

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE PERİODONTAL
TEDAVİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Figen ÖNGÖZ DEDE

**Samsun
Ekim 2011**

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE PERİODONTAL
TEDAVİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Figen ÖNGÖZ DEDE

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Feyza OTAN ÖZDEN

**Samsun
Ekim 2011**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından **Periodontoloji** Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hamit BOSTANCI, Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Umur SAKALLIOĞLU, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Feyza OTAN ÖZDEN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bahattin AVCI, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

Tezin Adı: Kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi.

Tezi Teslim Eden: Figen ÖNGÖZ DEDE

Tez Savunma Sınav Tarihi: 24.10.2011

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Feyza OTAN ÖZDEN

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösterip destekleyen, tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgmeden yanımda olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Feyza OTAN ÖZDEN'e,

Eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, çalışmamın gerçekleşmesindeki değerli destek ve katkılarından dolayı Sayın hocam Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e,

Çalışmalarım süresince gereken her türlü imkânı sağlayan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana zaman ayıran, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Bahattin AVCI'ya,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde bilgi, beceri ve deneyimlerini paylaşan ve sabırla yardımcı olan değerli arkadaşım Dr. Ayşegül BAHADIR'a,

Verilerimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde göstermiş olduğu yardımlardan dolayı O.M.Ü. Ziraat Fakültesi Biometri ve Genetik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Soner ÇANKAYA'ya,

Çalışmamdaki katkılarından dolayı Sayın hocam Doç. Dr. Umur SAKALLIOĞLU'na,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine,

Doktora eğitimim süresince destek aldığım TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Çalışmalarımın yürütülmesinde bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Asistanları ve çalışanlarına,

Çalışma arkadaşlarım Dr. Elif KONAŞ, Dr. Hanifi İPEK, Dt. Duygu TOSUN, Dt. Selin YÜKSEL SERT, Dt. Ali Çağhan OVALI, Dt. Özge GÖKTÜRK, Dt. Emel GEDİK, Dt. Sertaç SERT, Dt. Umut BALLI, Dt. Emrah ANBARCIOĞLU'na

Benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen, hayatımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam sırasında da sabırla yanımda olan sevgili eşim Doğu Ömür DEDE'ye,

Hayatım boyunca beni her alanda maddi ve manevi olarak destekleyen aileme ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen herkese,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

ÖZET

KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE PERİODONTAL TEDAVİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Figen ÖNGÖZ DEDE, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Ekim 2011

Bu çalışmanın amacı kronik periodontitisli (KP) bireylerin dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürüğünde oksidatif stres belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerini ve başlangıç periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olan başarısını değerlendirmektir.

Çalışmaya 24 KP'li ve 24 periodontal açıdan sağlıklı olmak üzere toplam 48 gönüllü birey dahil edildi. Plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama (SK), cep derinliği (CD) ve klinik ataşman kaybını (KAK) içeren klinik periodontal değerlendirmeler ve radyografik incelemeler kaydedildi. Tüm bireylerden çalışma başlangıcında DOS ve tükürük örnekleri alındı. KP'li bireylerden başlangıç periodontal tedaviyi takiben 10.gün, 1.ay ve 3.ayda DOS ve tükürük örneklerinin alınmasına devam edildi. Bireylerin DOS ve tükürük örneklerindeki 8-OHdG seviyeleri ELISA (enzim ilintili immün test) ile incelendi ve klinik indeksler tekrarlandı.

KP grubunda DOS örneklerinde 8-OHdG seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve başlangıç periodontal tedavi sonrası DOS 8-OHdG seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu belirlendi ($p<0,001$). DOS 8-OHdG seviyeleri ile Pİ, Gİ ve SK arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulundu ($p<0,001$). Bununla beraber tükürük 8-OHdG seviyelerinde gruplar arasında ve tedavi dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamız periodontitisli bireylerin doku hücrelerinde özellikle periodontal cepte DNA hasarının dolayısıyla oksidatif stresin arttığı ve başlangıç periodontal tedavi ile beraber DOS 8-OHdG seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur. Bu çalışma ayrıca DOS'un 8-OHdG seviyelerini saptamada tükürüğe göre daha kullanışlı bir doku sıvısı olduğunu göstermiştir. 8-OHdG, periodontal hastalığın şiddetini ve oksidatif stres kaynaklı doku yıkımını baskılamada periodontal tedavinin etkisini ortaya koyabilen önemli bir belirteçtir.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF PERIODONTAL TREATMENT ON OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Figen ONGOZ DEDE, Doctoral Thesis

University of Ondokuz Mayıs Samsun, October 2011

The aim of this study is to evaluate 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) levels as a marker of oxidative stress in gingival crevicular fluid (GCF) and saliva in patients with chronic periodontitis (CP) and the success of initial periodontal treatment on oxidative stress.

A total of 48 subjects, 24 patients with chronic periodontitis and 24 periodontally healthy individuals were included in the study. Clinical parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), clinical attachment levels (CAL) and radiographic evaluations were recorded. GCF and saliva samples were obtained at the beginning of the study from all individuals. It was proceed to obtain GCF and saliva samples from patients with CP at 10th day, 1st and 3rd months following initial periodontal therapy. 8-OHdG levels of GCF and saliva samples were investigated by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) and clinical indices were also repeated.

Statistically significant higher GCF 8-OHdG levels and a significant decrease in GCF 8-OHdG after initial periodontal therapy were determined in CP group ($p<0,001$). A significant positive correlation was found between 8-OHdG levels of GCF and PI, GI, BOP ($p<0,001$). However, there was no difference for saliva 8-OHdG levels between groups and during initial periodontal therapy ($p>0,05$).

Our study revealed that DNA injury thereby oxidative stress increase in tissue cells and especially in periodontal pockets in individuals suffering from periodontitis and the periodontal treatment resulted with a significant decrease of 8-OHdG levels in GCF samples. This study also showed that GCF was a more useful tissue fluid than saliva for detecting 8-OHdG levels. 8-OHdG is an important marker which may reveal severity of periodontal disease and effect of periodontal therapy for suppressing tissue destruction caused from oxidative stress.

SİMGE ve KISALTMALAR

8-OHdG	: 8-Hidroksideoksiguanozin
A.a	: Actinobacillus actinomycetemcomitans
CD	: Cep derinliği
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
EIA	: Enzim immün analizi
ELISA	: Enzim ilintili immün test
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
Gİ	: Gingival indeks
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
IL	: İnterlökin
KAK	: Klinik ataşman kaybı
KP	: Kronik Periodontitis
KPH	: Kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgesi
KPS	: Kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı bölgesi
LPO	: Lipid peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF- κ B	: Nükleer faktör kapa beta
NO ⁻	: Nitrik oksit
O ₂	: Moleküler oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksit radikali
OH ⁻	: Hidroksil radikali
Pİ	: Plak indeksi
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
PBS	: Fosfatla tamponlanmış salin
PC	: Protein karbonilasyonu
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ROT	: Reaktif oksijen türleri

S	: Periodontal olarak sağlıklı
SK	: Sondalamada kanama
SOD	: Süperoksit dismutaz
S.anginosus	: Streptococcus anginosus
T. denticola	: Treponema denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
TNF- α	: Tümör nekrotize edici faktör-alfa

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Periodontitis	4
2.2. Periodontal Hastalığın Histopatolojisi.....	6
2.3. Periodontal Doku Yıkım Mekanizması.....	8
2.3.1. Direkt etkiler	8
2.3.2. İndirekt etkiler	8
2.4. Kronik periodontitisin tedavisi	11
2.5. Reaktif Oksijen Türleri	13
2.5.1. Süperoksit radikali	16
2.5.2. Hidrojen peroksit.....	16
2.5.3. Hidroksil radikali	17
2.5.4. Singlet oksijen.....	18
2.5.5. Nitrik oksit	19
2.5.6. Hipokloröz asit.....	19
2.6. Periodontal Doku Yıkımında Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü.....	20
2.6.1. Lipid peroksidasyonu	21
2.6.2. DNA hasarı.....	22
2.6.3. Protein hasarı.....	24
2.6.4. Pro-inflamatuar sitokinlerin stimülasyonu ve NF- κ B aktivasyonu.....	25
2.6.5. Önemli enzimlerin oksidasyonu	26
2.7. 8-Hidroksideoksiguanozin	26
2.8. Dişeti Oluğu Sıvısı	28
2.9. Tükürük	29
3. MATERYAL METOT	31
3.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerde aranılan kriterler	31
3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	31

3.3. Çalışma Grupları.....	32
3.4. Klinik parametreler	32
3.5. Teşhis	33
3.6. Tedavi.....	34
3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması.....	35
3.8. Tükürük Örneklerinin Toplanması	36
3.9. DOS ve Tükürük Örneklerinin 8-OHdG Düzeylerinin Saptanması.....	37
3.10. Verilerin istatistiksel analizi.....	40
4. BULGULAR	41
4.1. Klinik Bulgular	42
4.2. DOS hacmi	46
4.3. Laboratuvar bulguları.....	47
4.4. Parametreler arası korelasyonlar.....	51
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	72
EKLER	84
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	84
EK 2. Gönüllü Hasta Olur Onay Formu	85
EK 3. Hasta Kayıt ve Takip Formu.....	86
ÖZGEÇMİŞ	87

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar, yetişkinleri etkileyen en yaygın kronik hastalıklar arasında olup diş kaybının ana nedenlerinden birisidir (Rai ve Anand,2008). Periodontitis patojenik bakteriler ve konağın enfeksiyona verdiği cevap arasındaki kompleks etkileşim sonucunda diş destekleyen alveoler kemik ve bağ dokusunda yıkımın olduğu enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalık patogeneğinde konağın subgingival bakterilere verdiği cevabın son derece önemli rolü olduğu bilinmektedir (Kornman,2008). Subgingival alanda biriken bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan konak immün reaksiyonu periodontal hastalıkların ilerlemesindeki başlangıç olayıdır. Konak immün reaksiyonlar koruma ve defansı sağlarken diğer taraftan doku yıkımına neden olmaktadır (Wei ve ark.,2004).

Çeşitli bakteriyel aktivitelere karşı konak cevapları arasında nötrofiller (özellikle PMNL) başlangıç konak defansı olarak hizmet etmektedir (Pendyala ve ark.,2009). Nötrofiller, gingival bağ dokusu, cep epiteli ve gingival oluk içinde baskın inflamatuvar hücrelerdir (Miller ve ark.,1984). Polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) antimikrobiyal aktiviteleri oksijene bağlı ve oksijenden bağımsız olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Oksijene bağlı mekanizma sırasında, fagositik hücreler oksidatif öldürme mekanizmalarına sahiptir ve bu esnada reaktif oksijen türlerini (ROT) üretmektedir. ROT'un üretimi, normal hücrel metabolizmanın tamamlayıcı bir özelliğidir ve aynı zamanda mikroorganizmalar üzerine toksik etki yapmaktadır (Chapple ve Matthews,2007). Dokularda artan ROT, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla doku hasarına neden olmaktadır (Panjamurthy ve ark.,2005).

Normal şartlarda hücrelerde oksidanlar ve antioksidanlar arasında korunan bir denge vardır. Fakat oksidanların aşırı üretimi veya antioksidanların azalışı ile oluşan dengesizlik sonucu "oksidatif stres" oluşmaktadır. Oksidatif stres, hücrelerin savunma güçlerini aştığında normal konak hücrelere zarar vermekte ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (Chapple ve Matthews,2007). Oksidatif stres, birçok hastalığın yanı sıra son yıllarda periodontitisin önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (Baltacıoğlu ve ark.,2008). Oksidatif stres sırasında üretilen ROT'lar, nükleik asitlerin, proteinlerin ve lipitlerin oksidatif hasarına neden olmaktadır. ROT'un yüksek miktarda açığa çıkması; lipit peroksidasyonu, protein denatürasyonu, önemli

bazı enzimlerin oksidasyonu, proenflamatuar sitokinlerin uyarılması ve DNA hasarları gibi bir çok mekanizma yoluyla periodontal dokularda yaralanmaya neden olmaktadır (Chapple,1997;Battino ve ark.,1999;Waddington ve ark.,2000).

ROT oluşumunda artma, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır (Cooke ve ark.,2003; Evans ve Cooke,2004). Ayrıca lipidlerin oksidasyona uğraması sonucu oluşan lipid radikallerinin, oksidatif DNA hasarına neden olduğu ve hidroksil (OH⁻) radikalinden daha etkin olarak hasar oluşturabildiği bildirilmiştir (Burçak ve Andican,2004).

8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), oksidatif DNA hasarının en yaygın stabil ürünüdür (Kasai ve Nishimura, 1984). Birçok çalışmada, vücut sıvılarında 8-OHdG'nin oksidatif stresin bir belirteci olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Takane ve ark.,2002;2005; Sugano ve ark.,2003). 8-OHdG ile periodontopatojen bakteriler arasındaki korelasyonun yüksek olduğunu ve periodontal durumu doğru bir şekilde değerlendirmek ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 8-OHdG'nin kullanışlı bir belirteç olabileceği rapor edilmiştir (Sawamoto ve ark.,2005).

Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda periodontal hastalık sonucu oluşan doku yıkımının patogenezinde reaktif oksijen türlerinin önemi vurgulanmış ve periodontal hastalık varlığında seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Çanakçı ve ark.,2005; Pendyala ve ark.,2009). Periodontoloji alanında bugüne kadar ROT'ların lipitler üzerine yaptığı etkiler incelenirken, DNA hasarları ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olmakla beraber bu çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerde analizlerin daha çok tükürük ve kanda yapıldığı (Takane ve ark.,2002;2005; Çanakçı ve ark., 2006;Rai ve ark.,2008) dişeti oluğu sıvısında ise mevcut sadece bir çalışma olduğu görülmüştür (Takane ve ark.,2005). Ancak literatürde kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra dişeti oluğu sıvısında 8-OHdG seviyelerindeki değişimlerini inceleyen bir araştırma mevcut değildir. Bu çalışmada kronik periodontitisli bireylerde dişeti oluğu sıvısı ve tükürük 8-OHdG seviyelerinin tespiti ve başlangıç periodontal tedavi sonrasındaki değişimlerinin ve bu seviyelerin periodontal hastalığın klinik parametreleriyle ilişkisinin değerlendirilerek periodontal tedavilerin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalıklar, yetişkinleri etkileyen en yaygın kronik hastalıklar arasında olup yetişkinlerde diş kaybının ana nedenlerinden birisidir (Ridgeway,2000; Rai ve Anand,2008). Periodontal hastalıklar, konak immünoinflamatuvar cevaplar ve periodontopatojenik bakteriler arasındaki kompleks etkileşimlerin sonucu meydana gelen, dişin çevre dokularını etkileyen ve bu çevre dokularda yıkımlara neden olan çok faktörlü inflamatuvar hastalıklardır (AAP,1999). Periodontal hastalıklar enflamatuvar, travmatik, neoplastik, genetik ve metabolik kaynaklı gelişebilmektedir. Periodontal hastalıklar dişetin basit iltihabi hastalığı olan gingivitisle başlar fakat her gingivitis vakası doku kaybıyla karakterize yıkıcı bir hastalık olan periodontitisle sonuçlanmayabilir. Gingivitisin periodontitise dönüşümünün nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bir takım lokal, sistemik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Periodontal doku kaybının nedeninin tam olarak anlaşılabilmesi için hastalık patogenezinde ve etiyolojisindeki mekanizmaların açığa kavuşturulması gerekmektedir (Özcan,2008).

