

757621

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA MELOKSİKAMIN  
DİŞETİ OLUĞU SIVISI İNTERLÖKİN-1 BETA VE  
İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ SEVİYESİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dt. HÜLYA ÇAKMAK TOKER**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. İSMAİL MARAKOĞLU**

**SİVAS-2004**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
KISALTMALAR .....	i
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
MATERYAL VE METOT .....	18
BULGULAR .....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	32
ÖZET .....	42
SUMMARY .....	44
KAYNAKLAR .....	46
ÖZGEÇMİŞ .....	60
TEŞEKKÜR .....	61

## KISALTMALAR

<b>AS</b>	: Ataşman seviyesi
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DOS</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>Gİ</b>	: Gingival indeks
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin-1alfa
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1beta
<b>IL-1ra</b>	: İnterlökin-1reseptör antagonisti
<b>NSAİ</b>	: Non-steroidal antienflamatuar ilaç
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>Pİ</b>	: Plak indeksi
<b>SCD</b>	: Sondalama cep derinliği
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa

## GİRİŞ

Periodontitis, bakterilerin etkileri sonucunda dişetinde başlayan iltihabi olayın diş destekleyen dokulara yayılması ile gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır. Hastalık kronik tabiatta olmakla birlikte kısa aktif dönemler ve daha uzun pasif dönemlerle epizodik karakterdedir.<sup>41,68,84</sup>

Periodontitis oluşmasında birçok faktör rol oynamasına karşın, primer etiyolojik etken mikrobiyal dental plak bakterileri ve ürünleridir. Ancak hastalıkların başlangıcını, ortaya çıkışını, devirsel seyrini ve yıkım hızını konağa bağlı faktörler belirler.<sup>12,33</sup> Koruma ve savunmayı sağlayan konak sistemleri aynı zamanda yıkımdan da sorumludur. Konak cevabını etkileme kabiliyeti olan çok sayıdaki bakteriyel ürüne karşı enflamatuar ve immün yanıt gelişir. Konak yanıtı, bağ dokusu ve kemik yıkımına neden olan sitokinlerin, eikosanoidlerin ve diğer enflamatuar mediatörlerin (kininler, kompleman aktivasyon ürünleri ve matriks metalloproteaz (MMP)) üretimine neden olur. Periodontal yıkımda ilgili mediatörler doku yıkımına aracılık etmede direkt veya indirekt kapasiteye sahip muhtemel moleküllerdir. Günümüzde varsayılan en önemli moleküller interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prostaglandinE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'dir. Bakteri komponentleri ve konak savunma sisteminin karşılaşması sonucu başlayan immünopatolojik olayların sonucunda birleşim epitelinin apikale migrasyonu, proliferasyonu sonrası cep epiteline dönüşmesi, bağ dokusu yıkımı ve kemik rezorpsiyonu gelişmektedir. Klinikte periodontal hastalık olarak ortaya çıkan bu durum periodontal cep oluşumu, radyografda alveoler kemik kaybı, dişeti ödemi, kanama,

enflamatuar eksuda (dişeti oluğu sıvısı (DOS)) gibi bulgularla teşhis edilmektedir.<sup>65,68,72,83,110</sup>

DOS kaynağını serumdan alan, ancak lokal olarak periodontal yıkım alanlarından geçerken iltihabi değişimlerden etkilenen ve sonuçta gingival sulkusa dökülen bir sıvıdır. DOS; periodonsiyumdaki konak hücrelerinin ürünlerini (sitokinler, antikorlar, enzimler), doku yıkım ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve mikrobiyal ürünleri içermektedir.<sup>6,72,88,107</sup> DOS'da konak cevabının analizi, subgingival mikroorganizmaların birikimine karşı gelişen lokal enflamatuar ve immün reaksiyonların izlenmesini sağlayabilir.<sup>67,81,103</sup> DOS'daki birçok enflamatuar ve immün mediatör arasında sitokinler özel bir ilgi görmekte ve hem enflamasyonla ilgili değişiklikler hem de periodontal dokuların onarımında rol oynadığı öne sürülmektedir.<sup>37</sup>

IL-1, proenflamatuar sitokin, enflamatuar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisi olan güçlü multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1 ailesi, agonist aktivite gösteren IL-1alfa (IL-1 $\alpha$ ) ve IL-1beta (IL-1 $\beta$ ) ayrıca IL-1'in fonksiyonlarını inhibe eden IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra)'den oluşur. Bu ilk iki alt grup arasında aminoasitler yönünden %27-30 oranında bir benzerlik bulunmasına karşın, değişik hücrelerde bulunan benzer reseptörlere bağlanma özelliğine sahiptir. Bundan dolayı IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$ 'nın proenflamatuar, katabolik ve diğer biyolojik aktivitelerinin benzer olması şaşırtıcı değildir.<sup>22,39,95,105</sup> IL-1 $\beta$  periodontal olarak hastalıklı bireylerin DOS'da ve dişeti dokularında artmış miktarda saptanmıştır.<sup>50,89,104</sup> Ayrıca IL-1 inhibisyonunun, doku yıkımı ve enflamasyonu azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>5,19,20</sup>

Periodontal hastalığın tedavi ve önlenmesinde standart yaklaşımlar mekanik ve antimikrobiyal tedavilerle bakteriyel birikimi azaltmayı kapsamaktadır. Son yıllarda, alveoler kemik yıkımının kontrolünde konak cevabının düzenlenmesinin önemli

olabileceği gündeme gelmiştir. Non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİ)'lar alveoler kemik yıkımı ile ilişkili enflamasyon mediatörlerinin inhibisyonunda güçlü bir rol oynar. Bu yüzden konak cevabının değiştirilerek, periodontal hastalığın ilerlemesi ile ilişkili kemik kaybının önlenmesinde NSAİ'lar faydalı olabilir. Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada periodontal hastalıkta gözlemlenen kemik kaybının kontrolünde NSAİ'ların kullanılmasının kemik yoğunluğunun artırılmasında ve dişeti enflamasyonunun baskılanmasında önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur.<sup>1,6,14</sup>

Meloksikam, enolik asit türevi bir NSAİ'tır. Diğer geleneksel NSAİ'lara oranla siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini; siklooksijenaz-1'e (COX-1) göre daha selektif olarak inhibe ederek prostaglandin sentezini baskılar. Yarılanma ömrü uzun olduğundan günde bir kez 7,5 mg dozunda ağızdan verilmesi yeterlidir. Ayrıca COX-2 enziminin selektif inhibitörü olduğu için gastro-intestinal sistemde diğer NSAİ'lara oranla daha az istenmeyen reaksiyonlara neden olur. Meloksikam, güçlü antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir ve aynı zamanda kemik ve kırıkta yıkımının yoğun bir inhibitörüdür. Lokal ödem, hücre migrasyonu, serbest radikallerin salınımı gibi akut enflamatuar değişiklikleri azaltması dolayısıyla periodontitis tedavisinde yararlı olabilir.<sup>18,25,27,80</sup>

Yukarıdaki bulgular gözönünde bulundurulduğunda NSAİ'ların klinik parametrelerin yanısıra, periodontal hastalık aktivitesinin belirleyicisi olabileceği düşünülen ve bu amaçla test edilen DOS komponentlerine etkili olması beklenir. Bu çalışmada; selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikam uygulamasının, kronik periodontitis hastalarının klinik parametreleri ve DOS IL-1 $\beta$  ve IL-1ra seviyesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Periodontitis, bakterilerin etkisi sonucu, dişetinde başlayan enflamatuar olayın dişi destekleyen dokulara yayılarak, dişeti fibrillerinin yıkımı, alveoler kemiğin rezorbsiyonu sonrasında diş kaybıyla sonuçlanabilen aktif ve pasif dönemlerle devirsel seyreden enfeksiyöz bir hastalıktır.<sup>41,68,84</sup>

Periodontal hastalığın primer etkeni kabul edilen mikrobiyal dental plakta bulunan birçok subgingival patojen, zorunlu anaerob ve gram-negatif mikroorganizmalardır. Hareketli mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu ise spiroketler oluşturur.<sup>111</sup> Bunlardan *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Camphylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* ve spiroketler gibi spesifik mikroorganizmaların kronik periodontitis'te hastalığa neden olan temel faktör olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup> Gram-negatif bakteriler lipopolisakkarit (LPS), proteaz ve diğer enzimler, sitotoksik moleküller gibi konağı direkt etkileyen çeşitli bioaktif moleküller üretme yeteneğine sahiptir.<sup>62,110</sup> Buna karşın bakteriler doku yıkımına, büyük oranda, konak savunma sisteminin çeşitli komponentlerini aktive ederek dolaylı yolla neden olmaktadır.<sup>17</sup>

Diş yüzeyine biriken bakteriyel kolonizasyonun enflamatuar cevabı tetiklemesiyle periodontal hastalık başlar. Ancak periodontal hastalıkta bakteri gerekli bir faktör olmasına karşın, kök yüzeyinde ve subgingival bölgede bulunması periodontal hastalığın varlığını veya şiddetini açıklamada yetersiz kalmaktadır.<sup>19,84</sup>

Konağın bakteriye karşı olan reaksiyonu hastalığın gelişimini önemli düzeyde etkilemektedir. Koruma ve savunmayı sağlayan konak sistemleri aynı zamanda yıkımdan da sorumludur.<sup>34,83</sup> Sağlıklı durumda mikrobiyal dental plak bakterileri ile konak savunma sistemi arasında dinamik bir denge vardır. Mikroorganizmalar yaşamlarını sürdürmek ve aktivitelerini arttırmak için çevreye adapte olurlarken konak savunma sistemi bunların gelişimini sınırlandırmaktadır. Dengenin bakteriler lehine bozulması halinde periodontal hastalık oluşabilir.<sup>17</sup>

Dişetinde, diğer dokulara zıt olarak sağlıklı durumlarda bile, bir miktar enflamasyon bulunur ve sürekli olarak birleşim epitelinin altındaki küçük damarlardan sulkusa doğru lökosit infiltrasyonu gözlenir. Periodontal açıdan sağlıklı erişkinlerde dakikada 530 bin lökosit (çoğunluğu nötrofil) oral kaviteye göç eder. Bu hücreler düşük seviyelerdeki mikrobiyal atağa karşı konak savunmasını oluşturur. Mikrobiyal meydan okuma arttıkça klinik olarak marjinal dişetinin enflamasyonu başlar. Bakteri ürünleri (yağ asitleri, peptitler gibi) birleşim epiteline, oradan da bağ dokusuna ulaşır ve konak mekanizmaları aktive olur.<sup>62,84,112</sup> Birleşim epitelinde proenflamatuar mediatörler ( IL-1, PGE<sub>2</sub>, MMP gibi ) sentezlenerek bağ dokusuna geçer ve birçok hücreyi aktive eder. Bu mekanizmalarla birleşim epitelinin hemen derinindeki damar pleksusu enflame hale gelir ve daha çok lökosit damar dışına çıkar. Özellikle nötrofiller birleşim epiteli boyunca sulkus içine geçerler.<sup>65,112</sup> Perivasküler ekstraselüler matriksin kollajen ve diğer elemanları yıkıma uğrar. Supragingival plak apikal yönde dişeti oluğu içinde ilerler, birleşim epitelinin koronal hücreleri proliferer olur ve böylece periodontal cep oluşur. Birleşim epitelinin apikal hücreleri kök yüzeyi boyunca proliferasyona uğrayınca ülsere cep epiteline dönüşür. Enflamatuar infiltrasyon genişliği arttıkça periodontal cep derinleşir, MMP seviyelerinin artışıyla bağ dokusunun ekstraselüler



matriks bileşenlerinin yıkımı ve osteoklastların aktive olmasıyla alveoler kemik rezorbsiyonu oluşur.<sup>62,65,112</sup>

Periodontal hastalığın patogeneğinde enflamatuar sitokinlerin rolü geniş bir şekilde çalışılmıştır. Periodontal doku yıkımı başlıca sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan enflamatuar hücre-bakteriyel antijen etkileşimine bağlanır. Kemik mikroçevresinde bulunan ve osteoklast oluşum ve aktivitesini düzenleyen sitokinler, periodontal hastalıklarda doku yıkım göstergelerinden biri olarak düşünülmektedir.<sup>116</sup>

