang L, Li X, Xu Y, et al. Chebulagic acid, a hydrolyzable tannin, exhibited antiviral activity in vitro and in vivo against human enterovirus 71. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):9618-27.
234. Banerjee R, Mukherjee G, Patra KC. Microbial transformation of tannin-rich substrate to gallic acid through co-culture method. *Bioresour Technol*. 2005;96(8):949-53.
235. Huang Y-N, Zhao D-D, Gao B, Zhong K, Zhu R-X, Zhang Y, et al. Anti-hyperglycemic effect of chebulagic acid from the fruits of Terminalia chebula Retz. *Int J Mol Sci*. 2012;13(5):6320-33.
236. Kim HJ, Kim J, Kang KS, Lee KT, Yang HO. Neuroprotective effect of chebulagic acid via autophagy induction in SH-SY5Y cells. *Biomol Ther*. 2014;22(4):275.
237. Kumar N, Gangappa D, Gupta G, Karnati R. Chebulagic acid from Terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF $\kappa$ B and induces apoptosis in retinoblastoma cells. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):319.

238. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol.* 1994;65(3):260-7.
239. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-62.
240. Matthews AT, Ross MK. Oxyradical stress, endocannabinoids, and atherosclerosis. *Toxics.* 2015;3(4):481-98.
241. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:261.
242. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol 2000.* 2014;64(1):139-53.
243. Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki N, et al. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: Effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Lett.* 2006;580(15):3601-4.
244. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, et al. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008;53(4):324-9.
245. Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, et al. Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Arch Oral Biol.* 2011;56(1):48-53.
246. Sima C, Aboodi GM, Lakschevitz FS, Sun C, Goldberg MB, Glogauer M. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 down-regulation in oral neutrophils is associated with periodontal oxidative damage and severe chronic periodontitis. *Am J Pathol.* 2016;186(6):1417-26.
247. Madden TE, Caton JG. Animal models for periodontal disease. *Methods Enzymol.* 1994;235:106-19.
248. Klausen B, Hougen H. Quantitative studies of lymphoid organs, blood and lymph in inbred athymic and euthymic LEW rats under germfree and specified-pathogen-free conditions. *Lab Anim.* 1987;21(4):342-7.
249. Hougen H, Klausen B. Effects of Homozygosity of the nude (rnu) gene in an inbred strain of rats: Studies of lymphoid and non-lymphoid organs in different age groups of nude rats of LEW background at a stage in the gene transfer. *Lab Anim.* 1984;18(1):7-14.

250. Hougen H, Klausen B. The thymus reconstituted nude rat: lymphocyte subpopulations and immunological characteristics. *Thymus*. 1987;10(3-4):207-17.
251. Listgarten MA. Similarity of epithelial relationships in the gingiva of rat and man. *J Periodontol*. 1975;46(11):677-80.
252. Breivik T, Opstad PK, Gjermo P, Thrane PS. Effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity on periodontal tissue destruction in rats. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(2):115-22.
253. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, et al. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res*. 2006;41(6):527-34.
254. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2008;79(6):1089-94.
255. Hasturk H, Goguet-Surmenian E, Blackwood A, Andry C, Kantarci A. 1-Tetradecanol complex: therapeutic actions in experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(7):1103-13.
256. Ijuhin N. Light and electron microscopic studies of experimentally-induced pathologic changes in the rat periodontal tissue. *Adv Dent Res*. 1988;2(2):209-14.
257. Sallay K, Sanavi F, Ring I, Pham P, Behling U, Nowotny A. Alveolar bone destruction in the immunosuppressed rat. *J Periodontal Res*. 1982;17(3):263-74.
258. Toker H, Ozdemir H, Eren K, Ozer H, Sahin G. N-acetylcysteine, a thiol antioxidant, decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2009;80(4):672-8.
259. Page RC, Schroeder HE. Periodontitis in man and other animals. A comparative review: S. karger, Basel; 1982.
260. Navia JM. Animal models in dental research: University of Alabama Press.; 1977.
261. Nossek H, Wendt A. Comparative studies of the marginal periodontium of Wistar rats and Syrian golden hamsters. *Z Versuchstierkd*. 1985;27(3-4):149.
262. Breivik T, Gundersen Y, Myhrer T, Fonnum F, Osmundsen H, Murison R, et al. Enhanced susceptibility to periodontitis in an animal model of depression: reversed by chronic treatment with the anti-depressant tianeptine. *J Clin Periodontol*. 2006;33(7):469-77.