Gingivitis, gingival dokularla sınırlandırılmış olan konak-parazit etkileşimleriyle ilişkili inflamatuvar bir lezyondur. Gingivitisin ana etkeni dento-gingival birleşimde ve çevresinde mevcut olan mikrobiyal dental plaktır (Löe ve ark.,1965;Chapple,1996). Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalığın başlama ve ilerlemesinde ana etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir (Löe ve ark.,1965). Dental plak; tek bir yapı içinde birbirleriyle kompleks ilişkili, çok sayıda farklı bakteriyel tür içeren biyofilm tabakasıdır (Costerton ve ark.,1987). Plak yapısı başlangıçta dişler ve bakteriyel yapı arasında ilişkiliyken daha sonra bakteriyel topluluklar kendi içinde mikro koloniler oluşturarak iç ve dış çevre arasında ilişkiyi başlatır. Plak içindeki bakteriler, konakla ilişkili çevresel faktörlerden etkilenirler.

Periodontal sağlık, bakteriyel populasyon ve konak arasındaki dengeden etkilenmektedir. Dengenin bozulması konak ve biyofilm içindeki bakterilerde değişiklik meydana getirebilir ve bu da periodontal doku yıkımına neden olabilir (Lindhe ve ark.,2008). Gingivitis olarak başlayan hastalık tedavi edilmediğinde, dişetinde gelişen enfeksiyonun ilerlemesi sonucu, yumuşak doku cep formasyonunun meydana gelmesiyle alveolar kemik ve destekleyici bağ dokusunun kaybına neden olan hastalığa

ise periodontitis adı verilmektedir. Periodontitis, periodontal hastalığın ciddi bir formudur. Periodontitisin birçok formu vardır ve periodontitisle ilişkili değişimler geri dönüşümsüzdür (Chapple,1996).

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999'da periodontal hastalıkların bir sınıflandırılması yapılmıştır (AAP,1999). Bu sınıflandırmaya göre; dişeti hastalıkları (gingivitis), kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıklarla birlikte izlenen periodontitis, nekrotizan ülseratif periodontal hastalıklar, periodontal apseler, endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis, gelişimsel ve kazanılmış deformite ve durumlardır (Armitage,2004).

2.1 Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis (KP), dişeti iltihabıyla başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi sonucu ataşman ve kemik kaybıyla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Flemming,1999;Greenstein,2000;Carranza ve ark.,2007). Hastalığın ilerleme hızı oldukça değişkenlik göstermesine rağmen hastalık genellikle yavaş seyirlidir. Prevalansı ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (Flemming,1999). KP, periodontitisin en sık gözlenen formudur. Hastalığın ilerleme hızı ağzın farklı bölgelerinde farklı oranlarda olabilmektedir. Bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken bazı bölgelerde hızlı bir aktivite gösterebilmektedir. Klinik olarak, dişeti iltihabının varlığı dişetinde renk ve doku değişimleri (şişlik ve kızarıklık), spontan veya kolayca başlatılabilen dişeti kanaması, patolojik cep oluşumu, klinik ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybı ile karakterizedir. Bu klinik bulgular kemik kaybının varlığı ile orantılı bir şekilde radyografik olarak da tespit edilebilmektedir. Çeşitli derinliklerde ceplere rastlanılmakta ve hem yatay hem de dikey yönde kemik kaybı gözlenmektedir (Flemming,1999). Bunların dışında, ağız kokusu ve hoş olmayan tat duygusu da diğer bulgulara eşlik etmektedir (Flemming,1999).

KP, etkilediği bölgenin büyüklüğüne bağlı olarak lokalize ve generalize olmak üzere iki grupta tanımlanmaktadır. Etkilenmiş dişlerin sayısı tüm dişlere oranı $<30\%$ ise lokalize; $>30\%$ ise generalize'dir. Ancak bazı bölgeler diğer bölgelere nispetle daha fazla etkilenebilmektedir. Örneğin plak kontrolünün güç olduğu bölgelerde hastalığın şiddeti artmaktadır. Lokalize ve generalize kronik periodontitis kendi içinde üç alt gruba

ayrılmaktadır; klinik ataşman kaybı 1-2 mm. arasında ise hafif, 3-4 mm. arasında ise orta, 5 mm. veya daha fazla ise şiddetli olarak isimlendirilmektedir (AAP,1999).

KP'nin oluşumundaki primer etyolojik ajan mikrobiyal dental plak ve ürünleridir (Ataoglu ve Gürsel,1999). Hastalık yapan bakterilere patojen bakteriler denir. Patojen bakteriler sahip oldukları virülans faktörleri ile konak dokularında yıkıma neden olmaktadır (Özdemir ve Marakoğlu,2004). Subgingival alanda 500'ün üzerinde bakteri türü kolonize olurken hastalığın ilerlemesinde 10-15 çeşit gram negatif anaerob ve spiroketler rol oynamaktadır. Kronik periodontitiste periodontal yıkıma neden olan periodontopatojen bakteriler; *Prevotella intermedia* (P.intermedia), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a), *Porphyromonas gingivalis* (P.gingivalis), *Tannerella forsythia* (T.forsythia), *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Treponema* ve *Eubacterium* türleridir (Lindhe ve ark.,2008). Bu bakterilerin alveoler kemik rezorpsiyonu, bağ doku yıkımı, periodontal cep oluşumu ile birlikte periodontitis patogeneğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bu periodontal patojenler konak savunmasını spesifik mekanizmalarla geçmekte ve periodontal dokuda yıkıma neden olmaktadır (Miyasaki,1991).

Periodontal hastalığın şiddetinin çeşitli faktörler tarafından etkilendiği belirtilmiştir; virülans patojenler kritik eşik değerini aştığında konak cevabını bozabilmekte, çevresel faktörler (sigara gibi) ve sistemik nedenler (diyabet gibi) periodontal yıkımın boyutunu ve hastalığın klinik seyrini etkileyebilmektedir (Monteiro de Silva ve ark.,1995). Ayrıca genetik faktörlerin de periodontitise yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (Salvi ve ark.,1997). Tablo 2.1'de kronik periodontitisin klinik ve karakteristik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 2.1 Kronik Periodontitisin Özellikleri (AAP,1999)

Kronik Periodontitisin Klinik ve Karakteristik Özellikleri;

1. KP yetişkinlerde sık görülür, fakat çocuk ve adolesan dönemde de görülebilir.
2. Periodontal yıkım miktarı oral hijyen ya da plak seviyeleri gibi lokal predispozan faktörlerle ve sigara kullanımı, stres, diyabet, HIV ve konak defans faktörlerini içeren sistemik risk faktörleriyle ilişkilidir.
3. Mikrobiyal plak kompozisyonu komplekstir ve hastalarda subgingival dıştaşı yaygın bir bulgudur.
4. Hastalığın ilerleme hızı yavaştır, bazen hızlı bir yıkıma neden olan periyodlarda da gözlenebilir.
5. Lokal predispozan faktörler (dış ilişkili veya iyatrojenik) ile ilişkili olabilir.

2.2 Periodontal Hastalığın Histopatolojisi

Dişeti kenarı boyunca plak birikimi, kişiden kişiye değişen konak yanıtına göre periodontal hastalıkların klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Van der Weijden ve ark.,1994). Periodontal hastalıkların erken döneminde görülen klinik değişiklikler doku derinliklerinde histopatolojik değişiklikleri işaret eder. Page ve Schroeder(1976), gingival ve periodontal enflamasyon gelişimini 4 faza ayırarak klinik ve histopatolojik olarak değerlendirmiştir. Bu fazlar başlangıç, erken, yerleşik ve ileri dönem lezyonlarıdır. Başlangıç ve erken lezyon, histopatolojik ve klinik olarak sağlıklı dişeti ve gingivitisin erken aşamasını ifade ederken, yerleşik lezyon kronik gingivitisini ifade etmektedir. İleri dönem lezyonu ise gingivitisin periodontitise ilerlemesini göstermektedir (Lindhe ve ark.,2008).

Diş yüzeyinde plak birikimiyle birlikte ilk 24 saat içinde birleşim epiteline komşu damar duvarında özellikle dentogingival pleksusta belirgin değişimler meydana gelir (Löe ve ark.,1965). Dilatasyonla beraber damarlarda hidrostatik basınç artar ve böylece vasküler permeabilitede artış meydana gelir (Page ve Schroeder,1981). Bunun sonucunda dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı artar (Greenstein,1984). Çeşitli adezyon molekülleri ile damar duvarına bağlanan nötrofiller özellikle polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hücre migrasyonu artar. Damar dışına çıkan PMNL'ler oluğa doğru hareket eder ve konağın başlangıç cevabını oluştururlar (Dixon ve ark.,2004). Başlangıç lezyonu, nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterize akut enflamatuar bir cevap olarak görünmektedir. Bu aşamada vasküler değişimlerin yanı sıra epitel hücre değişimleri ve kollajen yıkımı da görülebilmektedir. Bu başlangıç değişimlere

kompleman, kinin sistemleri ve araziidonik asit yolları gibi konak sistemlerinin aktivasyonunun yanı sıra bakteriyel ürünlerin direkt vasodilatör etkileri ve bakteriyel bileşenler tarafından nötrofillerin kemotaktik atraksiyonları neden olmaktadır (Attström ve Egelberg,1970;Page ve Schroeder,1981). Artan inflamasyon bir taraftan PMNL'lerin damarlardan dokuya göçünü artırırken diğer taraftan inflamatuvar sürecin seyrine göre mononükleer inflamatuvar hücrelerin de (lenfositler, makrofajlar ve monositler) sayıca artmasını sağlamaktadır (Champagne ve ark.,2003). Erken lezyon olarak adlandırılan bu aşama fibroblastlarda dejenerasyon, epitelyal rete-peglerin oluşumu ve birleşim epitelinin koronal kısmında kayıpların meydana gelmesi ile karakterizedir (Lindhe ve ark.,2008). Gingival dokularda inflamatuvar cevabın artması birleşim epitelinin yanı sıra bağ dokusuna da lökositlerin göçünü artırmakta ve bu aşama yerleşik lezyon olarak adlandırılmaktadır. Bu aşamada bağ doku fibrillerindeki kayıp devam etmektedir ve yıkılan fibrillerden kalan boşluğu inflamatuvar infiltrasyon doldurmaktadır. Bağlantı epitelinin yıkılmasıyla bu alanda diş yüzeyine yapışmayan cep epitelinin oluşması yerleşik lezyonun en karakteristik bulgusudur (Tatakis ve Kumar,2005). Yer yer ülsere olan cep epiteli birleşim epiteli ile karşılaştırıldığında geçirgenliği daha fazladır. Yerleşik lezyon kendiliğinden kaybolabilir, ilerlemeksizin süresiz stabil kalabilir veya alveolar kemiğin yıkılması ve marjinal gingival dokuların değişimiyle karakterize ileri dönem lezyonu olarak tanımlanan periodontitise dönüşebilmektedir (AAP,1999).

Gingival inflamasyonun devam etmesi ile diş yapışan bağ doku ataşmanında kaybın meydana gelmesi periodontitisi gingivitisten ayıran önemli bir farklılıktır (Listgarten,1986). Periodontitis lezyonu baskın olarak plazma hücreleri ile makrofajlar ve lenfositlerin yaptığı yoğun inflamatuvar hücre infiltratının formasyonu ile karakterizedir (Page ve Schroeder,1981). Kök yüzeyinde bağ doku ataşmanının yıkımı ve alveolar kemiğin rezorbsiyonunun yanı sıra periodontal ligamentte kayıpların meydana gelmesi sonucunda dişeti birleşim epiteli hücrelerinin kök boyunca mine-
sement sınırından itibaren apikale doğru patolojik göçü ile periodontal cep meydana gelmektedir (AAP,1999). Cep derinleştikçe konak cevabı da daha yıkıcı ve kronik bir hal almaktadır (Kinane,2001).

2.3 Periodontal Doku Yıkım Mekanizması

Periodontal doku yıkımında birkaç mekanizma tek başına veya kollektif olarak rol oynayabilir. Doku yıkımı direkt ve indirekt mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.3.1 Direkt etkiler

Mikroorganizmaların kendisi ya da enzimleri doku yıkımına neden olurlar. Mikroorganizmalarca oluşturulan doku yıkımına yol açan faktörler histolitik enzimler, endotoksinler, ekzotoksinler ve toksik olmayan fakat hücre fonksiyonlarını engelleyen ürünlerdir. Kollajeni parçalayabilir veya bağ doku ataşmanın yıkımına neden olabilirler. Endotoksin, lipoteikoik asit gibi bakteriyel ürünler kemik rezorpsiyonunun potansiyel stimülatörleridir (Ataoglu ve Gürsel,1999).

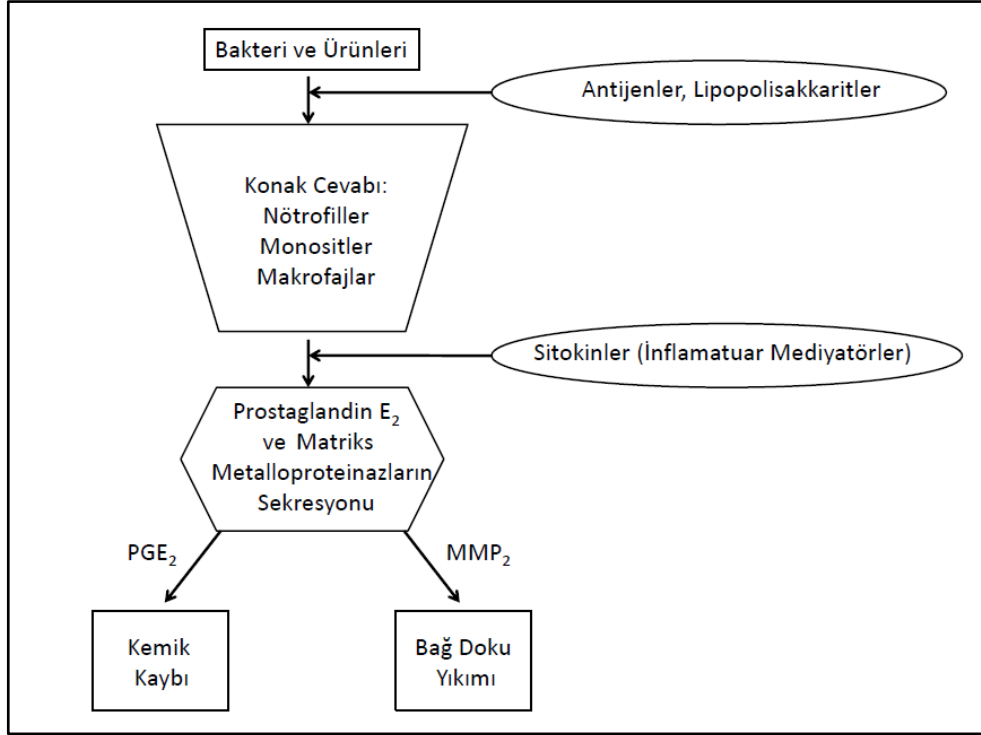
2.3.2 İndirekt etkiler

Periodontal doku yıkımına çoğunlukta gram(-) anaerobik fakültatif bakteriler (periodontopatojen bakteriler) ve onların ürünlerine karşı gelişen anormal konak cevabı neden olmaktadır (Lamster ve Novak,1992). İndirekt veya konağa bağlı doku yıkımı, lokal doku yıkımına yol açan konak hücrelerinin veya humoral föktörlerin indüksiyonu, stimülasyonu veya aktivasyonunun sonucudur (Ataoglu ve Gürsel,1999). Bu yıkımı çoğunlukla, dental plaktaki periodontopatojen bakterilerin periodontal dokularda neden olduğu inflamatuvar ve immün cevaplar meydana getirmektedir. Subgingival alanda biriken bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan konak immün reaksiyonu periodontal hastalıkların ilerlemesindeki başlangıç olayıdır (Tatakis ve Kumar,2005). Yerleşik lökositler erken doku yanıtını başlatmaktadır. Bunu, kandan çıkan nötrofillerin dokuyu istila etmesiyle akut inflamasyon takip etmektedir. Makrofajlar, B ve T hücrelerinin olaya katılmasıyla kronik değişimler başlamaktadır (Carranza ve ark.,2007).