Sitokinler fizyolojik ve patolojik birçok olayda hücreler arası haberleşmeyi sağlayan protein veya glikoprotein yapısında moleküllerdir.<sup>39,64</sup> Pek çok farklı hücre tipi, çeşitli uyarılara cevap olarak sitokin üretebilmektedir. Sitokinler, önceleri hücre kaynaklarına göre sınıflandırılmışlardır. Lenfositler tarafından salınanlar lenfokin, monosit ve makrofajlar tarafından salınanlar ise monokin olarak adlandırılmıştır. Günümüzde, bazı sitokinlerin çeşitli hücre tipleri tarafından salınabildiğinin anlaşılması üzerine, hücre kaynaklarına göre sınıflandırma yönteminden vazgeçilmiştir.<sup>64</sup> Sitokin ailesinin üyesi olan interlökinler, IL-1'den IL-15'e kadar sıralanmıştır. IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler proenflamatuar etki gösterirken, IL-10 gibi diğer sitokinler enflamatuar cevabı baskılar. Bir diğer üye kemokinler kemoatraktan olarak görev yapar. Bunlardan IL-8 nötrofiller için, Monosit Kemoatraktan Protein-1 monositler için spesifik etki gösterirken, diğer kemokinler diğer mononükleer hücrelere spesifiktir. İmmünoenflamatuar cevapta önemli olan diğer sitokinler başlıca monosit ve makrofajlar tarafından üretilen TGF- $\beta$ 'dir.<sup>84</sup>

IL-1 enflamatuar ve immün cevabın merkezi düzenleyicisi olan güçlü multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1 ailesi yapısal olarak ilişkili üç polipeptitten oluşur. İlk ikisi agonist aktivite gösteren IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dir . Bu iki alt grup değişik hücrelerde

bulunan benzer reseptörlere bağlanma özelliğine sahiptir. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nın proenflamatuar, katabolik ve diğer biyolojik aktiviteleri benzerdir. IL-1 ailesinin son üyesi ise, IL-1'in fonksiyonlarını inhibe eden IL-1ra'dır. IL-1ra, IL-1 reseptörü için IL-1 ile yarışarak in vivo ve in vitro IL-1'in fonksiyonlarını inhibe eder. IL-1ra'nın reseptöre bağlanması hedef hücre aktivitesini tetiklemediğinden hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  fonksiyonu bloke olmaktadır .<sup>19,22,33,95,105</sup>

Birçok farklı hücre tipinin IL-1 ürettiği gösterilmiştir. Monosit, makrofaj, B hücreleri, fibroblast, nötrofil, epitelyal hücreler, endotel hücreleri bu sitokini ürettiği bilinen hücreler arasındadır.<sup>33,48,99,105</sup> IL-1 gen ekspresyonu, protein sentezi ve salınması/sekresyonu ise birçok endojenöz ve ekzojenöz stimulusa cevap olarak oluşur. Bu uyarılar; kompleman komponentleri, ekstraselüler matriks proteinleri, kollojen, trombin, sitokinler (IL-1, TNF), silika partikülleri, irradyasyon, kalsiyum ionoforez ve bakteriyel ürünlerdir. Bakteriyel ürünlerden LPS, IL-1 sentezinde en etkili uyarıcıdır.<sup>35,105</sup>

IL-1 üretimi kortikosteroid, PG, sitokinler ( IL-1ra, IL-4, interferon- $\gamma$ , IL-10) gibi endojenöz faktörlerle baskılanmaktadır. Bu yüzden araştırmacılar IL-1 sentezini veya salgılanmasını inhibe eden ajanların keşfine odaklanmışlardır. Antiinflamatuvar özelliği olduğu bilinen birkaç bileşiğin IL-1 sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Antiartritik özelliği olan Tenidap ve NSAİ naproksen bunlar arasındadır.<sup>102,105</sup>

Soluble IL-1 reseptörünün (sIL-1R) tanımlanması, bu sitokin için bir diğer spesifik inhibitör molekül sağlamıştır. sIL-1R molekülünün hücre membranına bağlanması, IL-1'in hedefe ulaşmasına engel olur. sIL-1R'in in vivo olarak IL-1'in aktivitesini inhibe ettiği ve klinik şartlarda IL-1'in rolünü tayin etmede yardımcı olduğu gösterilmiştir.<sup>5,20,40,105</sup>

IL-1'in her iki formu da birçok enflamatuar, immunolojik, metabolik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Hemen hemen tüm hücre tiplerinin IL-1'e cevap verdiği gösterilmiştir. Hedef hücreler; T hücresi, B hücresi, makrofaj, nötrofil, fibroblast, hepatosit, endotelial, epitelyal ve diğer hücrelerdir. IL-1'in biyolojik etkileri arasında; lenfosit (T ve B) ve makrofaj aktivasyonu, doğal öldürücü T hücre stimülasyonu, ateş, anoreksiya, akut faz protein salınımı (hepatosit aktivasyonu), adrenokortikotropin ve kortikosteroid salınımı, sitokin gen ekspresyonu (IL-1, TNF, IL-6), tümör hücresi büyüme inhibitörü, endotelial hücre aktivasyonu, lipoprotein lipaz gen ekspresyonunu baskılaması bulunur. Ayrıca PG'lerin üretimini stimüle eder, bağ dokusu hücrelerinin fonksiyonlarını düzenler. Bağ dokusu hücrelerinden fibroblastlar, sinovyal hücreler ve kondrositleri aktive ederek MMP ekspresyonuna neden olmaktadır.<sup>34,105</sup>

IL-1 kemik yıkımına neden olan güçlü sitokinlerden biridir ve kemiği rezorbe eden hücreler üzerine birkaç yolla etki gösterir. Bunlar; PGE<sub>2</sub> üretimi ve salınımının stimülasyonu sonucu kemiğin yıkımı, ikinci yol ise PG sentezinden bağımsız olarak osteoklastlar üzerine direk etkidir. Ayrıca kemik rezorbsiyonunun stimülasyonunda TNF- $\alpha$ , lenfotoksin gibi diğer sitokinlerle sinerjist etki gösterebilir. Kemik oluşumu üzerine ise IL-1 kompleks etkiye sahiptir. IL-1'in sürekli varlığı in vivo ve in vitro kemik oluşumunu inhibe ederken, kısa süreli maruz kalımın osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>47,100,105</sup>

Dokularda ve doku sıvılarında IL-1'in neden olduğu tüm bu biyolojik ve immunolojik aktiviteler romatoid artrit, Chron hastalığı, diyabet, bakteriyel enfeksiyonlar ve periodontal hastalıklarda gözlenmektedir.<sup>22,105</sup>

İmmunoenflamatuar olaylar dizisi, farklı orjin ve fonksiyonları ile pek çok mediatör tarafından modüle edilir. Bu mediatörlerin bazıları periodontal hastalıkta olası

belirleyici faktörler olarak tanımlanmışlardır. Bunlar IL, bradikinin, kompleman, histamin, 5-hidroksitriptamin, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör, TNF ve PG'leri içerir. Bu ajanların enflamasyondaki varlıkları bilindiği halde periodontal dokuların yıkımı veya tamirinde oynadıkları roller, son yıllarda anlaşılmaya başlanmıştır.<sup>78</sup>

PG ve araşidonik asitin diğer metabolitleri doku hasarına cevap olarak gingival dokulara salınırlar. Fosfolipaz hücrelerin plazma membranındaki fosfolipidi eritir ve serbest araşidonik asit salımı olur. Bu araşidonik asit daha sonra COX ve lipoksijenaz enzim yoluyla metabolize olur. Siklooksijenaz yoldan PG, prostasiklin ve tromboksanlar oluşurken, lipoksijenaz yoldan lökotrienler oluşur. Araşidonik asitin bu metabolitleri trombosit agregasyonu, vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon, nötrofil kemotaksisi, artan vasküler permabilite ve kemik rezorpsiyonu gibi hastalıkla ilişkili bir dizi olayda rol oynarlar. Tüm bu aktiviteler gingivitis ve alveoler kemik rezorpsiyonu ile yakın ilişkilidir.<sup>78,85</sup>

COX enziminin iki formu tanımlanmıştır. Bu iki izoform COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılmıştır. COX-1, normal fizyolojik durumlarda gastrointestinal kanalda, böbrek, trombositlerde ve endotelial hücrelerde fazla miktarda bulunur. Tromboksan- $A_2$  ve PG'lerin oluşumuna aracılık eder. COX-1, midede PGE<sub>2</sub> ve prostasiklin sentezini katalize eder. Normal hücrel olayları düzenleyen bu PG'ler mide mukozasının bütünlüğünü koruyan sitoprotektif (koruyucu) etkiye sahiptir. Ayrıca trombosit fonksiyonunu düzenler, vasküler hemostaza aracılık ederler, böbrek kan akımını ve böbrek fonksiyonlarını düzenlerler.

COX-2 izoformu indüklenebilir şekildedir. Fizyolojik durumlarda sadece birkaç özel dokuda düşük düzeyde bulunur. Böbrek gelişiminde, ovulasyon ve doğumda,

bilinmeyen beyin fonksiyonlarında PG oluşumuna aracılık eder. Ancak daha çok enflamasyon, ağrı ve ateşle ilişkili PG sentezine aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu durumda çeşitli dokularda bulunur. COX-2 çeşitli sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi), büyüme faktörleri ve LPS ile stimülasyon sonrası indüklenir. Ayrıca COX-2'nin kolon kanseri patogeneğinde rol aldığı, aktivasyonunun tümör gelişimini artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>18,80,85,87</sup>

NSAİ'lar analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİ'ların hepsi az ya da güçlü COX inhibitörleridir. COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ederek PG sentezini baskırlar. Günümüzde birçok NSAİ'ların benzer etkinliğe sahip olduğu düşünülmesine karşın, farklı yan etki profiline sahip olduklarına şüphe yoktur. NSAİ'ların istenilmeyen yan etkilerinin çoğunluğu COX-1 inhibisyonu dolayısıyla, antienflamatuar etkileri ise COX-2 inhibisyonuyla gerçekleşir.

COX inhibitörleri şöyle sınıflandırılabilir:<sup>66</sup>

- 1- COX-1 ve COX-2'yi irreversibl olarak inaktive edenler. Bu gruba giren tek örnek aspirindir.
- 2- Her iki COX enziminin kompetitif ve reversibl inhibitörleri (mefenamat ve ibuprofen)
- 3- COX-1 ve COX-2'nin yavaş ve zamana bağlı inhibisyonunu sağlayan grup (flurbiprofen ve indometazin)
- 4- COX-2'yi spesifik olarak inhibe edenler (meloksikam, nimesulid, SC-558, celecoxib gibi)

Meloksikam, enolik asit türevi bir NSAİ'tır. Diğer NSAİ'lara oranla COX-2 enzimini; COX-1'e göre daha spesifik olarak inhibe ederek PG sentezini baskırlar.<sup>80</sup>

Meloksikam günde bir kez uygulama ile etkili bir tedavi sağlayan farmakokinetik özelliklere sahiptir.<sup>18</sup> Oral yolla alındıktan sonra tamamen emilir, %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır.Vücutta yaygın bir şekilde dağılır ve hemen hemen tamamen metabolize edilerek atılır. Eliminasyon yarı ömrü 15-20 saat olduğu için günde bir kez kullanılır.<sup>18,80</sup> Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hafif-orta şiddetteki böbrek fonksiyon bozuklukları, meloksikamın farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmaz. Böbrek yetmezliği ilacın proteinlere bağlanma oranını düşürür ancak serbest meloksikam konsantrasyonlarını değiştirmez.<sup>18</sup> Klinik olarak osteoartrit, romatoid artrit ve siyatik tedavisinde ağrı ve enflamasyonu azaltmak için kullanılır. Osteoartritte günde 7.5 mg dozda, romatoid artritte ise 15 mg dozda oral yolla kullanılır.<sup>80</sup>

Periodontal hastalığın etkeni mikrobiyal dental plak olduğundan, hastalığın durdurulması veya önlenmesinde başlıca yol diş yüzeyinden plak depozitlerinin mekanik olarak düzenli eliminasyonudur. Buna karşın bazı periodontopatojenlerin dokulara invaze olma kabiliyeti dolayısıyla mekanik tedavi yetersiz kalmaktadır. Ayrıca başarılı olarak tedavi edilmiş bölgelerde rekolonizasyon oluşabilir. Bu yüzden mekanik tedaviye ek olarak lokal veya sistemik antimikrobiyal ajanların kullanımı fayda sağlayabilir.<sup>68</sup>

Araşidonik asit metabolitlerinin periodontal hastalıkların başlamasında ve patogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul edilirse, NSAİ'ların hastalık üzerinde kontrollü bir etkiye sahip olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Laboratuvar ve klinik çalışmaların sonucunda piroksikam<sup>53</sup>, flurbiprofen<sup>58,59,114</sup>, naproksen<sup>54,57</sup>, indometazin<sup>114</sup> gibi klasik NSAİ'ların alveoler kemik rezorpsiyonunu azaltma, dişetindeki enflamasyonu olumlu yönde etkileme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Bununla beraber klasik NSAİ'ların uzun dönem kullanım sonrası yan etki potansiyelinin yüksek

olması bu ilaçların periodontal hastalıkta rutin kullanımını engellemektedir. Buna karşın yeni geliştirilen selektif COX-2 inhibitörleriyle tedavi daha iyi güvenlik profili ve daha az risk/yarar oranı göstermektedir.<sup>21,23,46,98,118</sup> Meloksikam'ın COX-1'e oranla 3-77 kat daha fazla COX-2'yi inhibe etme gücü vardır ve bu ajanlar hemostazla ilişkili olan izoenzimlerden ziyade enflamasyonla ilişkili izoenzimleri selektif olarak inhibe ederler.<sup>45,85</sup> Bu yüzden periodontal hastalık tedavisinde, mekanik tedaviye yardımcı olarak, COX-2'yi hedefleyen yeni NSAİ'ların kullanımının yararlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>10,49</sup>

Periodontitis aktif yıkım ve remisyon dönemleri ile karakterize epizodik bir hastalıktır. Hastalığın alveoler kemik ve bağ dokusu yıkımı ile karakterize olan dönemi periodontal hastalık aktivitesi kavramı ile tanımlanmaktadır.<sup>41</sup> Periodontal yıkımın kontrol edilebilmesi için, hastalığın aktif yıkım dönemlerinin erken evrede belirlenmesi ve remisyon safhalarının saptanması oldukça önemlidir.<sup>14</sup> Bununla beraber aktif yıkım ve remisyon dönemlerini teşhis etmek ve tedavi gerektirdiği anı saptamak oldukça zordur. Bu amaçla hastalık aktivitesinin saptanmasında sıklıkla; klinik, mikrobiyolojik, immünolojik, genetik ve biyokimyasal yöntemler kullanılabilir.