263. Kuhr A, Popa-Wagner A, Schmoll H, Schwahn C, Kocher T. Observations on experimental marginal periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2004;39(2):101-6.
264. De Lima V, Bezerra MM, De Menezes Alencar VB, Daniel Portela Vidal F, Da Rocha FAC, De Castro Brito GA, et al. Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(2):123-9.
265. Ammon H. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine.* 2010;17(11):862-7.
266. Anthoni C, Laukoetter MG, Rijcken E, Vowinkel T, Mennigen R, Muller S, et al. Mechanisms underlying the anti-inflammatory actions of boswellic acid derivatives in experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(6):1131-7.
267. Wildfeuer A, Neu I, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, et al. Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arzneimittel-Forschung.* 1998;48(6):668-74.
268. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata*. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(6):349-69.
269. Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Khajuria RK, Singh J, Qazi GN. Boswellic acids and glucosamine show synergistic effect in preclinical anti-inflammatory study in rats. *ACS Med Chem Lett.* 2007;17(13):3706-11.
270. Ebrahimpour S, Fazeli M, Mehri S, Taherianfard M, Hosseinzadeh H. Boswellic Acid Improves Cognitive Function in a Rat Model Through Its Antioxidant Activity:-Neuroprotective effect of Boswellic acid. *J Pharmacopuncture.* 2017;20(1):10.
271. Zhou X, Cai J, Zhu W, Zhao H, Wang K, Zhang X. Boswellic acid attenuates asthma phenotype by downregulation of GATA3 via inhibition of pSTAT6. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):7463-8.
272. Singh G, Bani S, Singh S. Toxicity and safety evaluation of boswellic acids. *Phytomedicine.* 1996;3(1):87-90.
273. Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol.* 1993;38(2-3):113-9.
274. Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP. Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto-beta-boswellic acid. *Mol Pharmacol.* 1995;47(6):1212-6.

275. Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poeckel D, Kather N, Franke L, et al. Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense. *J Immunol.* 2009;183(5):3433-42.
276. Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, Dehm F, Verhoff M, Reckel S, et al. Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *Br J Pharmacol.* 2011;162(1):147-62.
277. Ramani YR, Pradhan S. Antiarthritic activity of acetone extract of *Terminalia chebula*. *WebmedCent. Pharmacol.* 2012;3(2):1-9.
278. Prasad L, Khan TH, Jahangir T, Sultana S. Chemomodulatory effects of *Terminalia chebula* against nickel chloride induced oxidative stress and tumor promotion response in male Wistar rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(4):233-9.
279. Ahmadi-Naji R, Heidarian E, Ghatreh-Samani K. Evaluation of the effects of the hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits on diazinon-induced liver toxicity and oxidative stress in rats. *Avicenna J Phytomed.* 2017;7(5):454.
280. Ryan M, Ramamurthy N, Golub L. Tetracyclines inhibit protein glycation in experimental diabetes. *Adv Dent Res.* 1998;12(1):152-8.
281. Golub L, Ryan M, Williams R. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today.* 1998;17(10):102-6, 8-9.
282. Golub LM, Elburki MS, Walker C, Ryan M, Sorsa T, Tenenbaum H, et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *Int Dent J.* 2016;66(3):127-35.
283. Choi DH, Moon IS, Choi BK, Paik JW, Kim YS, Choi SH, et al. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2004;39(1):20-6.
284. Lee J-Y, Lee Y-M, Shin S-Y, Seol Y-J, Ku Y, Rhyu I-C, et al. Effect of subantimicrobial dose doxycycline as an effective adjunct to scaling and root planing. *J Periodontol.* 2004;75(11):1500-8.
285. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004;75(1):106-15.