Nötrofiller, inflamasyon alanına gelen ilk lökositlerdir ve her zaman dişeti oluşu ve bağlantı epiteli içinde baskın hücre tipleridir. Nötrofiller, transepitelyal migrasyon, opsonizasyon, fagositozis, intrafagolizozomal öldürme, kemotaksi ve transendotelyal migrasyon dahil tüm fonksiyonlarıyla bakteriyel infeksiyonlara karşı etkili kontrolü sağlamaktadır (Segal,2005). Epitel hücreleri, gram(-) bakterilerin lipopolisakkarit içeren

veziküllerini boşaltması ile uyarılarak yerleşik lökositlerden (mast hücreleri), diğer hücrelerden proinflamatuvar sitokinleri (İnterlökin -1 β , Tümör nekrotize edici faktör- α) ve inflamasyonun diğer kimyasal mediyatörlerini üretmektedir. Sitokinler, çeşitli mononükleer hücrelerden (monosit, makrofajlar gibi) salınan inflamatuvar mediyatörlerdir. Bu mediyatörler inflamatuvar cevabı başlatmaktadır. Mast hücreleri, kompleman sistemini aktive ederek (C3a ve C5a anafilatoksinler) bakterilere karşı nötrofil (PMNL) toplanmasının başlatılmasında önemlidir. İnflamatuvar sinyallerin etkisiyle damar dilatasyonunda ve permeabilitesinde artış meydana gelmektedir. Damar dışına sıvı ve plazma proteini çıkışı gerçekleşmektedir. Erken dönemde nötrofiller hareket kabiliyetleri nedeniyle baskın hücre tipidir. PMNL, damarlarda adezyon moleküllerini etkileyerek damar dışına çıkmakta ve gingival sulkusa doğru hareket etmektedir. Birleşim epitel ve gingival sulkusa lökosit, özellikle nötrofil göçünde artış meydana gelmektedir. Sulkusta PMNL birikimi ve aktivitesi pek çok enzimin salınımına yol açmakta ve sonucunda prostaglandinler (Prostaglandin-E₂ gibi) ve matriks metalloproteinazlar (kollejenazlar gibi) üretilmektedir. Prostaglandinler (PGE₂), alveolar kemik rezorpsiyonunu indüklemekte ve matriks metalloproteinazlar (MMP) bağ dokusunu yıkmaktadır (Greenstein, 2000) (Şekil 2.1). Diğer pro-inflamatuvar mediyatörler (IL-1 β ve TNF- α) periodonsiyumun yıkımından sorumludur (Page ve ark., 1997). Bakteriye karşı konak cevabının hem koruyucu hem de yıkıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Greenstein, 2000).

Mikroorganizmaların eliminasyonu, nötrofilin mikroorganizmayı tanması ve ona tutunması ile başlamaktadır. Bakterilerin opsonize olduğu durumlarda tutunma daha başarılı olmaktadır. Tutunmayı takiben mikroorganizmalar membran kaplı fagositik molekül oluşturacak şekilde yutulmaktadırlar. Fagositoz, bir nötrofilin bakteriyi sarması ve içine alıp fagozom oluşturabilmesidir. Hemen hemen tüm bakteriler fagositik hücreler tarafından öldürülmektedir, fakat tüm organizmaların öldürülme şekli aynı değildir. Fagozom ve fagolizozom içindeki bakteriler oksidatif veya non-oksidatif mekanizmalar tarafından yok edilmektedir (Carranza ve ark., 2007).



Şekil 2.1: Periodontal doku yıkım mekanizması (Greenstein, 2000)

Oksijen varlığında, fagositik hücreler oksidatif öldürme mekanizmalarına sahiptir ve bu esnada reaktif oksijen türlerini (ROT) üretmektedir. ROT'un üretimi, normal hücrel metabolizmanın tamamlayıcı bir özelliğidir ve bu serbest radikaller mikroorganizmalar üzerine toksik etki yapmaktadır (Chapple ve Matthews,2007). Ancak bu ürünler hücrelerin antioksidan savunma güçlerini aştığında normal konak hücrelerine zarar vermekte ve çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadırlar (Chapple,1996; Chapple ve Matthews,2007).

Periodontal doku yıkımının genellikle ROT ve nötrofil enzimlerinin uzun süre serbest kalması ve mikrobiyal plağa anormal bir inflamatuvar ve immün cevabın sonucunda oluştuğu belirtilmiştir (Chapple ve Matthews,2007). Son dönemde yapılan çalışmalarda periodontal hastalık sonucu oluşan doku yıkımının patogeneğinde ROT'un önemi vurgulanmış ve periodontal hastalık varlığında seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Çanakçı ve ark.,2005; Pendyala ve ark.,2009).

2.4 Kronik periodontitisin tedavisi

Periodontal tedavinin temel amacı, dişeti enflamasyonunu elimine ederek doku yıkımının durdurulması ve hastalığın tekrarının engellenmesidir (Ramfjord ve ark.,1973). Periodontitisin tedavisi, cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımlar olarak ikiye ayrılmaktadır (Lowenguth ve Greenstein,1995). Kronik periodontitiste tedavinin temelini diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesini içeren başlangıç tedavisi oluşturmaktadır (Lindhe ve ark.,2008).

Periodontal tedavinin başlangıç tedavisi, dişeti enflamasyonuna neden olabilen tüm lokal iritanların uzaklaştırılması ve hastanın plak kontrolü için eğitilmesi ve motivasyonundan oluşmaktadır. Başlangıç tedavisi periodontal tedavinin bütün aşamalarında temel işlemdir. Yapılan klinik çalışmalarda periodontal tedavinin uzun süreli başarısının başlangıç tedavisinin başarısına bağlı olduğu gösterilmektedir (Ataoglu ve Gürsel,1999).

Periodontal tedavide başarı, dental plak ve oral kavitede bulunan patojen mikroorganizmaların mekanik tedavi ile uzaklaştırılmasına bağlıdır (Slots ve Ting,1999). Periodontal sağlığın yaşam boyu devam ettirilebilmesi için, oral hijyen eğitimi ve cerrahisiz periodontal tedaviden oluşan idame tedavisinin düzenli olarak yapılması gerekmektedir (AAP,2000).

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinden oluşan cerrahisiz periodontal tedavi, periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran etkili bir uygulamadır (Badersten ve ark.,1984). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinin, supragingival ve subgingival alanlarda bakteri yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (Bodinka ve ark.,1994). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesinden sonra klinik ataşman kazancı, sondalanan cep derinliğinde ve klinik enflamasyonda azalma görülmektedir. Sağlanan bu iyileşmenin, periodontal cepteki mikrobiyal yoğunluğun azalmasından veya periodontal mikrofloranın daha az patojenik hale dönüşmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Gürkan,2004).

Mekanik olarak uygulanan cerrahi olmayan tedaviyi oluşturan diş yüzeyi temizliği; bütün supragingival, kalsifiye ve kalsifiye olmayan birikintilerin, subgingival eklentilerin uzaklaştırılmasından ve kök yüzey düzleştirilmesi ise; subgingival bölgenin kazınması, periodontal cepte bulunan mikrobiyal floranın, diştaşı, kontamine dentin ve sementin uzaklaştırılması işlemlerinden oluşmaktadır (Drisko,2001).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası klinik parametrelerden; sondlama cep derinliğinde ve kanamada azalma olurken, klinik ataşman kazancı ile ortamda bulunan spiroketlerin, motil rodların ve P.gingivalisin miktarındaki azalma arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Hung ve Dauglass,2002; Cobb,2002).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin, subgingival alanda enflamasyonu çözdüğü, cep derinliğinde azalma ve ataşman seviyesinde artış sağladığı bildirilmiştir (Lowenguth ve Greenstein,1995). Mekanik olarak yapılan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası sondlama cep derinliğinin, gingival çekilme ve klinik ataşman kazancı ile 1-3 mm kadar azaldığı gösterilmiştir (Badersten ve ark.,1985).

Kök yüzeyi düzleştirme işleminin cep derinliğini azalttığını, klinik ataşman kazancı sağladığı ve hastalığın ilerlemesini engellediği ileri sürülmüştür (Greenstein, 1992; Cobb,1996).

Cobb (1996), periodontitisli bireylere uygulanan başlangıç periodontal tedavisinin klinik ataşman kazancında artış ve ortalama cep derinliğinde azalma sağladığını rapor etmiştir. Bu çalışmada, daha fazla başlangıç cep derinliğine sahip olan alanlarda cep derinliğinde daha fazla azalma olduğunu da göstermiştir.

Kök düzlemesi ve lokal ilaç uygulamasının etkisi karşılaştırıldığında klinik uygulamalarda kök düzlemesinin daha etkili olduğu bulunmuş ve kök düzlemesinden sonra cep derinliğinde azalma olduğu belirtilmiştir (Jeffcoat ve ark.,1998). Etken patojen mikroorganizmalar genellikle periodontal cepte ve kök yüzeyinde bulunurlar, fakat dentin tübüleri ve kök yüzeyine komşu doku içine invazyonları da gösterilmektedir. Bazen bu durumda mekanik periodontal tedavi yetersiz kalmaktadır ve lokal ilaç uygulamaları gibi ilave tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Jeffcoat ve ark.,1998).

Periodontal hastalıklı bireylerde yaygın olarak verilen antimikrobiyal kemoteröpatik ajanların (tetrasiklinler ve klorheksidin gibi), direk olarak ROT'u yok etme ve PMN tarafından süperoksit üretimini inhibe ederek önemli bir antioksidan kapasite sağladığı bildirilmiştir (Whiteman ve Halliwell,1997). Antioksidan uygulamaların yararlı etkilerini gösteren deneysel çalışmalar neticesinde, klinisyenler, periodontal hastalıklı bireylerde tedavi amaçlı antioksidan uygulama yoluna gitmeye başlamışlardır (Bobyrev ve ark.,1994; Waddington ve ark.,2000).

2.5 Reaktif Oksijen Türleri

Yaşamımızı sürdürmek için havanın moleküler oksijene (O_2) ihtiyacımız vardır, fakat aynı zamanda oksijenin dokular üzerine toksik etkisi olabilmektedir (Pendyala ve ark.,2009). Biyolojik sistemlerde O_2 'nin indirgenmesi sırasında oluşan ürünlere ROT denir. ROT'lar dış orbitalarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılarıdır (Şimşek, 1999). ROT'lar yüksek reaktiviteye sahip çok kısa yarı ömürleri (10^{-9} - 10^{-6} sn.)(Pryor,1986) bulunan yapılar olup, hızla doku komponentleri ile reaksiyona girerek sağlam doku yaralanmasına neden olmaktadır (Chapple,1996). ROT, metabolik süreçlerde ve çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde önemli sinyal molekülleri olarak hizmet etmektedir (Bogdan ve ark.,2000). ROT'un en önemli etkisi, oksidatif stres durumunda hücrel biyomoleküllere zarar vermesidir (Gracy ve ark.,1999;Shackelford ve ark.,2000).

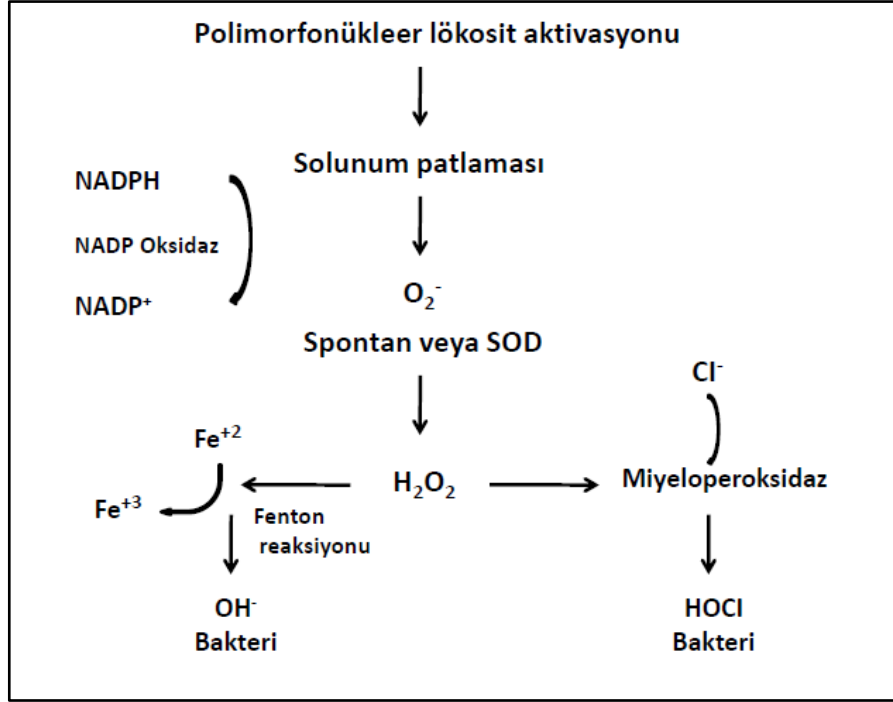
ROT, normal metabolizmanın yan ürünleri olarak endojen kaynaklı ve çevresel etkenlere maruz kalmanın sonucunda ekzojen kaynaklı olabilmektedir (Chapple ve Matthews,2007; Pendyala ve ark.,2009). Hava kirliliği, ozon, radyasyon, kimyasallar, ısı, sigara, travma, toksinler ve patojenik mikroorganizmalar ekzojen kaynaklardır (Pendyala ve ark.,2009). Endojen kaynaklar ise mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı, aktive olmuş PMNL'in solunum patlaması, enzimler, bağ dokusu hücreleri ve epitel hücreleridir.

Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı; Mitokondri, hücreler için enerji üreten bir organeldir. Mitokondri sürekli oksijen metabolize etmekte ve bundan dolayı yan ürün olarak ROT üretmektedir. Mitokondride solunum zinciri, ROT üretiminin güçlü bir kaynağıdır. Öncelikli olarak süperoksit radikali üretmekte ve

bunun sonucunda süperoksit dismutazın bir ürünü olan hidrojen peroksiti üretmektedir (Chance ve ark.,1979; Govindaraj ve ark.,2011). Mitokondriyal orjinli serbest radikallerin oksidatif saldırısı, ilk olarak mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarına neden olmaktadır (Çanakçı ve ark.,2009a).

Aktive olmuş makrofajlar ve nötrofillerin fagositik solunumsal patlaması; İnflamatuvar hücreler (makrofaj, nötrofiller) vücuda zarar veren yabancı maddeleri etkisiz hale getirirken çeşitli serbest radikaller meydana gelmektedir. Fagositik hücrelerin stimülasyonu, oksijen molekülünün hücresel tüketiminde artışa yol açmakta ve bu süreç solunum patlaması olarak adlandırılmaktadır. PMNL'nin bakteriyel antijenleri fagositozisi sırasında solunum patlamasıyla meydana gelen nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın katalizlemesi sonucu süperoksit radikali (O_2^-) oluşmaktadır (Varani ve ark.,1985). Çeşitli pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-8, IL-1, IL-6), büyüme faktörleri ve lipopolisakkaritler, nötrofillerin solunumsal patlamasını tetikleyici etkiye sahiptirler (Elbim ve ark.,1994). ROT, NADPH oksidaz aktivitesinin bir sonucu olarak oluşmaktadır ve fagositik vakuol içine süperoksit pompalamaktadır (Segal,2005). Süperoksit radikalleri, ya spontan olarak ya da süperoksit dismutaz (SOD) vasıtasıyla fagositik hücrelerin mikrobisidal aktivitelerine önemli katkıda bulunan hidrojen peroksiti oluşturmaktadır. Hidrojen peroksitten (H_2O_2), Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali (OH^\cdot) oluşmaktadır (Varani ve ark.,1985). Çeşitli uyarıcıların etkisiyle fagositler miyeloperoksidaz içeren granüllerini ekstrasellüler aralıktaki fagositik vakuol içine boşaltmaktadırlar. Miyeloperoksidaz, H_2O_2 varlığında klorür oksidasyonunu katalizleyerek hipokloröz asiti (HOCl) oluşturmaktadır (Reddy,2008) (Şekil 2.2). Bu bileşikler, biyolojik olarak önemli moleküllerle reaksiyona girerek mikroorganizmayı etkileyen toksik ajanlar meydana getirmektedirler (Segal,2005).

Enzimler; Normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda serbest radikaller ara ürünler olarak oluşmaktadır (Wilson ve Kornman,2003).



Şekil 2.2: PMNL aktivasyonu ile ROT üretimi (Chapple,1996)

Bağ dokusu hücreleri (osteoklastlar ve fibroblastlar); Fibroblastlar, sağlıklı dişeti ve periodontal ligamentte mevcuttur. Ca seviyelerindeki artışla birlikte plak bakterileri ve bileşenlerinin etkisiyle fibroblastlar, ROT'un üretiminde lokal bir artışa neden olmaktadır (Silver ve ark.,1988). Yapılan araştırmalarda ROT'un kemikteki osteoklastlar tarafından üretildiği ve kemik rezorpsiyonunda bir rol oynadığı gösterilmiştir (Silverton ve ark.,1995).

Epitel hücreleri (Bağlantı ve cep epiteli); Bağlantı ve cep epiteli, periodontal dokular içine invaze olan plak bakterileri ve ürünlerine karşı ilk defansı oluşturmaktadır. Çeşitli sitokinlerin üretilmesiyle immün ve inflamatuvar cevaplara aktif olarak katılan epitel hücrelerinin oksidatif strese olan direkt katkısı kanıtlanmıştır. Cep/oluk içinde epitel tarafından üretilen süperoksitin, lokal olarak ROT'un önemli bir kaynağı olduğu bildirilmiştir (Chamulitrat ve ark.,2004).

ROT, oksijenden türemiş serbest radikaller (süperoksit radikali, hidroksil radikali, nitrik oksit) ve oksijenden türetilen radikal olmayan (hidrojen peroksit ve hipokloröz asit) moleküllere verilen kolektif bir terimdir (Chapple, 1997; Waddington ve ark.,2000).

2.5.1 Süperoksit radikali (O_2^-)

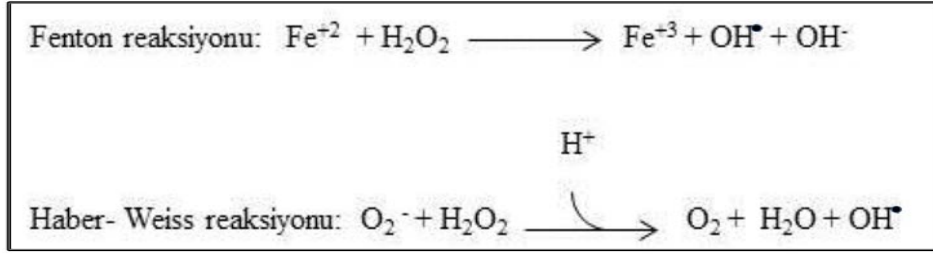
Hemen tüm aerobik hücrelerde O_2 'nin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali (O_2^-) oluşmaktadır. O_2^- kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır.

PMNL ve makrofajlar (daha az derecede eozinofiller, lenfositler ve fibroblastlar) bir antibakteriyel ajan olan süperoksit üreten hücrelere örnektir (Maly,1990). PMNL tarafından süperoksit, indirgenmiş NADPH oksidaz yoluna bağlı oluşmaktadır (Curnette ve Babior,1987). Süperoksit, hidroksil radikale bağlı zayıf reaktif bir radikal olmasına rağmen periodontal ilişkide biyolojik hedefin çoğuna saldırabilmektedir (Chapple, 1996).

Periodontal cep içindeki oksijen basıncı ve pH değerlerine bakılmış ve periodontal cebin ort. %1.8 oksijen basıncına ve ort. pH 6.92 sahip olduğu rapor edilmiştir (Eggert ve ark.,1991). PMN tarafından yeterli miktarda O_2^- üretimi için optimal oksijen basıncı (%1 min) ve pH (7-7.5) gerektiğinden periodontal cebin PMN tarafından süperoksit üretimi için uygun bir bölge olduğu gösterilmiştir (Waddington ve ark.,2000). Ayrıca mikrovasküler kan desteğinden dolayı periodontal dokular içinde oksijen basıncının PMN'lerin ROT üretimi için yeterli olduğu da rapor edilmiştir (Allen ve ark.,1997).

2.5.2 Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksit dismutasyon ile olmaktadır. İki süperoksit molekülü, süperoksit dismutasyon reaksiyonunda iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturmaktadırlar. Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde ROT kapsamına girmekte ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır. Fe^{+2} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, O_2^- varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmaktadır. Günümüzde hidroksil radikalinin ürün olarak açığa çıktığı bilinen Haber-Weiss reaksiyonu, hücrede meydana gelen ROT'ların pek çoğunun oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Çakatay ve Kayalı,2006).



Hidrojen peroksit zayıf bir ROT'dur (Gutteridge,1995). Hidrojen peroksitin konsantrasyonu 50 µm sınırını aşmadıkça sitotoksitesi sınırlıdır ve biyolojik önemi daha çok hücre-sinyal molekülü olarak olmaktadır (Halliwell ve ark.,2000). Hidrojen peroksit, inflamasyonun mevcut olduğu yerlerde ve bazı hücrelerde nükleer faktör kappa beta (NF-κB) aktivasyonunda ikinci bir haberci olarak rol oynamaktadır (Baeurele ve Baltimore,1998).

H₂O₂, NADPH oksidaz yol değişikliğinde fagositlerden ve süperoksitin dismutasyonu sonrasında ve periodontal bakteriler tarafından üretilmektedir (Chapple, 1996). Sadece zayıf bir oksidantken, hücre membranlarına doğru serbest olarak diffüze olma yeteneğine sahip olduğundan dolayı hasar oluşturmada yüksek potansiyele sahiptir (Halliwell ve Gutteridge,1990). H₂O₂ NF-κB üzerine etki ederek, IL-2,IL-6,IL-8, β-interferon ve TNF-α gibi periodontal hastalıkların patogenezisinde önemli birçok pro - inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır (Lieberman ve Baltimore,1990).

2.5.3 Hidroksil radikali (OH[•])

Çoğu biyolojik moleküllerle etkileşimde olan ve bilinen en iyi reaktif radikaldır. Yarılanma ömrü çok kısadır (Chapple,1996). OH[•], reaktif oksijen türlerinin en güçlüsüdür. OH[•], lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonunu stimüle etmektedir (Chapple,1996). Ayrıca alveoler kemikte kondroitin sülfat, proteoglikanlar, proteinler ve glikozaminoglikan zincirlerinin yıkımına neden olmaktadır (Chapple ve Matthews,2007).

Hidroksil radikali, hücre ve doku bileşenlerinin yıkımında ve hücre hasarında en güçlü tür olarak bilinmektedir (Varani ve ark.,1985). Spesifik olarak, hücresel hasar ve ekstrasellüler hedefleri etkileyebilmektedir. Hücresel hedefler; lipidler (lipid peroksidasyonu vasıtasıyla), karbonhidratlar, protein hasarı, DNA hasarı,

antiproteazların oksidasyonu, düşük moleküler ağırlıklı türlerdir. Ekstrasellüler hedefler; ekstrasellüler matriks bileşenleri (özellikle proteoglikan), yapısal proteinler ve kollajenlerdir (periodontal ligamentteki tip 1 kollajen) (Chapple ve Matthews,2007).

ROT'un (özellikle O_2^- ve H_2O_2) kemik matriksinin direk yıkımından ziyade osteoklastları aktive ettiği ve osteoklast formasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (Garrett ve ark.,1990; Hall ve ark.,1995). Üstelik, spongiöz kemik yüzeyinde ROT üreten osteoklastların, rezorbsiyonda daha direk bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Key ve ark.,1994). ROT'ların kemik rezorbsiyonunda böyle direk bir role sahip olması, periodontitis vakalarında alveolar kemik proteoglikanlarını yıkabilen hidrojen peroksit ve hidroksil radikali bulunmasıyla desteklenmiştir (Moseley ve ark.,1998). Böylece periodontal hastalıkta fagositik hücreler tarafından üretilen ROT, osteoklastları stimüle ederek kemik rezorbsiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca hidroksil radikali, alveoler kemikte kondroitin sülfat, proteoglikanlar, proteinler ve glikozaminoglikan zincirlerinin yıkımına da neden olmaktadır (Chapple,1996).

2.5.4 Singlet oksijen

Hidrojen peroksidin dismutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Singlet oksijen, yapısında eşleşmemiş bir elektron içermediğinden dolayı serbest bir radikal olmadığı halde ROT arasında yer almaktadır (Gutteridge,1995). Singlet oksijen molekülü stabil değildir ve oksidize diğer molekülleri daha duyarlı hale getirmektedir (Chapple,1996). Singlet oksijen, yüksek derecede reaktiftir ve doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerinden lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır (Krinsky,1992). Eozinofiller singlet oksijenin bir kaynağıdır (Kanofsky ve ark.,1988). Singlet oksijen, serbest kalan ısı ve singlet oksijenin enerjisini absorbe eden keratinoid pigmentler tarafından yok edilebilmektedir (Foote ve Denny,1968).

2.5.5 Nitrik oksit (NO⁻)

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjindən sentez edilmektedir. 3 formu vardır. Tip 1-beyin enzimi(bNOS), Tip 2-uyarılabılır enzim (iNOS)-makrofajlardan bulunan, Tip 3-endotelyal hücre enzimi (eNOS).

Hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldır. Nitrik oksit, fizyolojik bir serbest radikal olup vazodilatatör bir ajan olarak damar endotelinde, fagositlerde ve beyinde üretilmektedir (Gutteridge,1995). NO⁻ sentezinin insanda vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir role sahip olduğu bilinmektedir. NO⁻ vasküler endotelyal hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatatördür (Battino ve ark.,1999). İndüklenebilir NOS (iNOS), normal şartlar altında bulunmamaktadır. İnflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sitokinler veya endotoksinler tarafından indüklenmekte ve uzun dönemde bol miktarda üretilmektedir (Knowles ve Moncada,1994). iNOS, hepatositler, makrofajlar, nötrofiller, düz kas hücreleri, kondrositler gibi birçok hücre tipinde indüklenilmektedir. iNOS vasıtasıyla oluşturulan NO⁻, antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve bu nedenle nonspesifik konak savunma sisteminin önemli bir parçasıdır (Battino ve ark.,1999).

Son yıllarda yapılmış olan çalışmalarda periodontal hastalık sonucu oluşan doku yıkım patogenezisinde NO seviyesinin önemi vurgulanmış ve periodontal hastalık varlığında NO seviyesinin artmış olduğu gösterilmiştir (Batista ve ark.,2002).

2.5.6 Hipokloröz asit (HOCl)

Hipokloröz asit, güçlü bir antimikrobiyal ajandır ve aktive edilmiş nötrofiller tarafından vücutta şekillenen güçlü bir oksidandır (Gutteridge,1995). Fagosit sitoplazmasında heme-içeren enzim myeloperoksidaz, H₂O₂ ve klor iyonları HOCl'in oluşumunu katalize etmektedir (Battino ve ark.,1999). Süperoksit radikali veya hidrojen peroksitten daha toksiktir ve önemli enzimlerin inaktivasyonuna, hücre membran fonksiyonlarının bozulmasına ve bazı ekstrasellüler matriks bileşenlerinin adeziv özelliklerinde azalışa neden olmaktadır (Çanakçı ve ark.,2005). HOCl üretiminden sorumlu miyeloperoksidaz aktivitesinin, periodontal hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Cao ve Smith, 1989).