Periodontal sonda ile cep derinliği ölçümü ve radyografi gibi geleneksel klinik yöntemler geçmişte oluşan doku yıkımını gösterdiklerinden, aktif yıkım ve remisyon bölgelerini ayırt edemediğinden, hastalık aktivitesini tanımlamada yetersiz kalmaktadır.<sup>9</sup>

Periodontal hastalıkların en önemli etiyolojik faktörünün bakteriler olduğu kabul edilirse, hastalığın başlangıcı ve aktivitesinin belirlenmesi açısından mikrobiyolojik yöntemlerin duyarlı sonuç verebileceği düşünülebilir. Bununla beraber hastalık aktivitesi ile spesifik mikroorganizma arasındaki ilişki klinik olarak hastalık

aktivitesinin değerlendirilmesinde problem yaratabilir. Hastalık aktivitesinin iyi bir klinik ve radyografik göstergesi olmadığından ve değişiklikleri klinik ve radyografik saptama zamanı ile hastalığın başlama zamanı arasında her zaman farklılık olması dolayısıyla mikrobiyolojik örnek alınma zamanı da tam olarak açık değildir.<sup>14</sup>

İmmünolojik yöntemler arasında teşhis için en yaygın kullanılan yöntem periodontal patojenlere karşı oluşan serum ve DOS antikor seviyelerinin saptanmasıdır. Spesifik bakteri, yükselmiş serum antikor cevabı ve klinik durum arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Sistemik antikor seviyeleri, hastalık aktivitesiyle ilişkili enfeksiyona karşı gelişen konak cevabını yansıtabilir.<sup>14,82</sup>

Genetik yöntemler, hastalığa yatkın bireylerin tanımlanmasında yararlı olabilir. Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara immün cevaptaki genetik varyasyonlar açıkça tanımlanmıştır ve bunlardan birçoğu veya benzer faktörler periodontal hastalığa yatkınlık ve hastalık görünümünde önemli belirleyiciler olabilir.<sup>44</sup>

Periodontitis şiddetiyle ilişkili en güçlü biyokimyasal mediatörler IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> ve kollojeni yıkan enzimlerdir. Bunlarda oluşabilecek genetik varyasyonlar kronik periodontitisi etkileyebilir. Şu ana kadar PGE<sub>2</sub> veya enzimlerde herhangi bir genetik varyasyon olduğunu gösteren veri elde edilmemiştir. TNF- $\alpha$  genindeki varyasyonlar hastalık şiddeti ile ilişkili olarak test edilmiş fakat ilişki gösterilmemiştir. Günümüzde IL-1 gen varyasyonları kronik periodontitisin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda IL-1 polimorfizminin de tedaviye cevabı etkileyebileceği öne sürülmüştür.<sup>44,96</sup>

Biyokimyasal yöntemler özellikle DOS ve ürünleri üzerine odaklanmıştır. DOS esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluşuna doğru seyrederken, enflamatuar değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu



özelliklerinden dolayı DOS içeriğinin saptanması periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı ve güvenilir olduğu önerilmektedir.<sup>6</sup>

DOS oluşumunu Alfano<sup>3</sup> sürekli ozmotik bir akışın oluşması ve klasik iltihabın başlangıcı şeklinde iki farklı mekanizma ile açıklamaya çalışmıştır. Bu ilk çalışmaları takiben 1976'da Pashley<sup>86</sup> DOS oluşumunu tanımlamak için bir model geliştirmiştir. Buna göre DOS üretimi, kapillerden dokuya sıvı geçişi ve dişeti lenfatik dolaşımı tarafından interstisyel sıvının uzaklaştırılması arasındaki dengeye bağlıdır.

DOS'un elde edilmesinde karşılaşılan en önemli problem, dişeti oluğundan alınabilen materyal miktarının çok az olmasıdır. Çeşitli DOS elde etme teknikleri geliştirilmiştir; kağıt şeritler, mikropipetler ve cep içi yıkama yöntemi bunlar arasında sayılabilir. En yaygın olarak kullanılan kağıt şeritlerdir.<sup>14,42,68</sup>

DOS'da hücrel elemanlar, elektrolitler, organik bileşikler, bakteriyel ve metabolik ürünler, enzimler ve enzim inhibitörleri tanımlanmıştır. Özellikle enflamatuar cevabın göstergesi olarak enflamasyonun biyokimyasal mediatörleri, doku yıkım enzimleri ve doku yıkım ürünlerine odaklanılmıştır. Sitokinlerden özellikle IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  DOS'da saptanmış ve periodontal hastalığın ilerlemesindeki rolleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.<sup>8,89,94,104,116</sup> Bu sitokinlerden, IL-1 proenflamatuar olaylarda, matriks yıkımı, kemik rezorpsiyonu ve yara iyileşmesinde rol aldığından büyük ilgi görmüştür.<sup>9</sup>

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gingivitis ve sağlıklı ile kıyaslandığında tüm periodontitis formlarında DOS ve dişeti dokularında yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır.<sup>29,51,56,74,89,104</sup> Preiss ve Meyle<sup>89</sup>, Gonzales ve ark.<sup>38</sup> klinik olarak sağlıklı bölgelerdeki DOS'da düşük konsantrasyonlarda IL-1 $\beta$  bulunduğunu göstermiştir. Bununla beraber buna zıt görüşler de literatürde bulunmaktadır.<sup>32,55</sup>

Gingival enflamasyonun artışıyla birlikte IL-1 $\beta$  seviyeleri artar.<sup>36-38,107</sup> Deneysel gingivitis modelini kullanan Kinane ve ark.<sup>63</sup> plak birikimiyle gingival enflamasyonun klinik bulguları saptanmadan DOS'da hızlı bir şekilde IL-1 artışı göstermiştir.

Masada ve ark.<sup>73</sup> doku enflamasyonu ve kemik rezorbsiyonunu düzenlemede yeterli konsantrasyonlarda periodontal dokularda lokal olarak IL-1'in üretildiğini göstermiştir. DOS'da salınan IL-1'in en sık bulunan formu IL-1 $\beta$ 'dir ve IL-1  $\alpha$ 'dan ortalama %34 daha fazla saptanır.

Yavuzyılmaz ve ark.<sup>116</sup> yaptıkları çalışmada, hızlı ilerleyen periodontitis (agresif periodontitis) hastalarında DOS IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeyini araştırmış ve bu sitokinin periodontal hastalığın aktif fazını tanımlamaya yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Periodontal tedaviyi takiben DOS'da IL-1 seviyelerinde azalma gösterilmiştir.<sup>2,32,50</sup> Buna karşın Reinhardt ve ark.<sup>93</sup> DOS IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  konsantrasyonu üzerine cerrahi ve cerrahisiz tedavinin etkilerini 6 aylık dönemde değerlendirmişlerdir. Her iki tedavi ile klinik parametrelerde iyileşme görülmüştür. Ancak IL-1 $\beta$  seviyesi diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi yapılan bölgelerde azalmış, IL-1 $\alpha$  aynı seviyelerde kalmıştır. Cerrahi yapılan bölgelerde ise her iki sitokin düzeyinde artış saptanmıştır. Bu veriler, gecikmiş yara iyileşmesi ve doku travmasının bir yansıması olarak, artan IL-1 üretimiyle sonuçlanabileceğini öne sürmektedir.

Periodontal hastalığın tedavisinde yeni olarak kullanılmaya başlanan Nd:YAG lazerin etkinliğini diştaşı temizliği-kök yüzeyi düzleştirilmesi ile kıyaslayan Lui ve ark.<sup>69</sup> her iki tedavi sonrası DOS IL-1 $\beta$  seviyelerini değerlendirmiş ve diştaşı temizliği sonrası IL-1 $\beta$  seviyesinde Nd:YAG lazere göre daha fazla azalma bildirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında IL-1 $\beta$  ve IL-1 $\alpha$  total miktarlarındaki farklılıkların şiddetli periodontitis hastalarının tanımlanmasında yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>50,101</sup> Buna karşın, periodontal hastalığın şiddetinin saptanması açısından IL-1ra'ne çok az ilgi gösterilmiştir.<sup>55</sup>

IL-1 inhibitörleri DOS ve ürini de içeren vücut sıvılarında ve çeşitli hücre kültürlerinde saptanmıştır. Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında IL-1 ile kıyaslandığında yüksek IL-1ra seviyeleri gösterilmiştir.<sup>60</sup> Ayrıca IL-1ra'nin fare kemik iliği kültüründe periodontopatojen bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans* 'ın Y4 suşunun kapsüler polisakkariti tarafından osteoklast benzeri hücre formasyonunu tam olarak inhibe ettiği gözlenmiştir.<sup>55,76</sup>

Sağlıklı bölgelerde IL-1ra saptanmadığını gösteren çalışmaların yanısıra<sup>55,60</sup>, son yapılan çalışmaların bir kısmında sağlıklı dişeti bölgelerinde DOS'da IL-1ra'nin varlığı gösterilmiştir.<sup>91-92</sup> IL-1ra'ni üreten başlıca hücreler monosit ve makrofajlardır.<sup>60</sup>

Ishihara ve ark.<sup>55</sup> periodontitisli hastalarda DOS IL-1, IL-1ra, IL-1AI ( IL-1 aktivite indeksi: IL-1/IL-1ra oranı ) ile klinik durum ilişkisini araştırmışlardır. IL-1 ve IL-1AI'nin periodontal hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiş ve DOS IL-1AI'nin periodontal hastalığın aktivitesinde özellikle kemik rezorbsiyonunda, sensitif ve geçerli bir gösterge olabileceğini öne sürmüşlerdir.

IL-1ra periodontal hastalıkta IL-1'in lokal etkilerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayabilir. Enflamatuar periodontal hastalıkta IL-1'in artan üretimi ve IL-1ra'nin üretiminin baskılanması doku yıkımına katkıda bulunurken, bunun tam tersi enflamasyon ve doku yıkımının baskılanmasıyla sonuçlanabilir.<sup>60</sup>

Periodontitis tarafından indüklenen COX-2'nin alveoler kemik yıkımı ve periodontal enflamasyonda önemli rol oynadığı öne sürülmüştür.<sup>70</sup> Bezerra ve ark.<sup>10</sup>

ratlarda deneysel periodontitis çalışmasında, selektif COX-2 inhibitörü meloksikamın alveoler kemik kaybını engellediğini göstermişlerdir.

Buduneli ve ark.<sup>13</sup> periodontal tedavinin başlangıç fazını desteklemede meloksikam kullanımının DOS MMP-8 seviyelerine etkilerini değerlendirmişlerdir. On günlük sistemik meloksikam kullanımı sonrası DOS MMP-8 seviyelerinde azalma eğilimi gösterilmiştir. Buna karşın tedaviyi desteklemede selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımı için daha geniş deney ve kontrol gruplarıyla daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür.