286. Bezerra M, Brito G, Ribeiro R, Rocha F. Low-dose doxycycline prevents inflammatory bone resorption in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(5):613-6.
287. Özdemir SP, Kurtiş B, Tüter G, Bozkurt Ş, Gültekin SE, Sengüven B, et al. Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 $\beta$  in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study. *J Periodontol.* 2012;83(9):1172-82.
288. Yağan A, Kesim S, Liman N. Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2014;85(3):478-89.
289. Chapple I, Brock G, Milward M, Ling N, Matthews J. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007;34(2):103-10.
290. Buduneli N, Kardesler L, Işık H, Willis CS, Hawkins SI, Kinane DF, et al. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):159-64.
291. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American journal of cardiology.* 2003;91(3):7-11.
292. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *The Lancet.* 1996;347(8999):444-5.
293. Konopka T, Król K, Kopeć W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp.* 2007;55(6):417-25.
294. McCord JM. Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science.* 1974;185(4150):529-31.
295. Guarnieri C, Zucchelli G, Bernardi F, Sceda M, Valentini A, Calandriello M. Enhanced superoxide production with on change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radic Res Commun.* 1991;15(1):11-6.
296. Akpınar A, Toker H, Ozdemir H, Bostancı V, Aydın H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2013;58(6):717-23.

297. Sofuoğlu A, Sofuoğlu İP, Uç D, Tözüm TF, Kılınç K, Taner İL. Periodontal Olarak Hastalıklı Bireylerde Başlangıç Periodontal Tedavisi ile Birlikte Taurin Jel Uygulamasının Değerlendirilmesi. Hacettepe üniversitesi diş hekimliği dergisi. 2007;31(2):9-15.
298. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. J Nutr. 2007;137(3):657-64.
299. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, et al. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. Free Radic Biol Med. 2009;46(2):163-8.
300. Tomofuji T, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Endo Y, Tamaki N, et al. Preventive Effects of a Cocoa-Enriched Diet on Gingival Oxidative Stress in Experimental Periodontitis. J Periodontol. 2009;80(11):1799-808.
301. Kose O, Arabaci T, Kara A, Yemenoglu H, Kermen E, Kizildag A, et al. Effects of melatonin on oxidative stress index and alveolar bone loss in diabetic rats with periodontitis. J Periodontol. 2016;87(5):e82-e90.
302. Kataoka K, Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kunitomo M, Uchida Y, et al. Visualization of oxidative stress induced by experimental periodontitis in keap1-dependent oxidative stress detector-luciferase mice. Int J Mol Sci. 2016;17(11):1907.
303. Balci Yuce H, Toker H, Goze F. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered boric acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in diabetic rats. Acta Odontol Scand. 2014;72(8):729-36.
304. Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, Köksal E, Keleş A, Esen HH. The effectiveness of *Crataegus orientalis* M Bieber. (Hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis. PLoS One. 2015;10(6):e0128134.
305. Kim Y, Kang S, Kim J, Cho H, Moon S, Kim K, et al. Effects of Polycan, a  $\beta$ -glucan, on experimental periodontitis and alveolar bone loss in Sprague-Dawley rats. J Periodontal Res. 2012;47(6):800-10.
306. Türer ÇÇ, Türer A. Stereological evaluation of local administered palmatine on bone regeneration. J Clin Anal Med. 2017; 8(6):478-81

307. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1871-82.
308. Ferro-Alves ML. Efeito fotodinâmico da curcumina no tratamento da periodontite induzida em ratos: estudo histométrico. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü;* 2013; Yüksek lisans tezi.
309. Ray P, Majumdar S. Antimicrobial activity of some Indian plants. *Econ Bot.*1976;30(4):317.
310. Ekambaram SP, Babu KB, Perumal SS, Rajendran D. Repeated oral dose toxicity study on hydrolysable tannin rich fraction isolated from fruit pericarps of *Terminalia chebula* Retz in Wistar albino rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018;92:182-8.