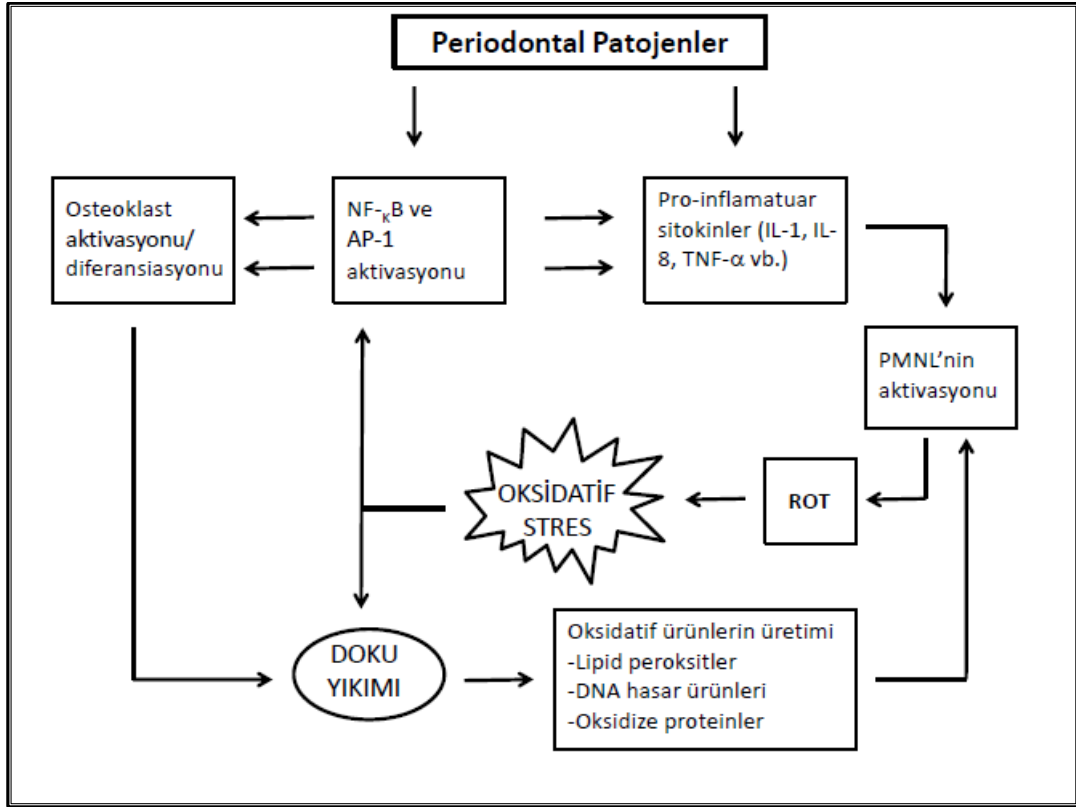


Hipokloröz asit 10-20 μ M den daha düşük konsantrasyonlarda bile, belirli protein fonksiyonlarının bozulması ve plazma membran tiyol (SH) gruplarının oksidasyonuna yol açma kapasitesindedir (Chapple,1996). Böyle bozulmalar, glukoz ve amino asit transfer sistemleri ve K⁺ iyon pompasının inaktivasyonuna neden olmaktadır (Chapple,1996). Hücre lizisi, çok yüksek hipokloröz asit konsantrasyonlarında oluşur ve hipokloröz asit α -1 anti-tripsini oksidize eder ve ayrıca nötrofil kollajenaz aktivasyonuna neden olmaktadır (Suomalainen ve ark.,1991).

2.6 Periodontal Doku Yıkımında Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü

Periodontal hastalık durumunda oksidatif stresin varlığı gösterilmiştir (AAP,1999;Takane ve ark.,2002; Waddington ve ark.,2000; Chapple,1997). Periodontal hastalıklarda, ROT mitokondriye direkt giren oksijenin solunum zinciri içinden geçişinde elektronların sızması yüzünden rastlantısal olarak veya fagositler tarafından oksijen radikallerin üretimi vasıtasıyla fonksiyonel olarak artmaktadır (Fridovich,1989; Imlay,1991). ROT, doku yaralanmasında direkt veya indirekt bir role sahip olmasına rağmen bu rolü sıklıkla indirekt olarak ortaya çıkmaktadır (Chapple ve Matthews,2007).

ROT'lar, normal hücrel metabolizmanın tamamlayıcı reaksiyon ürünüdür, fakat inflamasyonlu alanlarda solunum patlamasına maruz kalan hücrelerde aktiftir. Bu reaktif moleküller, bakterileri yaralayabilmekte; kollajen, hyaluronan ve proteoglikanlar gibi makromolekülleri bozabilmekte; poliansatüre yağ asitlerinin yıkımını artırmakta ve yapısal membranların yaralanmasına neden olabilmektedir. Yıkımlardan sonra oluşan lipid peroksit proteinler gibi oksidatif hasar ürünleri, nötrofiller üzerine etki ederek kemotaktik etkiyi artırmakta ve ROT etkenli doku hasarına neden olabilmektedirler (Chapple ve Matthews,2007). Ayrıca ROT'lar, antiproteazların etkisini inhibe etmekte ve prostoglandin sentezi için kemotaktik bir faktörün plazmadan üretilmesini stimüle edebilmektedir. Periodontal doku yıkımında ROT'lar daha yaygın olarak enzimatik yıkımlı alanlarda rol oynamaktadırlar (Wilson ve Kornman,2003). Periodontal patojenlerin varlığında oksidatif strese bağlı gelişen doku yıkımı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Periodontal doku yaralanmasında oksidatif stresin rolü (Chapple ve Matthews,2007)

ROT çeşitli farklı mekanizmalar tarafından biyolojik makromoleküller üzerinde değişiklikler oluşturarak, hücre hasarına neden olmaktadır (Chapple,1996).

2.6.1 Lipid peroksidasyonu

Lipidler ROT'lara karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Poliansatüre yağ asitleri, membranlar veya lipoproteinler ROT'la etkileştiği zaman lipid peroksidasyon (LPO) süreci başlamaktadır. LPO zincir reaksiyonu sonucunda yağ asitleri lipid peroksit ürünlerine çevrilmiştir (Little ve Gladen,1999). Kontrolsüz oluşan lipid peroksit ürünleri hücre bütünlüğüne zarar veren oksidatif strese neden olmaktadır (Little ve Gladen,1999). LPO'nun hücre membran fonksiyonlarında ve yapısal bütünlüğünde çok büyük değişimlere neden olduğu ve periodontitiste LPO seviyelerinde artış olduğu birçok çalışmada gösterilmektedir (Panjamurthy ve ark.,2005). Periodontitis kaynaklı aterosklerotik hastalıklı ratlarda yüksek lipid peroksidasyon seviyeleri tespit edilmiştir. Periodontitis sonucu ortaya çıkan lipid peroksitlerin, inflamasyon alanından kana geçerek aterosklerotik hastalığın başlangıç fazına neden olabileceği bildirilmiştir (Ekuni ve ark.,2009).

Lipid peroksidasyonun en yaygın kullanılan markırları tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), melandialdehit (MDA) ve isoprostandır (Del Rio ve ark.,2005). Kronik periodontitisli bireylerde daha çok TBARS ve MDA seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kronik periodontitisli bireylerde lipid peroksidasyon seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve klinik olarak başarılı faz-1 tedaviden sonra tükürük ve DOS'da MDA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Del Rio ve ark.,2005). Tsai ve ark.(2005), DOS MDA seviyelerinin tükürük seviyelerinden daha yüksek olduğunu ve periodonsiyum içinde ROT aktivitesini değerlendirmek için tükürük kullanımının uygunluğu açısından çelişkilerin arttığını belirtmişlerdir.

2.6.2 DNA hasarı

Organizmada, radikaller nedeniyle hasara uğramış DNA'lar mevcuttur. Hidroksil radikali bazlara afinitesi nedeniyle, DNA bazlarının çapraz bağlanması, proteinlerde uygunsuz eşleşme ve sarmal kopmalara yol açmakta ve modifiye DNA bazları ortaya çıkmaktadır. DNA'daki bu değişiklikler DNA replikasyonunu etkilemektedir (Burçak ve Andican,2004).

İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (Halliwell ve Gutteridge,1990). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük seviyelerde hasar sağlıklı bireylerde de saptanmıştır (Cooke ve ark.,2003). ROT oluşumunda artma, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır (Cooke ve ark.,2003; Evans ve Cooke,2004). ROT, DNA'da farklı mekanizmalar ile; baz ve şekerde bozulmalara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelere, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım modifikasyonlara neden olmaktadır (Yokuş ve Çakır,2002). Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikorları oluşmaktadır (Burçak ve Andican,2004).

DNA'da oksidatif hasarın oluşumunda Fenton kimyası hipotezine göre, OH^\cdot radikalleri DNA'ya saldırarak hasar oluşturmaktadır. O_2^- ve H_2O_2 , doğrudan DNA'da hasar yapmamaktadır. OH^\cdot radikalinin DNA üzerine etkili olabilmesi için DNA'da

veya çok yakınında oluşması gerekmektedir. Reaktivitesi çok yüksek olan OH⁻ radikalinin hücre içinde diffüze olarak nükleusa geçme olasılıkları azdır. Olası mekanizma membranı kolayca geçebilen H₂O₂'in nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikallerini oluşturmasıdır. DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli kationları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe^{+2/+3} ve Cu^{+1/+2} iyonları negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedir. Redoks aktif transisyon metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H₂O₂'in hedefi haline getirmektedir. DNA'ya bağlı metal iyonları ile H₂O₂'in DNA üzerinde reaksiyonlaşmasından oluşan OH⁻ radikalleri, OH⁻ radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Ayrıca, OH⁻ radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir (Burçak ve Andican,2004). Ayrıca lipidlerin oksidasyona uğraması sonucu oluşan lipid radikalleri, oksidatif DNA hasarına neden olmakta ve OH⁻ radikalinden daha etkin olarak hasar oluşturabilmektedir (Burçak ve Andican,2004).

DNA'da oksidatif hasar neticesi oluşan modifiye bazlar, mutajenik özelliklerinden dolayı hücreyi tehdit eden bir potansiyele sahiptir. Vücut, kendini bu oksidatif hasarın etkilerini azaltarak veya oluşmuş lezyonları tamir ederek korumaktadır. Çeşitli sebeplerle vücudun maruz kaldığı ROT, antioksidanlar ve antioksidan enzimler ile nötralize edilmektedir. Oksidatif DNA hasarına karşı ikinci bir savunma yolu, DNA onarım mekanizmasıdır. Hasara uğramış biyomoleküller onarılmakta ya da yerlerine yenileri konulmaktadır. Onarım DNA'da kodlanan genetik bilginin doğruluğunun sürdürülmesi için özellikle önemlidir. DNA onarım mekanizmasına rağmen, insan dokularında oksidatif olarak modifiye olmuş DNA'lar bulunması gerçekte serbest radikal hasarının tam olarak engellenemediğini göstermektedir (Yokuş ve Çakır,2002).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Cu⁺² iyonları DNA'da guanin ve sitozinden zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğundan oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz guanindir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-hidroksi deoksiguanozindir

(8-OHdG). 8-OHdG oksidatif DNA baz hasarının bir biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir (Burçak ve Andican,2004).

ROT, periodontal doku hücrelerinde aşırı DNA yaralanmasına neden olmaktadır (Chapple,1996). Yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerin tükürüklerinde kontrollere göre 8-OHdG seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Takane ve ark.,2005). 8-OHdG ile periodontopatojen bakteriler arasındaki korelasyonun yüksek olduğunu ve periodontal durumu doğru bir şekilde değerlendirmek ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 8-OHdG'nin kullanışlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir (Sawamoto ve ark.,2005). Periodontal hastalıklarda DNA oksidasyonunun doğası ve boyutunun açıklanmasında ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Chapple ve Matthews,2007).

2.6.3 Protein hasarı

ROT'lar, tip 1 kollajen üzerinde çeşitli etkiye sahiptir (Mukhopadhyay ve Chatterjee,1994; Waddington ve ark.,2000). Kollajenin yapısındaki yüksek prolin/hidroksiprolin bileşenleri ROT tarafından hasara özellikle hassastır. Süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri, prolin ve hidroksiprolindeki hidroksiprolin içeren peptidleri serbest bırakarak kollajeni ayırmaktadır (Monboisse ve Borel,1992).

Hyaluronan periodontal dokular gibi çoğu dokularda bulunan ekstrasellüler matriks bileşenlerinden non-sülfat glikozaminoglikandır. Sülfat glikozaminoglikanların, non-sülfat glikozaminoglikan olan hyaluronana göre ROT yıkımına daha dirençli olduğu bildirilmiştir (Moseley ve ark.,1997). Hyaluronan, inflamasyon, granülasyon ve re-epitelizasyon gibi yara iyileşmesi sürecinin her bir safhasında anahtar bir rol oynamaktadır (Chen ve Abatangelo,1999). Hyaluronanın inflame gingival dokularda tamamıyla yıkıldığı bildirilmiştir (Chapple ve Matthews,2007). ROT kollajen, proteoglikan ve hyaluronan gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yıkımına neden olmaktadır (Waddington ve ark.,2000). ROT'un gingival hyaluronik asit ve proteoglikanları depolimerize ettiği gösterilmiştir (Bartold ve ark.,1984). ROT'un neden olduğu protein modifikasyonları protein yapısının değişmesine ve irreversibl protein modifikasyonları çeşitli proteinlerin inaktivasyonuna yol açmakta ve hücrede kalıcı zararlı etkilere neden olabilmektedir. Karbonilasyon, proteinlerin irreversibl non-

enzimatik modifikasyonlarından biridir (Dalle-Donne ve ark.,2006). Protein karbonilasyonu (PC), proteinlerin oksidatif yaralanmasında en yaygın kullanılan markırdır. Baltacıoğlu ve ark.(2008), kontrollerle karşılaştırıldığında kronik periodontitisli bireylerde serum ve dişeti oluğu sıvısı PC seviyelerinin daha yüksek olduğu ve bu değerlerin periodontal dokulardaki oksidatif yaralanmanın bir işareti olabileceğini rapor etmişlerdir. Periodontal hastalık durumunda DOS'da kollajen metabolitlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, kollajenin konak ve bakteriyel kollajenazlar tarafından proteolizisi sonucunda PC seviyelerinin arttığı ve PC ürünlerinin seviyelerindeki artışa oksidatif stresin direkt veya indirekt katkı sağladığı bildirilmiştir (Petersen ve ark.,2004).

2.6.4 Pro-inflamatuar sitokinlerin stimülasyonu ve nüklear faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu

Periodontal hastalık durumunda, periodontal dokular içinde normal yerleşik hücreler ve inflamatuvar hücreler (nötrofiller dahil) tarafından üretilen çeşitli sitokinler ve kemokinlerin seviyeleri artmaktadır. Çeşitli pro-inflamatuar sitokinler (TNF- α , granulosit-makrofaj kolonisini sitümüle eden faktör, IL-8, IL-1,IL-6), büyüme faktörleri ve lipopolisakkaritler nötrofilin oksidatif mekanizmasını tetikleyici etkilere sahiptirler (Khwaja ve ark.,1992; Elbim ve ark.,1994). TNF- α 'nın nötrofiller tarafından ROT üretimi için en önemli sitokin olduğu belirtilmiştir (Gustafsson ve ark.,1997). Sitokinlerin, nötrofillerin solunum patlama aktivitesini ayarladığı ve dokular içinde oksidatif stresin belirlenmesinde lokal bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Chapple ve Matthews,2007).