Kronik periodontal hastalık ve romatoid artritlerin her ikisi de kemiği ve bağ dokusunu etkileyen enflamatuar hastalıklardır. Bu yüzden artritlerde enflamatuar cevabı kontrol etmek için kullanılan ilaçların periodontitis gibi diğer hastalıklar için de ilave faydalı bir etkiye sahip olabileceği öne sürülebilir.<sup>43</sup>

## **MATERYAL VE METOT**

### **1-ÇALIŞMA GRUBU**

Araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran Kronik Periodontitis (KP) tanısı konmuş 33 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için onayları alındı.

Hasta seçiminde; herhangi bir sistemik hastalığın ve NSAİ'lara karşı duyarlılığın bulunmaması, son 6 ay içinde antibiyotik ve NSAİ kullanmamış olması, sigara kullanmıyor olması ve son 1 yıl içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi.

Çalışma kapsamına alınan ve yaşları 20-55 arasında değişen (ortalama 34,57±9,66), 19 kadın ve 14 erkek toplam 33 KP'li hastanın herbirinden ayrıntılı medikal anamnez alındıktan ve klinik ve radyografik incelemeler yapıldıktan sonra KP tanısı kondu. Araştırma grubuna dahil edilen hastalarda, ağız hijyen motivasyonu, diştaşı temizliği ve polisajı içeren başlangıç periodontal tedavi yapıldı.

### **2-KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Hastalarda klinik değerlendirme Sondalama Cep Derinliği (SCD), Ataşman seviyesi (AS), Gingival İndeks<sup>71</sup> (Gİ) ve Plak İndeksi<sup>71</sup> (Pİ) ölçümleri araştırma boyunca, aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

### **a) Sondalama cep derinliği**

SCD'nin ölçümünde Williams periodontal sondası\* kullanıldı. Ölçüm sırasında sondanın basınç uygulamaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına dikkat edildi. Tüm dişlerin distobukkal, bukkal, meziobukkal distolingual, lingual ve meziolingual bölgelerinden olmak üzere 6 noktada SCD ölçümleri yapıldı. Ölçümler milimetre cinsinden kaydedildi.

### **b) Ataşman seviyesi**

Çalışma alanlarında ataşman seviyesi ölçümleri, rehber akrilik stentler yardımıyla gerçekleştirildi. Hastalardan elde edilen alçı modeller üzerinde, otopolimerizan akrilik kullanarak akrilik stentler hazırlandı. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği sondun stabilitesi için, stentler üzerinde, ölçüm yapılacak referans noktalarından geçen vertikal oluklar açıldı. Ölçümlerde Williams periodontal sondası kullanıldı. Ataşman seviyesi cep tabanı ile akrilik stent üzerindeki referans nokta arasında kalan mesafede milimetrik olarak ölçüldü.

### **c) Gingival indeks (Löe&Silness)**

#### **0) Sağlıklı dişeti**

- 1) Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem varlığı, sondalamada kanama yok
- 2) Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondalamada kanama
- 3) Şiddetli iltihap, bariz kırmızılık, ödem ve parlaklık, ülserasyon ve spontan kanamaya eğilim varlığı

### **d) Plak indeksi (Silness&Löe)**

#### **0) Plak bulunmaz**

---

\* Hu Friedy, Chiago,USA

- 1) Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sonda yardımı ile görülebilen plak
- 2) Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığı
- 3) Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde aşırı derecede yumuşak eklenti varlığı

### **3- ÖRNEK ALAN SEÇİMİ**

Çalışmada her hastada üst çene anterior bölgede en az 5 mm'lik SCD, dişetinde ödem, kanama, renk değişikliği gibi enflamasyon belirtileri gösteren toplam 33 bölge örnekleme için seçildi.

### **4- DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÖRNEKLEMESİ**

DOS örnekleri tüm bireylerden klinik ölçümler yapılmadan alındı. Üst çene anterior bölgeden seçilen örnek bölgesi pamuk tamponlarla izole edildikten sonra, diş yüzeyleri hafifçe hava sıkılarak kurutuldu. Pamuk peletler yardımıyla supragingival plak uzaklaştırıldı. DOS örneklerinin alınmasında 2x14 mm ebatlarında standart kağıt filtreler olan Periopaper®'lar kullanıldı. Periopaper'lar dişeti cebi içine hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirildi. Standardizasyonu sağlamak amacıyla periodontal cep içinde 30 saniye tutuldu. Kanama ile kontamine olan periopaperlar işlem dışı bırakıldı. Sonrasında Periopaper'lar ependorf tüplere konuldu ve analizleri yapılınca kadar -70°C'de saklandı.

### **5-MEDİKAL TEDAVİ**

Hastalar başlangıç ve klinik değerlendirmeleri kaydedildikten sonra, tedavi protokolünden habersiz ikinci bir araştırmacı tarafından deney (18 hasta) ve kontrol (15 hasta) gruplarına ayrıldı. Çift kör çalışma dizaynına uygun olarak, deney ve kontrol

---

® Pro Flow™ Amityville, New York

grupları belirlenirken iki grubu oluşturan hastalarda başlangıç klinik parametre ortalamalarının birbirine yakın olmasına dikkat edildi. Deney grubuna etken ilaç<sup>69</sup> (meloksikam), kontrol grubuna firma tarafından temin edilen plasebo preparat verildi. Hastalara 7,5mg/kg etken ilaç dozajının ve plasebo preparatın günde bir kez aynı saatte, 1 ay süresince kullanmaları ve herhangi bir olumsuz gelişmede kliniğe başvurmaları bildirildi. İlaç kullanımı sonunda klinik parametreler ve DOS ölçümleri tekrarlandı.

## **6-DİŞETİ OLUĞU SIVISI IL-1 $\beta$ VE IL-1ra SEVİYELERİNİN SAPTANMASI**

IL-1 $\beta$  ve IL-1ra seviyeleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda belirlendi. Periopaper'lara emdirilerek toplanan DOS örneklerinin ekstraksiyonu için %0,5'lik serum bovin albumin içeren Hank's buffer solusyonu hazırlandı<sup>70</sup> ve ependorf tüplerine bu solusyondan 200 $\mu$ l eklendi. Daha sonra dişeti oluğu sıvısının solusyona geçişini sağlamak için 1 dakika vorteks mikser ile karıştırıldı. Karıştırılan tüplerin içerikleri IL-1 $\beta$  ve IL-1ra analizinde kullanıldı. IL-1 $\beta$  düzeylerini kantitatif olarak değerlendirmede IL-1 $\beta$  ELISA kiti<sup>69</sup>, IL-1ra düzeylerinin değerlendirilmesinde ise IL-1ra ELISA kiti<sup>69</sup> kullanıldı.

### **a- Dişeti oluğu sıvısı IL-1 $\beta$ seviyesinin saptanması:**

ELISA kiti kullanım klavuzuna uygun çalışılarak, dişeti oluğu sıvısında IL-1 $\beta$  seviyesi saptandı. Yapılan deneysel aşamalar aşağıda açıklandığı şekilde gerçekleştirildi.

I-Standartların hazırlanması: Liyofilize standart, tarifine uygun olarak şişe üzerinde yazan miktar kadar standart diluent ile sulandırıldı. Karıştırıldıktan sonra

<sup>69</sup> Zeloxim, Bilim İlaç AŞ, İstanbul

<sup>70</sup> IL-1 $\beta$ , Biosource Int, California, USA

<sup>69</sup> IL-1ra, Biosource Int, California, USA



erimesi için 10 dakika bekletilerek 2500pg/ml'lik standart çözelti elde edildi. 900µl standart diluente, hazırlanan bu standart solusyondan 100µl eklenerek 250pg/ml konsantrasyonda standart çözelti hazırlandı. Daha sonra 125pg/ml, 62,5pg/ml, 15,6pg/ml, 7,8pg/ml, 3,9pg/ml, 0pg/ml'lik standart solusyon tüpleri hazırlandı. Bu tüplere 250µl standart diluent eklendi. Daha sonra 250pg/ml standart çözeltisinden 250µl alınarak tüpten tüpe aktarmak suretiyle sulandırım yapıldı. 0 pg/ml'lik tüpe standart çözeltisi ilave edilmedi.

II-Standartlar hazırlandıktan sonra mikrotitrasyon kuyucuklarına tüm standartlardan (0pg/ml dahil) ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinden 50µl konuldu. Blank kuyucuğu boş bırakıldı. Standartlar çift çalışıldı.

III-Blank hariç tüm kuyucuklara 100µl biotin konjugat eklendikten sonra mikrotitrasyon kabının üstü kapatılarak oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

IV-İnkübasyon işleminden sonra yıkama solusyonu ile tüm kuyucuklar 4 defa yıkandı ve kurulandı.

V-Yıkama işlemi bittikten sonra blank hariç herbir kuyucuğa 100µl streptavidin HRP eklendi. Mikrotitrasyon kabının üstü kapatılarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.

VI- İnkübasyon işleminden sonra yıkama solusyonu ile tüm kuyucuklar 4 defa yıkandı ve kurulandı.

VII- Mikrotitrasyon kabındaki tüm kuyucuklara (blank dahil) 100 µl kromojen substrat eklendi ve üzeri kapatılarak karanlık bir ortamda, oda ısısında 25 dakika inkübe edildi.

VIII-İnkübasyon işleminden sonra kuyucuklara 100µl stop solusyon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon kabı ELISA mikroplak okuyucusunda 450nm'de okutuldu.

IX-Optik okuyucuda standartlardan elde edilen absorbans değerlerinin sonuçlarına göre grafik kağıdı üzerinde standart eğrisi oluşturuldu. Dişeti oluğu sıvılarından elde edilen absorbans değerleri bu eğri üzerinde değerlendirilerek IL-1β değerleri, pg/ml olarak belirlendi.

**b- Dişeti oluğu sıvısı IL-1ra seviyesinin saptanması:**

ELISA kiti kullanım klavuzuna uygun çalışılarak, dişeti oluğu sıvısında IL-1ra seviyesi saptandı. Yapılan deneysel aşamalar aşağıda açıklandığı şekilde gerçekleştirildi.

I-Standartların hazırlanması: Liyofilize standart, tarifine uygun olarak şişe üzerinde yazan miktar kadar standart diluent ile sulandırıldı. Karıştırıldıktan sonra erimesi için 10 dakika bekletilerek 10000pg/ml standart çözelti elde edildi. 4ml standart diluente, bu hazırlanan standart solusyondan 1ml ilave edilerek, 2000pg/ml konsantrasyonda standart çözelti hazırlandı. Daha sonra 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,3 pg/ml, 0 pg/ml'lik standart solusyonlar oluşturulacak tüpler hazırlandı. Tüm tüplere 400µl standart diluent eklendi. İlk tüpe 2000pg/ml standart dilüsyondan 400µl alınarak ilave edildi. Sonrasında tüpten tüpe sulandırma yapılarak standartlar hazırlandı. 0 pg/ml'lik tüpe standart çözeltisi ilave edilmedi.

II- Mikrotitrasyon kabındaki tüm kuyucuklara 100µl inkübasyon buffer konuldu. Üzerine standartlar, kontroller ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinden ilgili kuyucuklara 100µl eklendi. Tüm kuyucuklara 50µl biotin konjugat konularak 2 saat oda ısısında inkübe edildi.

III-İnkübasyon işleminden sonra yıkama solusyonu ile tüm kuyucuklar 3 defa yıkandı ve kurulandı.

IV-Yıkama işlemi bittikten sonra tüm kuyucuklara 100µl streptavidin HRP eklenerek oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

V-İnkübasyon işleminden sonra yıkama solusyonu ile tüm kuyucuklar 4 defa yıkandı ve kurulandı.

VI-Yıkama işlemi sonrası tüm kuyucuklara 100µl kromojen substrat eklenerek, karanlık ortamda 30 dakika inkübe edildi.

VII-İnkübasyon işlemi sonrası kuyucuklara 100µl stop solusyon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Mikrotitrasyon kabı ELİSA mikroplak okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okutuldu.

VIII-Optik okuyucuda standartlardan elde edilen absorbans değerlerinin sonuçlarına göre grafik kağıdı üzerinde standart eğrisi oluşturuldu. Dişeti oluğu sıvılarından elde edilen absorbans değerleri bu eğri üzerinde değerlendirilerek IL-1ra değerleri ng/ml olarak belirlendi.