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**



**TOPLANTI TARİHİ** : 06.01.2016  
**TOPLANTI NO** : 2016/01

- 5- Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2016-02-06/01 Protokol no'lu "Deneysel Periodontitisrat Modelinde Boswellic Asit ve Chebulagic Asit'in Etkileri" konulu çalışmasının Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

**ASLI GİBİDİR**

**Prof. Dr. K. Varış NURANOĞLU**  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: DUYGU DURMUŞ

Doğum Yeri/Tarihi: Altındağ / 28.07.1990

Telefon: 05052975316

e-posta: [dtduygudurmus@gmail.com](mailto:dtduygudurmus@gmail.com)

Yabancı Dil: İngilizce

### **EĞİTİM BİLGİLERİ**

Mezun Olduğu Lise ve Tarihi: Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi 2008

Mezun Olduğu Fakülte ve Tarihi: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
(2008-2013)

### **Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

1. Ç Coşkun Türer, **D Durmuş**, U Ballı, B Güven, Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid and Serum Endocan, Vascular Endothelial Growth Factor-A, and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels. J Periodontol, 88-5; 493-501, 2017

### **Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

1. Ç Coşkun Türer, **D Durmuş**, Görsel ve Yazılı Bilgilendirmenin Periodontal Cerrahi Öncesi ve Sonrası Anksiyete Seviyelerine Etkisi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 27-3; 167-172, 2017
2. Mİ Cengiz, **D Durmuş**, E Eslemez, Erken Dönem Gözlenen Peri-implant Mukozitisin Trombositten Zengin Fibrin ve Yumuşak Doku Grefti ile Tedavisi: Vaka Raporu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 26-3; 495-498, 2016

**Ulusal ve Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:**

1. Coskun Türer Çıgdem, Ballı Umut, **Durmus Duygu**, Güven Berrak (2017). Investigation of Hcpidin, IL-6 and IL-10 levels in periodontal disease and health. Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi ve 26. Bilimsel Sempozyumu (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:3651010)
2. Çetinkaya İrem, **Durmus Duygu**, Türer Akıf, Bodrumlu Emre (2017). Cam Fiberle Güçlendirilmiş Dogal Dis Kullanılarak Estetik Köprü Uygulaması: Olgu Sunumu. Türk Dishekimleri Birliği23. Uluslararası Dishekimliği Kongresi, 23, 268 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3640491)
3. **Durmus Duygu**, Çetinkaya İrem, Coskun Türer Çıgdem (2017). Perio-Endo Kombine Lezyonlu Alt Molar Disin Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu İle Tedavisi: Olgu Sunumu. Türkiye Dis Hekimliği 23. Uluslararası Dishekimliği Kongresi, 23, 328 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3640486)
4. **Durmus Duygu**, Yıldırım Burak Gökay (2017). Diseti Çekilmesi Olan, Supra Oklüzyondaki Mandibular Santral Disin Multidisipliner Tedavisi. Türk Dishekimleri Birliği23. Uluslararası Dishekimliği Kongresi, 23, 452 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3640487)
5. Cengiz Murat Inanç, **Durmus Duygu**, Eda Eslemmez (2016). Erken Dönem Gözlenen Perımpant Mukozıtısın Trombositten Zengin Fibrın Ve Yumusak Doku Greftı İle Tedavısı: Vaka Raporu. 5. Uluslararası Türk Prostdonti ve İmpantoloji Derneği Palandöken Kıs Sempozyumu, 26(3), 495-498. (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:3640519)
6. Coskun Türer Çıgdem, **Durmus Duygu** (2015). Görsel ve Yazılı Bilgilendirmenin Periodontal Cerrahi Planlanan Hastalarda Anksiyete Üzerine Etkisinin Degerlendirilmesi. Türk Periodontoloji Derneği 45. uluslararası Kongresi ve 25. Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3640522)
7. Elif Nihan Atalay, Cengiz Murat Inanç,Kaan Tazegül,Zehra Gülsoy,**Durmus Duygu** (2015). Fibrin Doku Adezivinin Serbest Diseti Greftlerine Etkisi:Vaka Serisi. Türk Periodontoloji Derneği 45. uluslararası Kongresi ve 25. Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3640524)