Redoks sensitif transkripsiyon faktörleri (nüklear faktör- κ B ve aktivatör protein-1) periodontal hastalıkların patogenezisinde potansiyel öneme sahiptir. Bu faktörler, bakteriyel endotoksinler (Vincenti ve ark.,1992), viral proteinler, sitokinler (IL-2,IL-6, IL-8, β -interferon ve TNF- α) (Osborn ve ark.,1989;Lieberman ve Baltimore,1990), büyüme faktörleri, radyasyon, iskemi ve oksidatif stres gibi çeşitli stimülasyonlarla aktive edilmektedir (Makarov,2000). Arabacı ve ark.(2010), sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kronik periodontitisli bireylerde NF- κ B'nin yüksek aktivitede olduğunu ve klinik ölçümlerle de önemli derecede uyumluluk gösterdiğini bildirmiştir. IL-1 ve TNF- α vasıtasıyla NF- κ B miktarındaki artışın PMNL'lerin oksidatif ürünlerinde

artıya yol açarak daha fazla periodontal inflamasyona ve sonrasında doku yıkımına neden olduğu ileri sürülmüştür (Chapple,1996). İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda osteoklastların ve osteoklastik aktivitenin indüksiyonunda NF- κ B sinyal yolunun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Jimi ve ark.,2004).

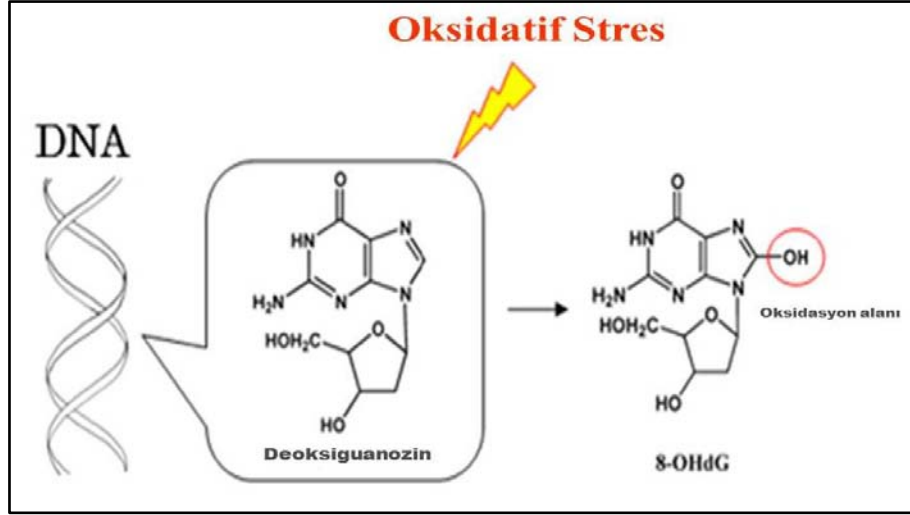
Gingival oluk içinde düşük redoks potansiyeli, gerek subgingival anaerobların yaşaması ve büyümesi için (Ower ve ark.,1995), gerekse de hücreler ve dokular için oksidatif strese karşı koruyucudur. Oksidatif stresten doku ve konak hücrelerini korumak için sağlanacak olan düşük bir redoks durumunun devamlılığı anaerobların yaşaması ve büyümesini de artırıcı etkiye neden olacaktır. Bu durumun periodontitis için gelecek terapötik stratejilerin gelişmesinde bir uyumsuzlığa neden olacağı ileri sürülmüştür (Chapple ve Matthews,2007).

2.6.5 Önemli enzimlerin oksidasyonu

Artmış myeloperoksidaz seviyesi bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunmakta ancak diğer taraftan periodontal dokular için zararlı olabilecek hipokloröz asit formasyonunda artıya yol açmaktadır. Hipokloröz asit, α 1 -antiproteazın aktivasyonunun inhibisyonuna neden olduğundan dolayı elastazı aktive ederek bağ doku yıkımına yol açmaktadır (Yamalık ve ark.,2000).

2.7 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)

8-OHdG, ROT'un DNA'da yaptığı yaklaşık 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. İlk defa, Kasai ve Nishimura(1984) tarafından oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak tespit edilmiştir. Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bileşiktir. Bu sebeple de ROT'un başlıca hedefidir (Kasai ve Nishimura,1984). Singlet oksijen, fotodinamik hareketler veya hidroksil radikalleri, 8-OHdG formasyonundan sorumludur (Takane ve ark.,2002). Biyolojik sistemlerde en güçlü reaktif oksijen türü olan OH'in, guanin molekülünün 8. pozisyonuna eklenmesiyle oluşmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: 8-OHdG molekülü

ROT, periodontal doku hücrelerinde aşırı DNA yaralanmasına neden olmaktadır (Chapple,1996). Bu yaralanmanın sonrasında gözlenen DNA onarımı ile birlikte hasarın sonucunda vücut sıvılarında bulunan en belirleyici belirteç, bir oksidize nükleosit olan 8-OHdG'dir (Çanakçı ve ark.,2009b). Bu sebeple ROT ilişkili DNA yaralanmasının indikatörü olarak sıklıkla 8-OHdG kullanılmaktadır (Chapple,1996;Yokuş ve Çakır,2002;Çanakçı ve ark.,2009b).

Kanser, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kronik inflamatuvar durumlar gibi bir çok hastalıkta 8-OHdG seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (Takane ve ark.,2002). Periodontitis varlığında tükürük 8-OHdG seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Takane ve ark.,2005). Bununla beraber tükürükte yüksek 8-OHdG seviyeleri ve düşük antioksidan aktivitesinin periodontal inflamasyonda artmış oksijen radikal aktivitesini yansıttığını ileri sürmüşlerdir (Çanakçı ve ark.,2009b).

DNA ile ROT reaksiyonu sonucu oluşan belirteçler ile ilişkili periodontitis çalışmaları son dönemde önem kazanmıştır. DNA'nın oksidatif yaralanmasını değerlendiren çalışmaların çoğu, ELISA yöntemiyle tükürük ve kanda 8-OHdG'nin belirlenmesi ile yapılmıştır. Kronik periodontitisli bireylerde 8-OHdG seviyelerinin yüksek olduğu ve seviyelerinin başarılı periodontal tedaviden sonra azaldığı bildirilmiştir (Takane ve ark.,2002;Çanakçı ve ark.,2009b). Ayrıca 8-OHdG seviyelerinin, P.gingivalis varlığı ve oranı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür

(Sawamoto ve ark.,2005). Periodontitisle ilişkili 8-OHdG seviyelerinin bakıldığı çalışmalarda, analizlerin daha çok tükürük ve kanda yapıldığı, dişeti oluğu sıvısında ise mevcut sadece bir çalışma olduğu görülmüştür (Takane ve ark.,2005). Takane ve ark.nın çalışmasında sadece periodontal olarak ümitsiz prognozlu dişlerle ilişkili bazı alanlarda 8-OHdG seviyeleri DOS'da belirlenebilmiştir (Takane ve ark.,2005). Kronik periodontitisli bireylerde rutin olarak kliniklerde uygulanan periodontal tedavilerin dişeti oluğu sıvısında, oksidatif DNA hasar ürünü olan 8-OHdG seviyelerini ne oranda etkilediği ise henüz araştırılmış bir nokta değildir.

2.8 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Ağız, dış çevreden iç sistemleri ayıran eşsiz bir yumuşak/sert doku bariyerine sahiptir (Chapple,1996). Bu bariyer, birleşim epitelidir ve internal defans sistem ürünlerinin (lökositler, kompleman, antikorlar, pro-inflamatuar sitokinler gibi) dışarıya doğru geçişine, kan damarları ve yapışık bağ dokusu içine eksternal ürünlerin (bakteriyel) geçişine izin vermektedir. Sağlıklı dişetinde DOS, serumun tüm komponentlerini ve ayrıca PMNL hücrelerini içeren serum kaynaklı bir sıvıdır, fakat hastalıkta konak-parazit etkileşimlerinin çoğu ürünleri bu sıvıya geçerek eksuda halini almaktadır (Chapple,2007).

DOS, farklı hastalık tiplerindeki salınımı ve içerdiği bileşenlerle son yıllarda periodontal hastalık gelişimi ile ilgili önemli bilgiler veren bir sıvı olup aynı zamanda konak savunma mekanizmasının önemli bir basamağını da oluşturmaktadır. DOS, esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluşuna seyrederken, enflamatuar değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriğinin ve özellikle enzimatik içeriğinin saptanması periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde, bölgedeki inflammatuar değişimleri saptamada en geçerli ve güvenilir kaynaktır (Akpınar ve ark.,2002). DOS, kompleks bakteriyel-konak etkileşimlerinin çalışıldığı durumlarda ideal bir ortam sağlamaktadır (Chapple,1996).

DOS'da mevcut biyokimyasal faktörlerin belirlenmesi, sağlık ve hastalıkta periodonsiyumun biyolojik durumunun değerlendirilmesinde prognostik ve tanısal biyolojik belirteçleri sağlamaktadır. Bağ doku metabolitleri, alveolar kemiğin

rezorbsiyonu ve yeniden yapılanmasıyla ilişkili birçok klinik durumlarla ilişkili olan biyomarkırlar DOS içerisinde tanımlanmıştır (Waddington ve ark.,2000).

Dişeti veya periyodonsiyumdaki enflamasyon arttıkça DOS transüdüdan eksüdaya dönüşür ve sağlıkta tespit edilmeyen biyokimyasal bazı belirleyiciler ortaya çıkar. DOS'un en önemli özellikleri invaziv olmayan bir şekilde elde edilmesi, örneklenen diş bölgesine özgü hücresel ve biyokimyasal parametreler içermesi ve bu bölgede hastalık veya sağlıkla ilişkili konak cevabını yansıtmadır (Lamster ve Ahlo,2007). DOS tüm bu özellikleri nedeniyle ROT aracılı periodontal yıkımın ve bu yıkıma bağlı konak cevabının incelenmesi için ideal bir ortamdır.

2.9 Tükürük

Ağız içerisindeki tükürük, major ve minör tükürük bezlerinin sekresyonları, plak, dökülmüş hücreler, bakteri, yiyecek artıkları ve DOS'dan oluşan hafif bulanık, mukozal bir sıvıdır. İnsanda günde ortalama olarak 1–1,5 lt tükürük salgılanır.

Tükürük konuşmada, yiyeceklerin sindiriminde ve oral dokuların bütünlüğünde önemli bir rol oynamaktadır. Tükürük plak, dıştaşı oluşumuna ve bazı mikroorganizmaların prolifer olmasına engel olarak periodontal hastalığın oluşmasında veya periodontal sağlığın korunmasında önemli rol oynamaktadır (Ataoğlu ve Gürsel,1999).

Tükürüğün %99,5'u su, %0,5'i organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Organik kısmın en önemli bölümünü glikoproteinlerden oluşan proteinler, bazı gama globülinler, serum albümin ve enzimler daha az oranda glikoz, üre, kreatin oluşturmaktadır. İnorganik kısmını, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum, çözülmüş karbondioksit, oksijen ve nitrojen oluşturmaktadır (Caranza ve ark.,2007).

Tükürük kolayca elde edilebilmekte ve lokal olarak mikrobiyal ve konak cevap mediyatörlerini içerdiğinden dolayı periodontitis hastalarında hasta-spesifik teşhis testleri için kullanılmaktadır (Kaufman ve Lamster,2000). Oral ve sistemik hastalıkların tanısında ucuz ve toplanması kolay olan bir materyaldir. Herhangi bir girişimsel işlem yapmaksızın basit, doğal yolla toplanabilmesi nedeniyle, tükürüğün periodontitisle ilgili çalışmalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Özmeriç,2004).

Bu tezin amacı periodontal sağlık durumunda ve hastalıkta DOS ve tükürükte oksidatif DNA doku yıkım ürünü olan 8-OHdG seviyelerinin belirlenmesi ve uygulanan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavinin klinik parametreler, DOS ve tükürük 8-OHdG üzerine etkinliğinin incelenmesidir.

3. MATERYAL METOT

Araştırmamıza 2010-2011 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran toplam 48 birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma başlangıcında gerekli etik kurul onayı Samsun Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı (Toplantı tarihi 28.10.2009, Etik Kurul Karar No: 2009/21). Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırma ile ilgili detaylı bilgiler ve yapılacak işlemler anlatıldıktan sonra çalışmaya gönüllü olarak katılmaya kabul edenlere aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1 Çalışmaya dahil edilen bireylerde aranılan kriterler

- 1) Son 6 ay içinde herhangi bir ilaç kullanmamış olması
- 2) Mevcut periodontal durumlarının etkilenmemesi için son 6 ay içerisinde hiçbir periodontal tedavi görmemiş olması
- 3) Sigara alışkanlığının bulunmaması
- 4) Herhangi bir sistemik hastalığının olmaması

3.2 Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1) Sigara kullanımı
- 2) 18 yaş altı
- 3) Sistemik bir hastalığa sahip olmak
- 4) Gebe ve emziren kadınlar
- 5) Çalışma öncesi periodontal tedavi görmüş olmak
- 6) Son 6 aydır antibiyotik, anti-inflamatuar veya herhangi bir ilaç kullanmak
- 7) Ağız gargarası kullanan bireyler
- 8) Alkol veya anti-oksidan vitamin tüketen bireyler
- 9) Gönüllü olur onayı vermeyenler

10) Başlangıçta çalışmaya katılan fakat çalışmanın herhangi bir zamanında kriter dışına çıkan, çalışma dışı kalmak isteyen ve tedavi takibi yapılamayan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Çalışma Grupları

Çalışma grupları, periodontal ve sistemik yönden sağlıklı, yaşları 18-30 (24,92 ±3,50) arasında değişen 24 birey kontrol grubunu (S) oluşturacak ve klinik ve radyolojik incelemeler sonucunda kronik periodontitis tanısı konan ve yaşları 30-55 (42,46 ±6,70) arasında değişen 24 birey ise deney grubunu (KP) oluşturacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Hem deney grubunda hem de kontrol grubunda kadın/erkek oranı 1'dir.

3.4 Klinik parametreler

Her bir bireyin periodontal durumunu saptamak amacıyla klinik olarak plak indeksi (Pİ) (Silness ve Loe.,1964), gingival indeks (Gİ) (Loe ve Silness,1963), sondalamada kanama (SK) (Ainamo ve Bay,1975), cep derinliği (CD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) ile radyografik değerlendirmeleri yapıldı. Aynı araştırmacı tarafından kontrol grubunda geldikleri ilk seans, deney grubunda çalışma başlangıcında ve periodontal tedaviyi takip eden 10.gün, 1.ay ve 3.ayda Gİ, Pİ, SK ölçümleri, 1.ay ve 3.ayda CD ve KAK ölçümleri alındı. Klinik parametreler dişlerin 6 yüzeyinden alındı. Gİ, Pİ, SK ölçümleri periodontal sonda¹ ile kaydedildi. CD ve KAK değerleri ise Florida Probe version FP32/7.2.2² kullanılarak ölçüldü. Pİ, Gİ, KAK ve CD ortalamaları için önce her bir dişin altı yüzeyinden elde edilen değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak da bireyin Pİ, Gİ, KAK ve CD ortalaması elde edildi. Klinik indeks skorları aşağıda belirtildiği şekilde değerlendirildi.

a) Plak indeksi

0= Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1= Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sonda yardımı ile görülebilen plak var.

¹Williams DE Offset Hu-Friedy, PWD6, Leimen, Almanya

²Florida Probe Corporation, Gainesville,USA

2=Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti var.

3=Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti var.

b) Gingival indeks

0=Sağlıklı dişeti.

1=Hafif iltihap, hafif renk değişikliği ve hafif ödem mevcut ancak sondalamada kanama yok.