#### **VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ:**

Gruplar içindeki karşılaştırmalar Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi<sup>104</sup> ile değerlendirilerken, IL-1β, IL-1ra düzeyleri ile klinik indeks değerleri arasındaki ilişki Spearman rank (sıra) korelasyon testi<sup>104</sup> ile belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar ise Mann Whitney-U testi<sup>104</sup> ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kronik periodontitis tanısı konulan yaş ortalaması  $35,16 \pm 10,64$  olan 9 bayan, 9 erkek toplam 18 hastanın deney grubunu ve yaş ortalaması  $33,86 \pm 8,66$  11 kadın, 4 erkek toplam 15 hastanın kontrol grubunu oluşturduğu toplam 33 hasta üzerinde yürütüldü. Deney ve kontrol grubunu oluşturan hastalar arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu ( $t=0,379$ ,  $p<0,05$ ). Çalışma boyunca NSAİ (meloksikam) hastalar tarafından iyi tolere edildi ve herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Deney grubunda, başlangıçta örnekleme bölgelerinde IL-1 $\beta$  saptanma oranı %66 ve bu bölgelere ait ortalama DOS IL-1 $\beta$  miktarı  $20,22 \pm 44,05$  pg/ml, 1. ayda da örnekleme bölgelerinde %66 oranında IL-1 $\beta$  saptanırken, DOS IL-1 $\beta$  miktarı  $10,10 \pm 13,65$  pg/ml olarak belirlendi. Deney grubunda DOS IL-1 $\beta$  miktarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Deney grubunda başlangıç ve 1. ayda örnekleme bölgelerinin hepsinde IL-1ra saptandı. Bu bölgelere ait ortalama DOS miktarı başlangıçta  $19,67 \pm 43,01$  ng/ml, 1. ay sonunda  $8,51 \pm 1,04$  ng/ml olarak belirlendi. DOS IL-1ra düzeylerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

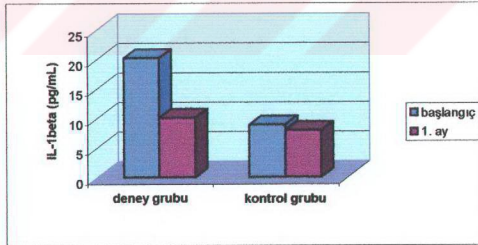
Kontrol grubunda, örnekleme bölgelerinde IL-1 $\beta$  saptanma oranı başlangıçta %66, 1.ayda %60, DOS IL-1 $\beta$  miktarları ise sırasıyla  $8,88 \pm 8,64$  pg/ml,  $7,96 \pm 8,65$  pg/ml olarak belirlendi. IL-1ra deney grubunda olduğu gibi, tüm örnekleme bölgelerinde

saptandı. Bu bölgelere ait DOS IL-1ra miktarı başlangıçta  $9,1\pm 1,2$  ng/ml, 1. ayda  $8,06\pm 2,32$  ng/ml olarak belirlendi. Başlangıç ve 1. ay arasında DOS IL-1 $\beta$  ve IL-1ra seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

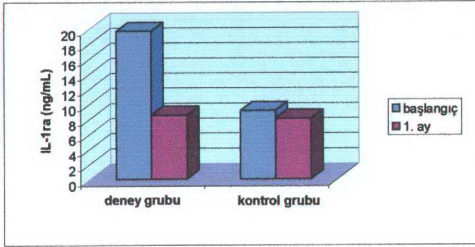
**Tablo 1** Deney ve kontrol grubunu oluşturan hastaların sitokin düzeyleri

		IL-1 $\beta$ saptanabilen bölge oranı	IL-1 $\beta$ miktarı (pg) X $\pm$ S	IL-1ra saptanabilen bölge oranı	IL-1ra miktarı (ng) X $\pm$ S
Deney grubu n=18	Başlangıç	%66	20,22 $\pm$ 44,05	%100	19,67 $\pm$ 43,01
	1. ay	%66	10,10 $\pm$ 13,65	%100	8,51 $\pm$ 1,040*
Kontrol grubu n=15	Başlangıç	%66	8,88 $\pm$ 8,64	%100	9,10 $\pm$ 1,20
	1. ay	%60	7,96 $\pm$ 8,65	%100	8,06 $\pm$ 2,32

\* $p<0,05$



**Grafik 1.** Grup içi IL-1beta ortalamaları



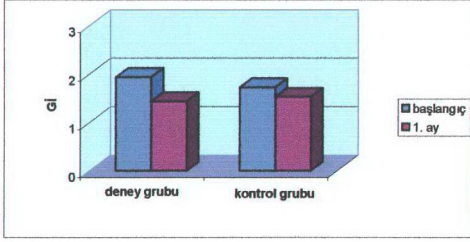
**Grafik 2.** Grup içi IL-1ra ortalamaları

Çalışma sonunda (1. ay) deney grubunda klinik parametrelerden Gİ, Pİ, SCD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p < 0,05$ ). AS ölçüm değerlerinde ise herhangi bir değişiklik bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda ise Pİ değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

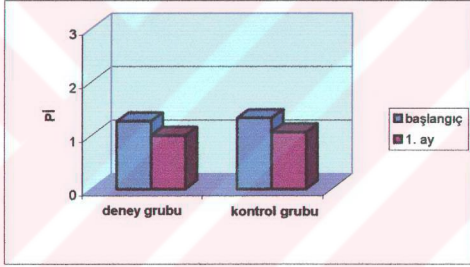
**Tablo 2.** Deney ve kontrol grubu hastalarında klinik parametrelerin ortalamaları

		Gİ X±S	Pİ X±S	SCD(mm) X±S	AS(mm) X±S
Deney Grubu n=18	Başlangıç	1,94±0,23	1,27±0,46	5,38±0,69	8,5±1,04
	1. ay	1,44±0,06*	1,00±0,34*	4,94±0,87*	8,5±1,15
Kontrol Grubu n=15	Başlangıç	1,73±0,45	1,33±0,48	5,6±1,05	8,8±1,14
	1. ay	1,53±0,51	1,06±0,25*	5,3±0,89	8,66±1,17

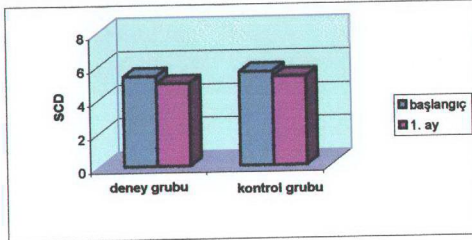
\*  $p < 0,05$



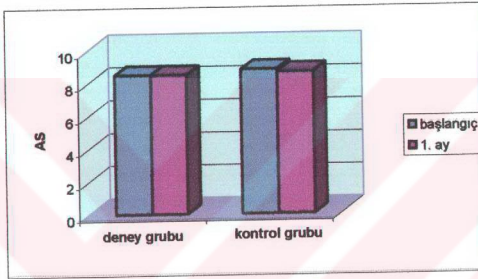
*Grafik 3. Grup içi gingival indeks ortalamaları*



*Grafik 4. Grup içi plak indeksi ortalamaları*



**Grafik 5.** Grup içi cep derinliği ortalamaları



**Grafik 6.** Grup içi atışman seviyesi ortalamaları

Deney ve kontrol gruplarında klinik parametreler ve DOS sitokin düzeyleri arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Gruplar arasında klinik parametreler ve DOS sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).



**Tablo 3.** Klinik parametreler ile DOS sitokin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (z değerleri)

	Pİ	Gİ	SCD	AS	IL-1β	IL-1ra
<b>Başlangıç</b>	-0,341	-1,658	-0,254	-0,775	-1,065	-0,203
<b>1.ay</b>	-0,616	-0,330	-1,263	-0,412	-0,18	-0,130

p>0,05

Deney grubunda DOS IL-1β düzeyleri ile gingival indeks ( $r = 0,229$ ), ataşman seviyesi ( $r = 0,223$ ) arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi. IL-1β ile plak indeksi ( $r = 0,049$ ), cep derinliği ( $r = 0,074$ ) arasında korelasyon bulunamadı. Kontrol grubunda IL-1β düzeyleri ile cep derinliği ( $r = 0,077$ ), ataşman seviyesi ( $r = 0,015$ ) ve gingival indeks ( $r = 0,080$ ) arasında korelasyon saptanmazken, plak indeksinde ( $r = 0,320$ ) pozitif yönde zayıf ilişki bulundu ( $p > 0,05$ ).

Deney grubunda IL-1ra düzeyleri ile cep derinliği ( $r = -0,121$ ), ataşman seviyesi ( $r = -0,235$ ), plak indeksi ( $r = -0,241$ ), gingival indeks ( $r = -0,181$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki bulundu. Kontrol grubunda IL-1ra ile gingival indeks ( $r = -0,032$ ) değerleri arasında korelasyon saptanmazken, plak indeksi ( $r = 0,252$ ) ile pozitif yönde zayıf ilişki, cep derinliği ( $r = -0,199$ ) ve ataşman seviyesi ( $r = -0,259$ ) arasında negatif yönde zayıf ilişki tespit edildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** DOS sitokin düzeyleri ve klinik parametrelerin korelasyon katsayıları (r değerleri)

		Pİ	Gİ	SCD	AS
<b>Deney grubu n=18</b>	<b>IL-β</b>	0,049	0,229	0,074	0,223
	<b>IL-1ra</b>	-0,241	-0,181	-0,121	-0,235
<b>Kontrol grubu n=15</b>	<b>IL-β</b>	0,320	0,080	0,077	0,015
	<b>IL-1ra</b>	0,252	-0,032	-0,199	-0,259

p>0,05

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Periodontal hastalık olarak tanımlanan ve dişlerin destek dokularını etkileyen enflamatuar hastalıklar, dental plaktaki mikroorganizmalar ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin sonucudur.<sup>92</sup> Hastalığın başlaması için bakteri gerekli olmasına karşın, mikroorganizmalara karşı gelişen konak cevabı periodontal hastalıkta merkezi rol oynar. Ayrıca kalıtım gibi konak faktörleri ve sigara gibi çevresel faktörler periodontal hastalık oluşumu ve hastalığın şiddeti üzerine önemli etki gösterirler.<sup>20,84</sup>

Mikrobiyal dental plakta bulunan Gram negatif periodontopatojenler konak cevabını etkileme kabiliyeti olan birçok bakteriyel ürün içerir. Bakteri ürünlerinden LPS dokuya penetre olarak IL-1, IL-6, IL-8, TNF, kollojenaz, PGE<sub>2</sub>, tromboksani içeren enflamatuar mediatörlerin salınımını sağlayan monositleri uyarır. Sonrasında kemik rezorpsiyonu stimülasyonu ve MMP üretimi için düz kas hücreleri, fibroblastlar, daha fazla monosit ve osteoklastlar aktive olur. Bu enflamatuar olaylar klinikte enflamasyon, periodontal cep, ataşman kaybı, kemik yıkımı ve sonuçta diş kaybına neden olur.<sup>16</sup>

Enflamatuar infiltrasyonun yayılmasında sitokinlerin üretimi önemli rol oynamaktadır ve periodontal hastalığa sahip bireylerin DOS'da IL-1, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8'i içeren sitokinlerin yüksek seviyeleri bildirilmiştir.<sup>28,32,37,94,104,116</sup> Bunların arasında en çok ilgiyi IL-1 görmektedir. IL-1'in akut faz cevabıyla başlayan immün fonksiyonlarda birçok biyolojik etkisi tanımlanmıştır. IL-1'in farklı genler tarafından kodlanan üç alt grubu vardır. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  agonist aktivite gösterirken, IL-1ra IL-1'in reseptörlerine bağlanarak IL-1'in fonksiyonlarını inhibe eder. Esas olarak

monosit/makrofajlardan salınan IL-1 mikroorganizmalar, mikrobiyal ürünler, iltihabi ajanlar ve değişik antijenlerin stimülasyonu ile aktive olur. T lenfosit aktivasyonu, B lenfosit proliferasyonu, antikor sentezi, kemotaktik mediatörlerin salınımının yanısıra; bir diğer önemli fonksiyonu da damar lümeninden bağ dokuya migrasyon artışına öncülük eden endotel hücreleri ve lökositlerden adezyon molekül salınımını indükleyebilmesidir. PGE<sub>2</sub> gibi enflamatuar mediatörlerin üretimini stimüle eder ve MMP salınımını indükler. Ayrıca osteoklastları aktive eder ve ortamda sürekli varlığı kemik oluşumunu inhibe eder. Düşük konsantrasyonlarda ise fibroblastlardan prokollojen I ve III salınımını artırır.<sup>22,38-39,90,92,95,105</sup> Periodontal dokularda IL-1'in baskın formu IL-1β'dır ve IL-1β'nın, IL-1α'ya oranla kemik yıkımında daha yüksek etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>32,78,92</sup>

IL-1 genindeki polimorfizmler sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ülseratif kolit, diyabetin bazı formları, şiddetli kronik periodontitisi içeren çok genli hastalıklar için yatkınlık veya risk faktörü gibi rol oynayabilir. Yatkın bireyler IL-1 için bir veya daha fazla genetik polimorfizmi kapsayan spesifik genotiplere sahip olabilir. Bu da normalden daha fazla sitokin üretilmesi ve periodontitis gelişim şansının artması demektir.<sup>4</sup> Engebretson ve ark.<sup>26</sup> sıg periodontal ceplere sahip genotip pozitif hastalarda genotip negatif hastalara kıyasla DOS'da 3 kat daha yüksek IL-1β seviyelerini göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada periodontal hastalık şiddeti önemsenmeksizin periodontal hastalıklı bireylerin DOS'da artan IL-1 seviyeleri bildirilmiştir.<sup>29</sup> Mc Guire ve Nunn<sup>75</sup> ise bireyin genotip durumunun bilinmesinin prognozunu saptanmasına yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmaların sonuçları; DOS IL-1 salınımı üzerine bireysel değişkenliği öne sürmekte ve genetik değişkenlik bu oluşum için makul bir açıklama getirmektedir.

Periodontal hastalığın saptanması ve periodontal tedavinin etkinliği klinik ve radyografik yöntemlerle değerlendirilir. SCD, sondalamada kanama, alveoler kemiğin yüksekliği gibi değişkenlerin saptanması periodontal tedavi planı ve tedavi sonuçlarını değerlendirmenin temelini oluşturur. Periodontal hastalığın patogeneziyle ilgili son gelişmeler tanısal kriterlerin önemi hakkındaki eksiklikleri açığa çıkarmıştır. Periodontal hastalık kronik tabiatı dolayısıyla aktif ve pasif dönemlerle seyreder. SCD, kanama varlığı ve radyografik kemik kaybı gelecekte hastalığın ilerlemesi ile ilişkili risk taşıyan bölgeleri ve hastaları tanımlamada sınırlı bilgi sağlar. Bu yüzden araştırmacılar, tanısal ve prognostik göstergeleri tanımlamak için periodontal lezyonun diğer yönlerini değerlendirmiştir. Yeni tanısal araçlar; subgingival mikroflorada patojenik organizmaların varlığının ve serum, tükürük ve DOS'da konak cevabının değerlendirilmesidir. Periodontitiste DOS, iltihabi kaynaklı bir eksudadır ve DOS içeriğinin incelenmesinin periodontal hastalığın teşhis ve prognozunun tayini açısından yararlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>67</sup>

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösteren NSAİ'lar tüm dünyada çok sık kullanılan ilaçlardır. PG sentezini inhibe ederek etki gösteren NSAİ'lar periodontal yıkımın ilerlemesini yavaşlatarak koruyucu aktivite veya kemik rejenerasyonunu teşvik ederek terapötik etki açığa çıkarırlar.<sup>1</sup> Geleneksel NSAİ'lar; hem COX-1 hem de COX-2 aktivitesini inhibe ederler. Fakat bu ilaçların uzun dönem kullanımında COX-1 inhibisyonu dolayısıyla mide hasarı gibi yan etkiler oluşabilir. Bu yüzden azalan mide toksisitesi avantajıyla selektif COX-2 inhibitörleri periodontal hastalığın tedavisinde yararlı yaklaşımlar sağlayabilir.<sup>77,80</sup>

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgilerin ışığında; kronik periodontitis teşhisi konan hastalarda 1 aylık, sistemik NSAİ (meloksikam) uygulamasının dişeti enflamasyonu,

sondalama cep derinliği, ataşman seviyesi ve DOS IL-1 $\beta$  ve IL-1ra düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Terapide kullanılan ilacın etkinliğinin objektif ve sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için araştırma plasebo kontrollü ve çift-kör dizayn ile yürütüldü.

Bu alışmada DOS IL-1 $\beta$  ve IL-1ra düzeyleri total miktar olarak belirlendi. DOS hacminin enflamasyonu bağlı olarak artması sitokin konsantrasyonunu düşürdüğünden, sadece konsantrasyonun belirlenmesi gerçek sitokin düzeyini yansıtamayabilir. Total miktarın tespitinin ise daha doğru bir sonuç verdiği belirtilmiştir.<sup>104</sup>

DOS ile yapılan çalışmalarda örnekleme metodu ve toplama sresinin büyük önem taşıdığı gösterilmiştir. Bu iki değişken DOS örneğinin içeriğini etkileyebilir. Olduğ kısa sürede kağıt şeritler kullanılarak DOS toplama yönteminin tekrarlanabilir, geçerli bir toplama tekniği olduğu öne sürülmüştür. Kağıt şeritler yardımıyla DOS cep-içi ve cep-dışı olmak üzere iki yöntemle toplanabilir. Cep-içi yöntem, kağıt şeritlerin dişeti cebine yerleştirilme derinliğine göre farklı şekillerde kullanılabilir. Bu çalışmada kağıt şeritlerin direnç hissedilinceye kadar cep içine yerleştirildiği Brill ve ark.'nın derin cep içi yöntemi uygulanmıştır.<sup>24,42</sup> alışmamızda toplama süresi ise, standardizasyonu sağlamak, serum kontaminasyonunu önlemek ve daha uzun toplama süresiyle oluşabilen mekanik irrtitasyonun sitokin sekresyonunu indüklemesine engel olmak amacıyla, birçok çalışmada olduğu gibi 30 sn. olarak belirlenmiştir.<sup>29,32,50,91,108</sup>

NSAI'ların periodontal hastalık üzerine etkileri birçok hayvan ve insan çalışmasında değerlendirilmiştir.<sup>54,59,72,114</sup> Beagle köpeklerde sistemik flurbiprofen, sistemik naproksen ve topikal flurbiprofenin periodontitis üzerine etkilerini araştıran Offenbacher ve ark.<sup>79</sup> sikoloksijenaz inhibisyonuyla kemik kaybının azaldığını göstermişlerdir. Howell ve ark.<sup>53</sup> ise beagle köpeklerde topikal piroksikamın dişeti

enflamasyonunun gelişimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca hızlı ilerleyen periodontitisli (agresif periodontitis) hastaların tedavisini desteklemede naproksenin yararlı olabileceği Jeffcoat ve ark.<sup>57</sup> tarafından öne sürülmüştür. Bu çalışmalarda kullanılan NSAİ'lerin doz ve sürelerinin değişken olduğu görülmektedir. Literatürde de 7 günden 24 aya kadar varan uygulamalar karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca tüm NSAİ'lerin dozaj ve formülasyonlarının kemik kaybını inhibe etmede benzer güce sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar düşük dozlarda bile periodontal yıkımı azaltmada etkili olabilir.<sup>79,114</sup> Bu çalışmada seçilen meloksikamın yeni kuşak selektif COX-2 inhibitörü olması dolayısıyla literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu yüzden KP'li hastalarda 10 günlük kullanımın etkilerini değerlendiren Buduneli ve ark.<sup>13</sup> çalışması göz önünde bulundurularak, meloksikamın daha uzun sürede periodontal hastalık üzerine etkilerini saptamak için 1 aylık kullanım uygun görüldü.

Çalışmamızda, deney ve kontrol grubunda Pİ'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Plak indeksi oral hijyeni değerlendiren bir parametredir. Bu yüzden düşük plak indeksi iyi bir oral hijyeni gösterir fakat enfeksiyon hakkında herhangi bir bilgi vermede yetersiz kalmaktadır. Çeşitli araştırmalar da, NSAİ'lerin plak üzerine etkisinin olmadığı ancak mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasından sonra dişeti enflamasyonunun çözülmesine yardımcı olduğunu göstermiştir. Ayrıca dişeti kenarında mikrobiyal dental plak biriktiğinde NSAİ'lerin etkinliği azalmaktadır. Bu yüzden bu ilaçlar mekanik tedavi ile birlikte kullanılmalıdır. Plak kontrolü yapıldığında ise NSAİ'ler enflame dişeti dokusunun iyileşmesini arttırmaktadır.<sup>52,112</sup> Bu çalışmada da mekanik tedaviyi takiben sistemik NSAİ kullanımı tercih edildi.

Literatürde geleneksel NSAİ'lerin dişeti enflamasyonunu baskıladığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>15,57,58,61,72</sup> Bu çalışmada da dişetindeki enflamasyonun

değerlendirilmesinde kullanılan GI'de başlangıç değerlere göre deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Plasebo grubundaki azalmanın belirgin olmaması, meloksikamın enflamasyonun giderilmesinde ek yarar sağladığını gösterebilir. Yeni kuşak selektif COX-2 inhibitörlerinin periodontal tedavide kullanımına ilişkin bir çalışmada da, deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda 7 gün süreyle subkutan indometazin ve COX-2 inhibitörü meloksikamın benzer düzeylerde alveoler kemik rezorpsiyonu ve dişeti enflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikamın selektif olmayan indometazine göre çok daha az gastrik hasar yaptığı bildirmiştir. Meloksikamın COX-2 için selektivitesi indometazinle kıyaslandığında 100 kat daha fazladır.<sup>87</sup> Buduneli ve ark.<sup>13</sup> ise periodontal tedaviyi desteklemede 10 günlük meloksikam uygulamasının DOS MMP-8 seviyelerindeki azalmayla birlikte plasebo grubuyla birlikte her iki grupta da dişeti enflamasyonunu azalttığını bildirmiştir. Aynı grup araştırmacı tarafından sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla 10 günlük sürede kullanılan meloksikam benzer sonuçlar göstermiştir.<sup>12</sup> Diğer selektif COX-2 inhibitörü nimesulidin geleneksel NSAİ (naproksen) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 10 günlük kullanım sonrası her iki grupta da dişeti enflamasyonunun azaldığı gösterilmiştir.<sup>112</sup>

SCD ve ataşman kaybı periodontal hastalıkların klinik olarak değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Jeffcoat ve ark.<sup>58</sup> ve Fleming ve ark.<sup>31</sup> kronik periodontitis hastalarında sistemik olarak uygulanan geleneksel NSAİ ve ayrıca selektif COX-2 inhibitörünü kullanan Vardar ve ark.<sup>112</sup> çalışmalarında cep derinliğinde azalmayla birlikte ataşman kazancını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 1 aylık sistemik meloksikam uygulaması literatürde bildirildiği gibi cep derinliğinde azalma gösterirken, ataşman seviyesinde herhangi bir değişiklik oluşturmadı. Plasebo grubunda ise hem

SCD hem de AS değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenmedi. Deney grubunda SCD'de gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, bu azalmalar dişetinde ödemin çözülmesine bağlı olarak gelişmiş olabilir. Ayrıca literatürde sondalama ölçüm hatalarını  $\pm 1$  mm olarak kabul eden çalışmalar da karşımıza çıkmaktadır.<sup>7,30,95</sup>

IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> enflamasyonun önemli mediatörleridir ve aynı zamanda kemik rezorbsiyonunun güçlü stimülatörleridir. Jeffcoat ve ark.<sup>58</sup> 6 aylık bir sürede PG sentezini inhibe eden geleneksel NSAİ olan %0,1'lik ketorolak ağız gargarası ve sistemik flurbiprofenin DOS IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> düzeyine ve alveoler kemik kaybına etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonunda kemik kaybının ve DOS PGE<sub>2</sub> seviyelerinin azaldığı, IL-1 $\beta$  seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu araştırma grubu diğer çalışmada aynı NSAİ (%0,1'lik ketorolak ağız gargarası) kullanarak DOS IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Plasebo grubunda DOS IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> düzeylerinde artış gösterilmiştir. NSAİ kullanan grupta 3. ayda IL-1 $\beta$  düzeyinde artış, 6. ayda ise başlangıç değerleriyle kıyaslandığında fark olmadığı bildirilmiştir. Bununla beraber PGE<sub>2</sub> düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Bu iki mediatör arasında ilişki kurulamaması ketorolak ağız gargarasının etki mekanizması dolayısıyla veya enflamatuvar olaylarda LPS'e cevapta bu iki mediatörün geçici ilişkisiyle açıklanmıştır.<sup>15</sup> Bu çalışmada selektif COX-2 inhibitörü olan farklı bir NSAİ kullanılmış ve PGE<sub>2</sub> düzeyleri saptanmamıştır. Buna karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da deney grubunda 1 aylık kullanımda DOS IL-1 $\beta$  düzeyinde azalmalar plasebo gruba göre daha belirgin bulundu. Plasebo grupta ise yukardaki çalışmalara zıt olarak başlangıç-1.ay arasında IL-1 $\beta$  düzeyi fazla değişkenlik göstermedi.