2=Orta derecede iltihap, hiperemi, ödem ve sondalamada kanama mevcut.

3=Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık, ödem ve sondalamada kanama mevcut.

c) Sondalamada Kanama

Periodontal sonda yardımı ile sulkus içinde kuvvet uygulamadan hafifçe gezildikten 5 saniye sonra incelenen bölge kanama var (+) ya da kanama yok (-) şeklinde değerlendirildi. Önce her bir dişin pozitif skor alanlarının yüzdesi, daha sonra tüm pozitif skor alanlarının tüm dişeti yüzeyine yüzdesel (%) oranı bulundu.

d) Cep Derinliği

Marjinal dişeti kenarından sondalanabilen cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak ölçülerek bulundu.

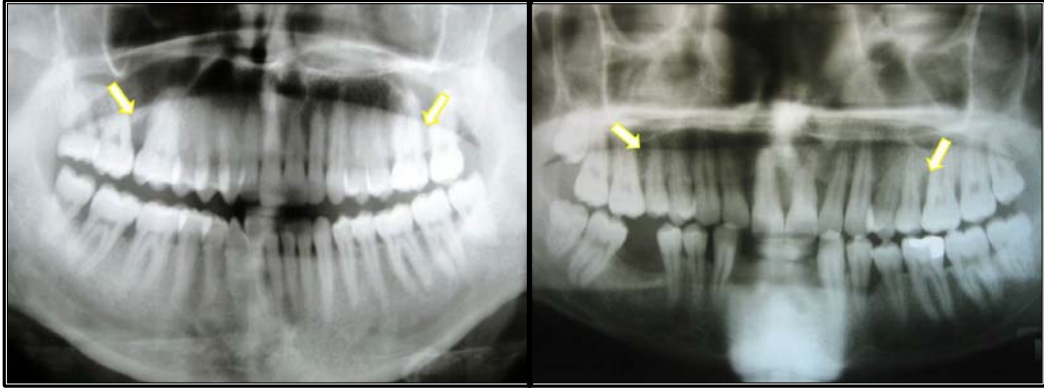
e) Klinik ataşman kaybı

Mine-sement sınırından sondalanabilir cep tabanına kadar olan mesafe milimetrik olarak ölçülerek bulundu.

3.5 Teşhis

Kronik periodontitis teşhisi, dental anamnez ve muayene sonrasında, cep derinliği (CD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) ölçümleri ve radyografik değerlendirmeye yapıldı. Klinik olarak bir veya daha fazla alanda 5mm veya daha fazla klinik ataşman kaybı ve sondalanabilen cebi bulunan, radyografik olarak kemik kaybı

ve sondalamada kanama olan bireylere kronik periodontitis teşhisi konuldu. Kronik periodontitis teşhisi konulan hastalar arasında ağız içi muayenede ve radyografik incelemeler sonucunda; i) bir bölgesinde $CD \geq 5mm$, $KAK \geq 5mm$, %30 ve üzeri kemik kaybı, dişeti inflamasyonu olan hastalıklı (KPH) ve ii) simetrik bölgesinde 3mm'den az cep derinliğine sahip, kemik kaybı ve dişeti inflamasyonu olmayan sağlıklı (KPS) olarak iki farklı bölgesi mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1). DOS örnekleri, bu kriterleri sağlayan hastalarda cep derinliği artışı olan hastalıklı dişin en derin bölgesinden ve simetrik sağlıklı dişten elde edildi.



Şekil 3.1. Kronik periodontitis teşhisi konulan sağlıklı ve hastalıklı iki farklı bölgesi bulunan 2 hastamıza ait radyografik görüntü

Periodontal açıdan klinik olarak sağlıklı teşhisi; ağız içerisinde mevcut dişlerinde $CD \leq 3mm$ olan, $KAK \leq 3mm$ olan, dişetlerinde kızarıklık ve sondalamada kanaması olmayan ve radyografik olarak kemik kaybı olmayan bireylere konuldu. DOS örnekleri bu kriterleri sağlayan tek bir dişten elde edildi.

İlk seansta muayene ve yapılan klinik ölçümlerden sonra hastalar periodontal hastalıkları ve yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi.

3.6 Tedavi

Kronik periodontitis tanısı konulan bireylere oral hijyen eğitimi, diştaşı temizliği, küretaj ve kök yüzeyi düzleştirilmesinden oluşan cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavileri yapıldı ve belirli aralıklarla bu işleme devam edildi. Tüm periodontal tedaviler ve indeks ölçümleri aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylere ise detaylı oral hijyen eğitimi verildi.

3.7 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

DOS örnekleri toplanırken standardizasyon sağlanması açısından kriterlerimiz göz önüne alınarak molar dişler tercih edildi. DOS örnekleri; i) kronik periodontitis teşhisi konulan hastaların $CD \geq 5\text{mm}$, $KAK \geq 5\text{mm}$, %30 ve üzeri kemik kaybı, dişeti inflamasyonu mevcut olan dişinin en derin bölgesinden (KPH grubu), ii) aynı çenede simetrik tarafta 3mm'den az cep derinliğine sahip, kemik kaybı ve dişeti inflamasyonu olmayan dişinden (KPS grubu) ve iii) kontrol grubunda ise tek bir bölgeden (S grubu), tüm klinik ölçümler yapılmadan önce elde edildi (Şekil 3.2). Örnekleme öncesinde, DOS hacmine etki edebilecek olan diş yüzeyindeki plak ve yumuşak eklentiler dişetine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde bölgeden uzaklaştırıldı. DOS alımı için bölge pamuk rulolarla ve hava-su spreyi ile bölge tükürükten izole edildi. DOS'un toplanmasında, boyutları ve emiciliği standart olup Periotron 8000³ cihazlarında kullanılmak üzere üretilmiş 2x14 mm ebatlarındaki kağıt şeritlerden⁴ yararlandı. Kağıt şeritler dişeti cebi/sulkus derinliğinden bağımsız olarak her olguda 1mm derinlikte olacak şekilde cep içerisine yerleştirildi ve 30sn süreyle DOS alındı (Rudin ve ark.,1970). Kanla kontamine olan kağıt konular çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen DOS örneklerinin hacmi, önceden kalibre edilmiş olan Periotron 8000 cihazı ile ölçülerek kaydedildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. KP'li bireylerin hastalıklı ve sağlıklı bölgelerinden DOS örneklerinin alınması

³ Oraflow, Plainview, NY, A.B.D.

⁴ Periopaper Oraflow Inc., NY, A.B.D.



Şekil 3.3. Periotron 8000 cihazı ve PBS bulunan ependorf tüp içerisindeki DOS örneği

Cihazın çalışma ortamında konumlandırılarak buharlaşma riskinin en aza indirilmesi sağlandı. Her hacim tayininden sonra cihazın kutupları, oluşabilecek sıvı kontaminasyonunu önlemek amacıyla kuru bir gazlı bez ile silindi. Hasta grubunda (KP) hastalıklı bölgelerden (KPH) periodontal tedavileri takip eden 10.gün, 1.ay ve 3.ayda DOS alımı tekrarlandı. Alınan DOS örnekleri, içerisinde 125µl PBS (Phosphate Buffered Saline-0.1% Tween 20, pH 7.4) bulunan ependorf tüplerine yerleştirildi ve analiz edilene kadar -80°C de saklandı. Bu işlemler her hasta için 10-12 saat açlığın ardından sabah 09.00-10.00 saatleri arasında yapıldı.

3.8 Tükürük Örneklerinin Toplanması

Her bir hastadan DOS örneklerinin alınmasını takiben tükürük örnekleri elde edildi. 10-12 saat açlığın ardından sabah 09.00-10.00 saatleri arasında hastalardan diş macunu içerisindeki herhangi bir maddenin 8-OHdG molekülüyle etkileşiminin önüne geçilmesi için sabah dişlerini macunsuz olarak fırçaladıktan sonra kliniğe gelmeleri istendi. Tükürük örnekleri stimüle edilmeden toplandı. Bu amaçla, hastalar rahat bir ortamda dik oturtulup ağızları öncelikle distile su ile çalkalatılarak tükürtüldü. 5 dakika beklemeden sonra falcon tüpü hastalara verilerek direkt tüp içerisine ağızlarında biriken tükürüğü 5 dakika boyunca tükürmeleri istendi (Çağlayan ve Yılmaz, 2008). Falcon tüpünden pipet yardımıyla tükürük örneği 1,5ml'lik ependorf tüplerine aktarıldı. Tüplerin kapağı derhal kapatılarak hücresel elemanları ve plağı uzaklaştırmak için 10000 x g de 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerin tabanında oluşan çökeltiyeye dokunulmadan yüzeydeki sıvı (süpernatant) pipetlenerek farklı bir ependorf tüpüne aktarıldı ve analiz edilene kadar -80°C de saklandı. Hasta grubunda bu işlemler periodontal tedavileri takip eden 10.gün, 1.ay ve 3.ayda tekrarlandı.

Tüm örnekler ELISA testi ile 8-OHdG miktarı tespiti için muamele edilene kadar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ve -80°C de saklandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Eppendorf tüplerinde toplanan DOS ve tükürük örnekleri

3.9 DOS ve Tükürük Örneklerinin 8-OHdG Düzeylerinin Saptanması

Dişeti oluğu sıvısı ve tükürük örnekleri $10000 \times g$ de 10 dakika santrifuj edildi ve elde edilen süpernatantlar çalışma için ayrılarak örnekler vorteks yardımıyla karıştırıldı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında 8-hidroksideoksiguanozin düzeyleri yarışmalı EIA (Enzim Immün Assay) metodu ile ticari kit⁵ kullanılarak belirlendi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 8-OHdG düzeylerinin ölçümü için kullanılan EIA kit

⁵ 8-hidroksideoksiguanozin EIA Kit, 589320, Cayman, Ann Arbor, MI

Çalışma çözeltilerinin hazırlanması;

EIA buffer (tampon çözelti): 90 ml ultra-pure distile su ile dilüe edilerek hazırlandı.

Wash Buffer: 1,25 ml lik konsantre wash solüsyonu 500 ml ultra-pure su ile dilüe edilerek 250 µl Tween -20 eklendi.

8-OHdG AChE tracer: 6 ml EIA buffer ve 60 µl Tracer boyası eklenerek hazırlandı.

8-OHdG Monoklonal Antikor: 6 ml EIA buffer ve 60 µl Antikor boya eklenerek hazırlandı.

Ellman reaktifi: 20 ml ultra-pure su ile dilüe edildi.

8-OHdG Standartları: 8-OHDG master standart (300ng/ml)'dan 100 µl alınarak 900 µl ultra-pure su ilave edildi ve Bulk standart (30ng/ml) elde edildi. 900 µl EIA buffer içeren S1 tüpüne Bulk standarttan 100 µl alınarak 3000 pg/ml lik standart hazırlandı.

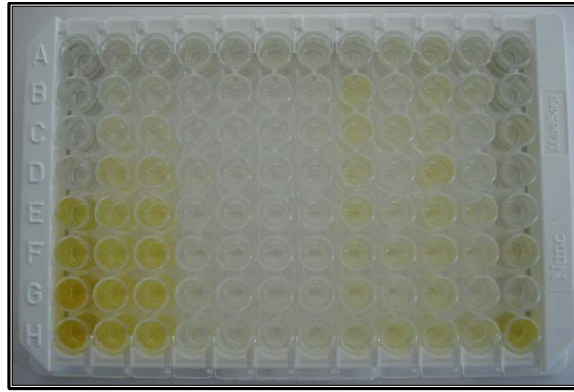
Bundan sonra her biri 500 µl EIA buffer içeren tüplere bir önceki tüpten 400 µl alınarak seri dilüsyon uygulanmasıyla 8 adet standart (S₁-3000 pg/ml, S₂-1333 pg/ml, S₃-592.6 pg/ml, S₄-263.4 pg/ml, S₅-117.1 pg/ml, S₆-52 pg/ml, S₇-23.1 pg/ml ve S₈-10.3 pg/ml) hazırlandı.

8-OHdG çalışma prosedürü;

Mikroplate kuyucukları Blank; NSB (spesifik olmayan bağlanma); B₀ (maksimum bağlanma); TA (total aktivite); S₁-S₈ standart kuyucukları olarak çift kuyucuklar belirlendi ve diğerleri N₁-N₇₂ numune kuyucukları olarak ayrıldı.

Ticari kit prosedürüne uyularak mikroplate kuyucuklarından NSB kuyucuğuna 100µl ve B₀ kuyucuğuna 50µl EIA buffer solüsyonu pipetlendi. Daha sonra master standartın dilüsyonu ile elde edilen 8 standart örneği (S₁-S₈) çift kuyucuğa pipetlendi. Hasta örneklerimiz de her biri kendilerine ait kuyucuklara 50µl olacak şekilde pipetlendi.

Blank ve TA dışındaki tüm kuyucuklara 50µl 8-OHDG AChE tracer solüsyonu eklendi. Daha sonra Blank, TA ve NSB dışındaki kuyucuklara 50µl 8-OHDG Monoklonal Antikor pipetlendi. Plate adeziv strip ile kapatılarak 30 sn karıştırıldı ve +4⁰C de 18 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plate'in her kuyucuğu otomatik mikroplate yıkayıcı (Bio-Tek marka) (Şekil 3.6a) ile aspire edilip, 400 µl wash buffer ile yıkandı. Bu işlem dört defa tekrarlanarak toplam beş yıkama yapıldı. Yıkama sonrasında TA kuyucuğuna 5 µl 8-OHDG AChE tracer eklendi ve bu işlemin ardından tüm kuyucuklara 200 µl Ellman reaktifi pipetlendi. Plate daha sonra adeziv strip ile kapatılarak 30 sn karıştırıldı ve çalkalayıcı üzerinde karanlıkta oda ısısında 120 dakika inkübasyona bırakıldı (Şekil 3.7).



Resim 3.7. EIA çalışması sonrasında reaksiyon plate görünümü

İnkübasyonun sonucunda micro plate reader (TECAN marka) (Şekil 3.6b) kullanılarak 405nm dalga boyunda B₀ absorbansı 0.3-1.0 sınırları arasında olduğu kontrol edilerek, numune absorbansları okunarak kaydedildi.



Şekil 3.6. a) Mikroplate yıkayıcı **b)** Mikroplate okuyucu

Hesaplama elde edilen absorban değerlerinden blank absorbanları çıkarıldıktan sonra $B_0 - NSB = \text{Corrected } B_0$ elde edildi. Her bir standart ve örnek için $\%B/B_0$ (Numune ya da standart bağlanma/ Maksimum bağlanma) oranı hesaplandı.

Dişeti oluğu sıvısı ve tükürük 8-hidroksideoksiguanozin konsantrasyonları 8 adet standart değeri kullanılarak istatistik programı (Medcale statistical software) yardımıyla oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve konsantrasyonlar pg/ml olarak ifade edildi.