Gingival doku biyopsileri<sup>60</sup> ve DOS'da<sup>11,55,60,91-92</sup> IL-1ra'nin varlığı bildirilmiştir ve in vivo olarak da IL-1ra uygulamasının otoimmün hastalıklar, septik şok, artrit,



dermal enflamasyonu içeren birçok patolojik olayı inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>20,33</sup> Bununla beraber klinik enflamatuar cevap ile IL-1ra konsantrasyonu arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Rawlinson ve ark.<sup>91</sup> hastalıklı bölgelere oranla sağlıklı bölgelerde daha yüksek IL-1ra konsantrasyonu bildirmişlerdir. Ishihara ve ark.<sup>55</sup> orta şiddette kemik yıkımı görülen bölgelerde IL-ra seviyeleri en yüksek, şiddetli yıkım ve sağlıklı bölgelerde daha düşük seviyelerde IL-1ra gözlemiştir. Boström ve ark.<sup>11</sup> IL-1ra ile IL-1β arasında pozitif korelasyonu tanımlarken, Rawlinson ve ark.<sup>91</sup> bu iki sitokin arasında negatif ilişkiyi bildirmiştir. Bu zıt sonuçlar, değerlendirmelerin aslında deneysel olarak geliştirilen enflamatuar durum ve hastalığa katkıda bulunan faktörlerin kontrolünde yapılması gerekirken, araştırmacıların sağlıklı ve hastalıklı bölgeler de yaptıkları gözlemlere dayanması dolayısıyla kısmen açıklanabilir. Bu sonuçlara karşın deneysel gingivitis çalışmasında IL-1β ve IL-1ra üzerine stresin etkilerini değerlendiren Waschul ve ark.<sup>113</sup> plağın IL-1ra üzerine anlamlı bir etki oluşturmazken, plak birikimiyle IL-1β seviyelerinin artışı göstermiştir. IL-1ra üzerine plağın etkisinin IL-1β ile kıyaslandığında daha düşük olduğu ve IL-1β artışının IL-1ra artışıyla telafi olmadığı öne sürülmüştür. Ayrıca stresin IL-1β artışına neden olurken, IL-1ra'nın stresten etkilenmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada selektif COX-2 inhibitörü meloksikam kullanılmıştır, ancak literatürde bu iki sitokin düzeyine meloksikamın etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu yüzden elde edilen sonuçları değerlendirmek zordur. Buna karşın IL-1ra'de istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.

Vücut sıvılarında IL-1ra konsantrasyonu IL-1β konsantrasyonundan daha yüksektir. Bu yüzden IL-1ra'nın hastalık göstergesi olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür.<sup>11</sup> Bu çalışmada da başlangıç DOS IL-1ra seviyesi deney grubunda 19,67

ng/ml, kontrol grubunda 9,1ng/ml ile IL-1 $\beta$  değerlerinin ortalama bin katı olarak bulunmuştur. Bu gözlem Ishihara ve ark.<sup>55</sup>, Boström ve ark.<sup>11</sup> tarafından da bildirilmiştir.

Sonuçlarımızda çalışma gruplarındaki IL-1 $\beta$  düzeyleri ile klinik parametreler arasında hassas bir korelasyon kurulamamıştır. Günümüze dek yapılan çalışmaların bazılarında da, DOS IL-1 $\beta$  düzeyleri ile cep derinliği, sondalamada kanama, ataşman kaybı, plak indeksi ve gingival indeks gibi klinik parametrelerle belirgin korelasyon bulunamamıştır.<sup>73,89</sup> Korelasyon kurulamamasının nedeni DOS örnekleme bölgelerinin sınırlı olmasıyla açıklanabilir. Tükürükle kontaminasyon riskini elimine etmek için DOS sadece maksiller kesicilerin vestibüler yüzeylerinden toplandı ve bu bölgeler de tüm dentisyonla kıyaslandığında plak birikimi ve gingival enflamasyon daha az görülür. Cep derinliği periodontal hastalığın genel kümülatif etkisini yansıttığından sitokin düzeyi ile arasında korelasyon bulunamayabilir. Bununla beraber Yavuzyılmaz ve ark.<sup>116</sup> hızlı ilerleyen periodontitis (agresif periodontitis) hastalarında cep derinliği ile güçlü korelasyon, sondalamada kanama ile zayıf negatif korelasyonu göstermişlerdir.

Periodontal tedavinin DOS IL-1 $\beta$  üzerine etkisini araştıran Hou ve ark.<sup>50</sup> gingival indeks ve cep derinliği ile DOS IL-1 $\beta$ 'nın total miktarı arasında korelasyon göstermiştir. Tsai ve ark.<sup>104</sup> erişkin periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedaviyi takiben DOS'daki IL-1 $\beta$  ve IL-8 düzeyindeki azalmayla birlikte klinik parametrelerle bu sitokin düzeyleri arasında korelasyon bulmuşlardır.

Alexander ve ark.<sup>2</sup> periodontal tedavi altındaki hastalarda DOS'da bulunan sitokin ve immünglobulin içeriğindeki zamanla oluşan değişiklikleri araştırmışlardır. Başlangıç tedavisi ve cerrahi tedavi sonrasında IL-1 $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> konsantrasyonunda azalma göstermiştir. Bununla beraber idame periyodundaki azalmaların belirgin olmadığı öne

sürülmüştür. Bununla beraber bu çalışma dizaynında hastalara başlangıç tedavisi yapıldıktan sonra ilaç tedavisi başlanmıştır ve mekanik olarak mikrobiyal dental plak eliminasyonu ile mikrobiyal birikim azalmıştır. Deney grubunda klinik indeks değerlerinde saptanan anlamlı azalma, enflamasyonun baskılandığını gösterebilir. Buna bağlı olarak meloksikamın PG inhibisyonu dolayısıyla IL-1 $\beta$  uyarısı gerçekleşmiyor olabilir. Bu deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IL-1 $\beta$  düzeyinde gözlenen azalmaları açıklayabilir.

Kronik periodontitis hastalarında başlangıç tedavisini takiben 1 aylık selektif COX-2 inhibitörü meloksikam kullanımının klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada, ilaç kullanan deney grubunda Pİ, Gİ ve SCD'de azalma saptanmıştır. DOS IL-1ra düzeyi anlamlı oranda düşerken, DOS IL-1 $\beta$  düzeyinin ilaç kullanımından fazla etkilenmediği belirlenmiştir. Elde edilen veriler NSAİ'ın (meloksikam) dişeti enflamasyonunu baskıladığını göstermektedir ve daha az yan etki profili ile selektif COX-2 inhibitörleri periodotal tedaviyi desteklemede yararlı yaklaşımlar sağlayabilir. Bununla beraber periodontitis tedavisinde klinik önemini güçlendirmek için daha uzun süreli veya daha fazla denekle NSAİ meloksikam'ın etkinliğini araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Bu araştırmada, Kronik Periodontitis'li (KP) hastalarda başlangıç periodontal tedavisini takiben selektif COX-2 inhibitörü olan meloksikamın klinik parametreler ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) IL-1 $\beta$  ve IL-1ra üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

On dokuzu erkek, 14'ü bayan toplam 33 KP'li birey çalışmaya katıldı. Çift-kör olarak iki gruba ayrılan bireylerden 18'i (deney grubu) 7,5 mg meloksikamı 1 ay boyunca günde bir tablet, diğer 15 hasta (kontrol grubu) ise plasebo tablet kullandı. Hastaların klinik olarak değerlendirilmesinde plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama cep derinliği (SCD), ataşman seviyesi (AS) ölçümleri yapıldı. Ayrıca her hastadan seçilen bir çalışma bölgesinden standart kağıt şeritler kullanılarak DOS örnekleri toplandı. IL-1 $\beta$  ve IL-1ra düzeyleri ticari ELISA kitleri kullanılarak değerlendirildi. Ölçümler başlangıç ve 4. haftada tekrarlandı.

Çalışma sonucunda deney grubunda klinik parametrelerden Pİ, Gİ, SCD ve DOS IL-1ra düzeylerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Deney grubunda DOS IL-1 $\beta$  düzeylerinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Kontrol grubunda Pİ'de azalma anlamlı iken ( $p<0,05$ ), diğer klinik parametrelerde ve DOS sitokin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Bu araştırmada KP'li hastalarda 1 ay süreyle selektif COX-2 inhibitörü meloksikam uygulamasının dişeti enflamasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bununla

beraber selektif COX-2 inhibitörlerinin kronik periodontitis tedavisinde limitli bir etkiye sahip olduğu düşüncesindeyiz.



**THE EFFECT OF MELOXICAM ON IL-1 $\beta$  AND IL-1 RECEPTOR  
ANTAGONIST LEVEL OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN PATIENTS  
WITH CHRONIC PERIODONTITIS**

**SUMMARY**

In this study, it was aimed to evaluate effects of selective COX-2 inhibitor meloxicam following initial periodontal treatment on IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) in gingival crevicular fluid (GCF) and clinical parameters in the chronic periodontitis (CP) patients.

Nineteen males, 14 females totally 33 CP patients were taken in the study. The patients were divided into two groups randomly and double blind. Eighteen of these patients (test group) used a tablet of 7.5 mg meloxicam daily and other 15 patients (control group) used a placebo tablet daily along first month. Plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), attachment level (AL) measurements were made for clinical evaluation of the patients. Also, GCF samples were collected from selected study areas of each patient by using standart paper strips. IL-1 $\beta$  and IL-1ra levels were evaluated by using commercial ELISA kit. Clinical measurements and biochemical parameters were repeated initially and at first month.

As a result of the study, the decrease in clinical parameters, PI, GI, PD and GCF IL-1ra levels were found statistically significant in test group ( $p < 0.05$ ). Decreasing of GCF IL-1 $\beta$  levels were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). While decreasing of PI was

statistically significant in control group ( $p < 0.05$ ), statistically significant changes were not determined in other clinical parameters and GCF cytokine levels ( $p > 0.05$ ).

In this study, it was shown that 1 month period COX-2 inhibitor meloxicam application reduces gingival inflammation in CP patients. However, we thought that selective COX-2 inhibitors have a limited effect in CP treatment.



## KAYNAKLAR

1-Addy M & Renton-Harper P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. J Oral Rehabilitation 1996;23:219-231.

2-Alexander DCC, Martin JC, King PJ, Powell JR, Caves J, Cohen ME. Interleukin-1beta, prostaglandinE<sub>2</sub> and immunoglobulinG subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. J Periodontol 1996;67:755-762.

3-Alfano MC. The origin of gingival fluid. J Theoretic Biol 1974;47:127-136.

4-Armitage GC, Yafei W, Wang H-Y, Sorrel J, Di Giovvine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of a chinese heritage. J Periodontol 2000;71:164-171.

5-Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol 1998;160:403-409.

6-Ataoglu T, Gürsel M. Periodontoloji. 3. baskı, Damla ofset, Konya, 1999.

7-Ataoglu T, Duran İ, Alptekin N. Basınca hassas sond kullanımının ataçman düzeyi ölçümlerinin tekrarlanabilirliğine etkisi. S.Ü. Dişhek. Fak Derg 1994;2:86-89.

8-Ataoglu H, Alptekin NÖ, Haliloğlu S, Gürsel M, Ataoglu T, Serpek B, Durmuş E. Interleukin-1β, tumor necrosis factor-α levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. Clin Oral Imp Res 2002;13:470-476.



9-Bartold PM, Narayanan AS. *Biology of the Periodontal Tissues*. Quintessence Publishing Co., USA, 1998.

10-Bezerra MM, de Lima V, Alencar VBM, Vieira IB, Brito GAC, Riberiro RA, Rocha FAC. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000;71:1009-1014.

11-Boström L, Linder LE, Bergström J. Smoking and GCF levels of IL-1 $\beta$  and IL-1ra in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000;27:250-255.

12-Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Aksu G, Kütükçüler N, Baylas H. Cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan meloksikamın dişeti oluşu sıvısı IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1 seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi A.Ü. Dişhek. Fak. Derg. 2001;28:161-169.

13-Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Soorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol* 2002;73:103-109.

14-Carranza FA. *Glickman's Clinical Periodontology*. 8th edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1996.

15-Cavanaugh Jr PF, Meredith MP, Buchanan W, Doyle MJ, Reddy MS, Jeffcoat MK. Coordinate production of PGE<sub>2</sub> and IL-1 $\beta$  in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *J Periodontol Res* 1998;33:75-82.

16-Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Deck JD & Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2003;31:167-180.

17-Darveau RP, Tanner A, Page RC. Microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:12-32.

18-Degner F, Türck D, Paire M. Pharmacological, pharmacokinetic and clinical profile of meloxicam. *Drugs Today* 1998;34(supplA):1-22.

19-Delima AJ, Karatzas S, Amar S. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by IL-1 antagonists. *J Infect Disease* 2002;186:511-516.

20-Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D. Soluble antagonists to interleukin-1(IL-1) and tumor necrosis factor(TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:233-240.

21-Dequker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeleu E, Begaud B, Isomaki H, Littlejohn G. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective COX-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies trial in osteoarthritis. *British J Rheumatol* 1998;37:946-951.

22-Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *New Eng J Med* 1993;14:106-113.

23-Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Friess J. Safety of meloxicam: A global analysis of clinical trials. *British J Rheumatol* 1996;35(suppl1):68-77.

24-Egelberg J, Attström R. Comparison between orifice and intracrevicular methods of sampling gingival fluid. *J Periodontol Res* 1973;8:384-388

25-Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis 5. Potential inflammatory and immune markers. *British Dent J* 1998;184:220-223.

26-Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AGA. The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999;70:567-573.

27-Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *British J Rheumatol* 1996;35(suppl1):4-12.

28-Erdemir EO, Duran I, Haliloğlu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF $\alpha$  in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004;31:99-104.

29-Figueroa CMS, Riberio MSM, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1 $\beta$  concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol* 1999;70:1457-1463.

30-Fleiss JL, Man J, Paik M, Goultschin J, Chilton NW. A study of inter- and intra-examiner reliability of pocket depth and attachment level. *J Periodontol Res* 1991;26:122-128.

31-Flemming TF, Rumetsch M, Klaiber B. Efficacy of systemically administered acetyl salicylic acid plus scaling on periodontal health and elastase- $\alpha$ 1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1996;23:153-159.

32-Gamanol J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of Interleukin-1 $\beta$ , -8, -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535-1545.

33-Gemmell E, Marshall RI & Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000, 1997;14:112-143.

34-Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:338-355.

35-Ghezzi P, Dinarello CA. IL-1 induces IL-1 III. Specific inhibition of IL-1 production by IFN $\gamma$ . *J Immunol* 1988;140:10:4238-4244.

36-Giannopoulou C, Cappuyns I, Mombelli A. Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2003;30:996-1002.

37-Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking, and stress on gingival, crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003;30:145-153.

38-Gonzales JR, Herrmann JM, Boedeker RH, Francz PI, Biesalski H, Meyle J. Concentration of interleukin-1 $\beta$  and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:544-549.

39-Graves DT, Cochran D. The contribution of IL-1 and TNF to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.

40-Graves DT, Delima AJ, Assuma R, Amar S, Oates T, Cochran D. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *J Periodontol* 1998;69:1419-1425.

41-Greenstein G, Caton J. Periodontal disease activity: A critical assesment. *J Periodontol* 1990;61:543-552.

42-Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice. *Periodontology* 2000 2003;31:32-42.

43-Haesman PA and Seymour RA. An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1990;17:654-658.

44-Hart TC & Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000 1997;14:202-215.

45-Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-314.

46-Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeleu E & Be B, Dequker J, Isomaki H, Littlejohn G. Tolerability of meloxicam comparison diclofenac in osteoarthritis patients. *British J Rheumatol* 1998;37:937-945.

47-Heath JK, Saklatvala J, Meikle MC, Atkinson SJ, Reynolds JJ. Pig interleukin-1 (catabolin) is a potent stimulator of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1985;37:95-97.

48-Hendley TM, Britt Steed R, Galbraith MP. Interleukin-1b gene expression in human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol* 1995;66:761-765.

49-Holzhausen M, Rossa C, Marcantonio E, Nassar PO, Spolidorio DMP, Supolidorio LC. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2002;73:1030-1036.

50-Hou LT, Liu CM & Rossomondo EF. Crevicular IL-1 $\beta$  in moderate and severe periodontitis patients and the effect of phase I periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995;22:162-167.

51-Hou L-T, Liu C-M, Liu B-Y, Lin S-J, Liao C-S, Rossomando EF. Interleukin-1 $\beta$ , clinical parameters and matched cellular-histopathological changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontol Res* 2003;38:247-254.

52-Howell TH. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol* 1993;64:828-833.

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

54-Howell TH, Jeffcoat MK, Goldhaber P, Reddy MS, Kaplan ML, Johnson HG. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. *J Periodont Res* 1991;26:498-501.

55-Ishihara Y, Kuroyagani T, Shirozi N, Yamagishi E, Ohguchi M, Koide M, Ueda N. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res* 1997;32:524-529.

56-Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS, Leung CC, Peros WJ, Rynar JE, Deasy MJ. Localization of interleukin-1 in human periodontal tissue. *J Periodontol* 1991;62:36-43.

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

58-Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66:329-338.

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

60-Kabashima H, Nagata K, Hasguchi I, Toriya Y, Iijima T, Maki K, Maeda K. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-4 in gingival crevicular fluid of patients with inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:449-455.

61-Keçeci A. Erişkin Periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısında TNF $\alpha$  düzeylerinin incelenmesi ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların tedaviye etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Gazi Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1998.

62-Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001;25:8-20.

63-Kinane DF, Winstanley FP, Adonogiannaki E & Moughal NA. Bioassay of interleukin-1(IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental periodontitis. *Arch Oral Biol* 1992;37:153-156.

64-Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marginal periodontitis and cytokines: A review of the literature. *J Periodontol* 1993;11:1013-1022.

65-Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: Assembling the players. *Periodontology* 2000 1997;14:33-53.

66-Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, Mc Donald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996;384:644-648.

67-Lamster IB. The host responses in gingival crevicular fluid: potential applications in periodontitis clinical trials. *J Periodontol* 1992;63:1117-1123.

68-Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3rd edition, Munksgaard, Copenhagen, 1998.

69-Liu C-M, Hou L-T, Wong M-Y, Lan W-H. Comparison of Nd:YAG laser versus scaling and root planing in periodontal therapy. J Periodontol 1999;70:1276-1282.

70-Lohinia Z, Stachlewitz R, Szekeley AD, Feher E, Dezsi L, Szabo C. Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. Life Sciences 2001;70:279-290.

71-Löe H., The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems, J Clin Periodontol 1967;38:61-70.

72-Marakoğlu İ. Periodontitisli bireylerde non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (Tenoxicam)'in dişeti cep sıvısı beta-glukuronidaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerine etkisi. Doktora tezi, Selçuk Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 1996.

73-Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC. Measurement of interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis for the periodontal disease. J Periodontal Res 1990;25:156-163.

74-McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. J Periodontol 1998;69:865-871.

75-McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognosis and tooth survival. J Periodontol 1999;70:49-56.

76-Nishihara T, Ueda N, Amano K, Ishihara Y, Hayakawa H, Kuroyanagi H. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 capsular polysaccharide-like polysaccharide



promotes osteoclast-like cell formation by IL-1 $\alpha$  production in mouse marrow cultures. *Infect Immun* 1995;63:5:1893-1898.

77-Noguchi K, Shitashige M, Endo H, Kondo H, Yotsumoto Y, Izumi Y, Nitta H, Ishikawa I. Involvement of cyclooxygenase-2 in serum induced prostaglandin production by human oral gingival epithelial cells. *J Periodont Res* 2001;36:124-130.

78-Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 1993;64:432-444.

79-Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, Smith MA, Hall CM, Johnson HG. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodontol Res* 1992;27:207-213.

80-Özalp Dural EA. *Farmakoloji*. 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.

81-Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Duri F, Tözüm TF, Etikan İ, Yamalık N, Çağlayan F. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sciences* 2000;42:231-241.

82- Page RC. Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J Periodontol* 1992;63:356-366.

83-Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontology* 2000 1997;14:9-11.

84-Page RC, Offenbacher S, Schroder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments of clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 1997;14:216-248.

85-Paquette DW & Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal disease. *Periodontology* 2000 2000;24:239-252.

86-Pashley DHA. Mechanistic analysis of gingival crevicular fluid production. *J Periodontal Res* 1976;11:121-134.

87-Penglis PS, James MJ, Cleland LG. Cyclooxygenase inhibitors: any reservations? Review. *Internal Med J* 2001;31:37-41.

88-Pöllänen MT, Salonen JI & Uitto V-J. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontology* 2000 2003;31:12-31.

89-Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 $\beta$  concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1994;5:423-428.

90-Rasmussen L, Hanström L, Lerner UH. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000;27:41-52.

91-Rawlinson A, Dalati MHN, Rahman S, Walsh TF, Fairlough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000;27:738-743.

92-Rawlinson A, Grummitt JM, Walsh TF, Douglas CWI. Interleukin-1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-smokers. *J Clin Periodontol* 2003;30:42-48.

93-Reinhardt RA, Masada MP, Johnson GK, DuBois LM, Seymour GJ, Allison AC. IL-1 in gingival crevicular fluid following closed root planing and papillary flap debridement. *J Clin Periodontol* 1993;20:514-519.

94-Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi J-I, Kalkwarf KL. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:225-231.

95- Robinson PJ, Vitek RM. The relationship between gingival inflammation and resistance to probe penetration. *J Periodontol Res* 1979;14:239-243.

96-Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal Medicine*. B.C. Decker Inc. Hamilton, London, 2000.

97-Roux-Lombard P. The interleukin-1 family. Review *Eur Cytokine Network*. 1998;9;4:565-576.

98-Saag K, van der Heijde D, Fischer C, Samara A, De Tora L, Bolognese J. Rofecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-1134.

99-Sandros J, Karlsson C, Lappin DF, Madianos PN, Kinane DF, Papapanou PN. Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Dent Res* 2000;79:10:1808-1814.

100-Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997;14:158-172.

101-Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994;65:139-146.

102-Sipe JD, Bartle LM, Loose LD. Modification of proinflammatory cytokine production by the antirheumatic agents Tenidap and Naproxen. *J Immunol* 1992;148:480-484.

103-Stoller NH, Karras DC, Johnson LR. Reliability of crevicular fluid measurements taken in the presence of supragingival plaque. *J Periodontol* 1990;61:670-673.

- 104- Smbloğlu K, Smbloğlu V. Biyoistatistik 9. baskı Hatipoğlu Basımevi, Ankara, 2000.
- 105-Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. J Periodontol 1993; 5:416-431.
- 106-Tsai C-C, Hou Y-P, Chen C-C. Levels of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 in gingival crevicular fluid in adult periodontitis. J Periodontol 1995;66:852-859.
- 107-Tsalikis L, Parapanisiou E, Bata-Kyrkou A, Polymenides Z, Konstantinidis A. Crevicular fluid levels of interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  during experimental gingivitis in young and old adults. J Inter Acad Periodontol 2002;4:1:5-11.
- 108-Tter G, Kurtiş B, Serdar M. Interleukin-1 $\beta$  and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I therapy in patients with chronic periodontitis. J Periodontol 2001;72:883-888.
- 109-Uitto V-J. Gingival crevice fluid. An introduction. Periodontology 2000 2003;31:9-11.
- 110-Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The role of the host response in periodontal disease progression: Implications for future treatment strategies. J Periodontol 1993;64:792-806.
- 111-van Winkelhoff AJ. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics. Int J Dent Hygiene 2003;1:131-137.
- 112-Vardar S. Erişkin periodontitisli bireylerde farklı siklooksijenaz metabolitlerinin rol ve farmakolojik dzenlenmesi. Doktora tezi. Ege . Sağlık Bilimleri Enstits, İzmir, 2000.

113-Waschul B, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H, Granrath N, Deinzer R. Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL-1 $\beta$  and IL-1ra secretion. J Clin Periodontol 2003;30:238-248.

114-Williams RC, Offenbacher S, Jefcoat MK, Howell TH, Johnson HG, Hall CM. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: Effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. J Periodont Res. 1988;23:134-138.

115-Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, Leloey X, Bevis PJR, Bluhmki E. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7,5 mg daily and naproxen 750mg daily in patients with rheumatoid arthritis. British J Rheumatol 1996;35(suppl1)22-28.

116-Yavuzylmaz E, Yamalik N, Bulut Ş, Özen S, Ersoy F, Saatçi Ü. The gingival crevicular fluid IL-1 $\beta$  and TNF-a levels in patients with rapidly progressive periodontitis. Aust Dent J 1995;40:46-49.

## ÖZGEÇMİŞ

1975 Hatay doğumluyum. Hatay İlkokulu'nu 1986'da, Özel Ata Lisesi'ni 1992 yılında bitirdim. 1993 yılında girdiğim A.Ü. Dişhekimliği Fakültesi'nde 1. sınıfı tamamladıktan sonra İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi'ne geçiş yaparak 1998 yılında bu Fakülteden mezun oldum. 1998 yılında C.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim. Evliyim.

## TEŞEKKÜR

Çalışma süresince, dişeti oluşu sıvısı IL- $\beta$  ve IL-1ra düzeylerinin değerlendirilmesinde katkılarından dolayı C. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr Ömer Poyraz'a, verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sırasındaki katkılarından dolayı C.Ü. Tıp Fakültesi Biyostatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hafize Sezer'e, çalışmaya ilaç desteğinde bulunan Bilim İlaç AŞ.'e ve Anabilim Dalımızda görevli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca doktora eğitimimize katkıda bulunan Prof. Dr. Tamer Ataoğlu'na, Prof. Dr. Nermin Yamalık'a, Prof. Dr. Gürhan Çağlayan'a ve Prof . Dr. Erhan Fıratlı'ya teşekkür ederim.