3.10 Verilerin istatistiksel analizi

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS yazılımının 15.sürümü kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Normal dağılım gösteren parametreler için gruplar arası farklılıklar tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA), ikili karşılaştırmalar ise bağımlılık yapısına bağlı olarak ya t-testi (independent sample t-test) ya da eşli karşılaştırmalı t-testi (paired sample t-test) ile değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi durumunda gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak amacıyla Tukey çoklu karşılaştırma testinden yararlanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini kontrol etmek amacıyla Kolmogrow-Smirnov testinden yararlanıldı. Değişkenler arası korelasyonlar pearson korelasyon testiyle değerlendirilmiştir. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile gösterildi.

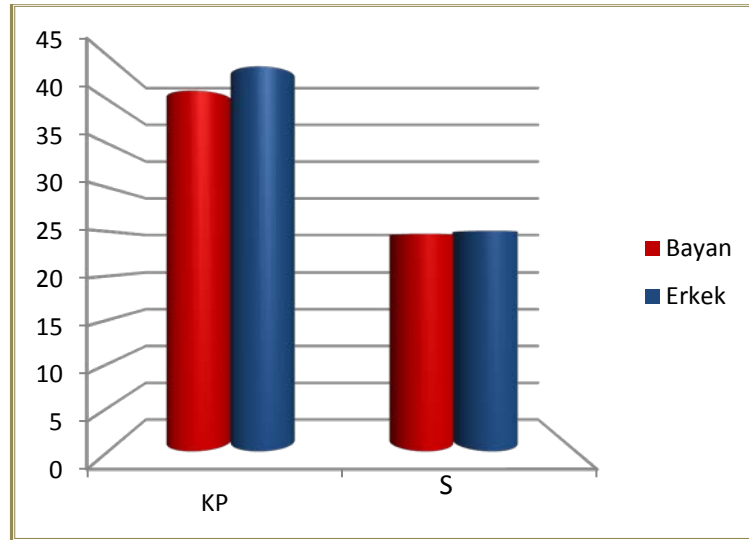
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 48 bireyin (24 kronik periodontitisli birey, 24 sağlıklı birey) gruplara göre cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Gruplara ait cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları

	Cinsiyet	Kronik Periodontitis		<i>p</i> -değeri	Sağlıklı Grup		<i>p</i> -değeri
		Ortalama	Std. Sapma		Ortalama	Std. Sapma	
Yaş	Bayan	41,08	7,22	0,347	24,75	4,09	0,824
	Erkek	43,83	6,79		25,08	3,09	
	Genel	42,46	6,70		24,92	3,50	

Kronik periodontitisli (KP) bireyler ile kontrol grubunu oluşturan periodontal olarak sağlıklı bireylerde (S) istatistiksel olarak cinsiyete göre yaş dağılımları açısından farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak KP grubundaki bireylerin değerleri S grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Yaş gruplarının çalışma gruplarına dağılımı

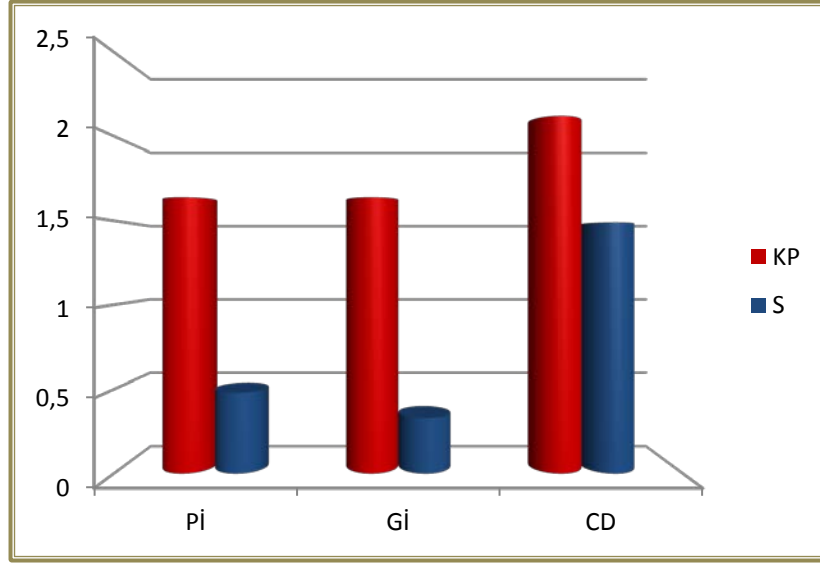
4.1 Klinik Bulgular

Çalışmayı oluşturan grupların tedavi öncesi tüm dişlerinin 6 bölgesinden kaydedilen tüm klinik parametrelerinin ortalamaları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Tedavi öncesi tüm ağız klinik parametre ortalamalarına ait tanımlayıcı istatistikler

	Cinsiyet	Kronik Periodontitis		<i>p</i> -değeri	Sağlıklı Grup		<i>p</i> -değeri
		Ortalama	Std. Sapma		Ortalama	Std. Sapma	
Pİ	Bayan	1,66	0,53	0,860	0,49	0,29	0,866
	Erkek	1,63	0,28		0,47	0,39	
	Genel	1,64	0,41		0,48	0,33	
Gİ	Bayan	1,60	0,39	0,599	0,37	0,25	0,419
	Erkek	1,68	0,34		0,28	0,28	
	Genel	1,64	0,34		0,33	0,26	
SK	Bayan	69,02	16,85	0,420	0,00	0,00	----
	Erkek	63,58	15,51		0,00	0,00	
	Genel	66,30	16,08		0,00	0,00	
CD	Bayan	2,16	0,50	0,735	1,45	0,08	0,134
	Erkek	2,09	0,53		1,53	0,15	
	Genel	2,12	0,50		1,49	0,12	
KAK	Bayan	2,65	0,45	0,769	1,45	0,08	0,134
	Erkek	2,73	0,82		1,53	0,15	
	Genel	2,69	0,65		1,49	0,12	

Başlangıç ölçümleri değerlendirildiğinde KP ve S gruplarında cinsiyete göre klinik parametre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$). Tedavi öncesi alınan bu ölçümler ile hasta gruplarının homojen bir yapı gösterdikleri tespit edilmiştir. Bununla beraber KP ve S grupları arasında klinik parametreler (Pİ,Gİ,CD değerleri) açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Gruplar arası başlangıç klinik parametre ortalamaları

Tedavi öncesi kronik periodontitisli bireylerin örnek alınan dişlerine ait klinik parametre ortalamaları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Tedavi öncesi kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı grupta örnek alınan dişlere ait klinik parametre ortalamaları ve tanımlayıcı istatistikler

	Diş Durumu	Ortalama	Std. Sapma	<i>p</i> -değeri
Pİ	KPH	1,99	0,57	
	KPS	0,98	0,40	<0,001
	S	0,38	0,38	
Gİ	KPH	2,04	0,55	
	KPS	0,90	0,35	<0,001
	S	0,00	0,00	
SK	KPH	93,06	17,66	
	KPS	0,00	0,00	----
CD	KPH	3,49	1,01	
	KPS	1,58	0,35	<0,001
	S	1,55	0,20	0,730
KAK	KPH	4,31	1,07	
	KPS	0,00	0,00	----

KPH ile KPS ve S grupları arasında Pİ, Gİ ve CD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), SK ve KAK değerleri sadece KPH grubunda mevcut olduğundan dolayı herhangi bir istatistiksel analiz yapılamamıştır. KPS ile S grupları arasında Pİ ve Gİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), CD açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Kronik periodontitisli bireylerin çalışma başlangıcı ile tedavilerini takip eden 10.gün, 1.ay ve 3.aylara ilişkin tüm ağızdan alınan klinik parametrelere ait tüm tanımlayıcı istatistikler ve bunlara ait varyans analiz sonucu Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Kronik periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi süresince tüm ağız klinik parametrelerdeki değişimlerine ait tanımlayıcı istatistikler

	Ölçüm Zamanı	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Maks.	<i>p</i> -değeri
Pİ	Başlangıç	1,64 a	0,41	0,9	2,43	<0,001
	10. gün	1,02 b	0,35	0,24	1,8	
	1.ay	0,45 c	0,16	0,21	0,83	
	3.ay	0,14 d	0,07	0,03	0,3	
Gİ	Başlangıç	1,64 a	0,36	0,83	2,24	<0,001
	10. gün	1,15 b	0,38	0,41	1,78	
	1.ay	0,50 c	0,24	0,15	1,1	
	3.ay	0,15 d	0,13	0	0,68	
SK	Başlangıç	66,30 a	16,08	34,57	90,35	<0,001
	10. gün	46,94 b	20,12	16,67	90,35	
	1.ay	18,21 c	10,80	4,67	46,16	
	3.ay	3,58 d	13,27	0	64,45	
CD	Başlangıç	2,12	0,50	1,43	3,44	0,357
	10. gün	
	1.ay	1,98	0,48	1,35	3,46	
	3.ay	1,94	0,41	1,36	2,75	
KAK	Başlangıç	2,69	0,65	1,61	4,18	0,523
	10. gün	
	1.ay	2,53	0,66	1,57	4,18	
	3.ay	2,49	0,58	1,57	4,16	

a,b,c,d harfleri aynı sütun içerisindeki ölçüm zamanları arasındaki farklılıkları göstermektedir.

Tüm ağızdan alınan klinik parametreler tedavi öncesi ve sonrası farklar açısından incelendiğinde Pİ, Gİ ve SK ortalamalarının tedavi ile anlamlı olarak azaldığı ($p<0,05$), CD ve KAK değerlerinin tedavi ile azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Kronik periodontitisli bireylerin çalışma başlangıcı ile tedaviyi takip eden 10.gün, 1.ay ve 3.aylara ilişkin örnek alınan dişlerine ait klinik parametrelere ait tanımlayıcı istatistikler ve bunlara ait aralarındaki anlamlı farklılıklar Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5: KPH grubunda başlangıç ve tedavi süresince elde edilen klinik parametrelerdeki değişimler ve tanımlayıcı istatistikler

	Ölçüm Zamanı	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Maks.	<i>p</i> -değeri
Pİ	Başlangıç	1,99 a	0,57	1	3	<0,001
	10. gün	1,39 b	0,38	0,83	2	
	1.ay	0,81 c	0,28	0,33	1,33	
	3.ay	0,22 d	0,26	0	0,83	
Gİ	Başlangıç	2,04 a	0,55	1	3	<0,001
	10. gün	1,63 b	0,38	0,83	2,17	
	1.ay	0,89 c	0,29	0,33	1,33	
	3.ay	0,29 d	0,31	0	1,17	
SK	Başlangıç	93,06 a	17,66	33,33	100	<0,001
	10. gün	86,11 a	22,88	16,67	100	
	1.ay	50,00 b	26,01	0	100	
	3.ay	4,86 c	15,13	0	66,67	
CD	Başlangıç	3,49	1,01	1,83	5,83	0,334
	10. gün	
	1.ay	3,20	0,79	1,83	5,67	
	3.ay	3,14	0,75	1,83	5,5	
KAK	Başlangıç	4,31	1,08	2,67	6,5	0,616
	10. gün	
	1.ay	4,10	1,02	2,67	6,5	
	3.ay	4,01	1,04	2,67	6,17	

a,b,c,d harfleri aynı sütun içerisindeki ölçüm zamanları arasındaki farklılıkları göstermektedir.

Başlangıç ve tedavi süresince elde edilen klinik parametreler arası değişim örnek alınan dişler açısından incelendiğinde, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile Pİ, Gİ ve SK ortalamalarının başlangıca göre tedavi süresince anlamlı miktarda azaldığı tespit edilirken ($p<0,05$), CD ve KAK değerlerinin tedavi ile azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Kronik periodontitisli bireylerin KPS bölgesinden başlangıçta elde edilen Pİ, Gİ, CD değerlerinin KPH bölgesinden 3.ayda elde edilen değerlerle karşılaştırılmaları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Başlangıç KPS ile 3.ay KPH Pİ, Gİ, CD değerleri arasındaki ilişkiler ve tanımlayıcı istatistikler

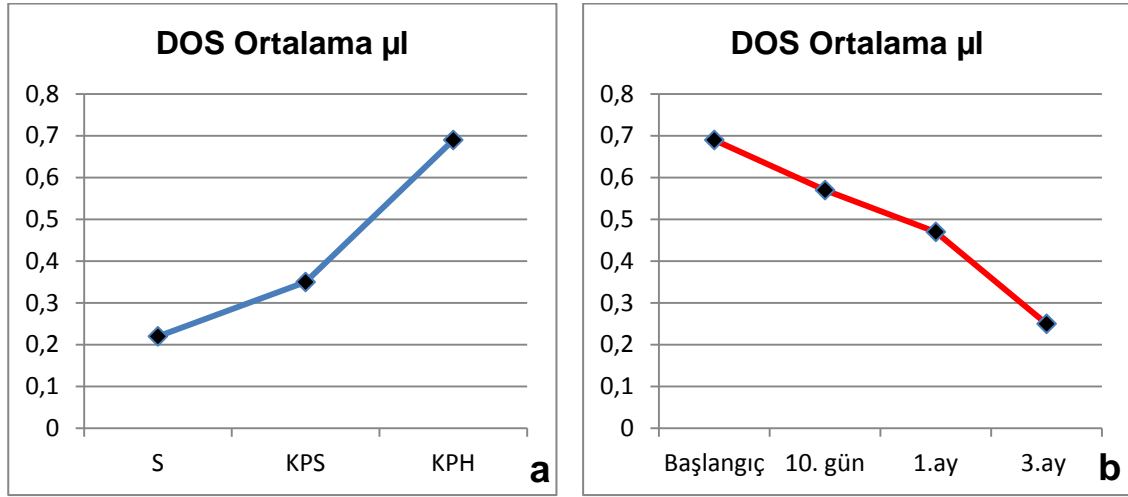
	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Maks.	<i>p</i> -değeri
Pİ_KPS	0,98	0,41	0,00	2,00	<0,001
Pİ_KPH_3.ay	0,22	0,26	0,00	0,83	
Gİ_KPS	0,90	0,35	0,00	1,50	<0,001
Gİ_KPH_3.ay	0,29	0,31	0,00	1,17	
CD_KPS	1,58	0,35	1,00	2,00	<0,001
CD_KPH_3.ay	3,14	0,75	1,83	5,50	

Kronik periodontitisli bireylerin KPH bölgesinden periodontal tedavi süresince 3.ayda elde edilen Pİ ve Gİ değerleri, tedavi öncesi KPS bölgesinden alınan değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0,05$), CD değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

4.2 DOS hacmi

Çalışma başlangıcında örnek alınan dişlere ait DOS hacmi ortalamaları kronik periodontitisli bireylerin KPH grubunda $0,69 \pm 0,11\mu\text{l}$, KPS grubunda $0,35 \pm 0,09\mu\text{l}$ iken sağlıklı bireylerin ise $0,22 \pm 0,09\mu\text{l}$ olarak hesaplandı. DOS hacim değerleri açısından KPH grubunun KPS grubuna göre daha yüksek ve KPS grubunun ise S grubundan daha yüksek olduğu gözlenmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırılan bu gruplar arasında önemli bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.3a).

Kronik periodontitisli bireylerin KPH bölgelerinde DOS hacim ortalamaları başlangıçta $0,69\pm0,11\mu\text{l}$, periodontal tedaviyi takip eden 10.günde $0,57\pm0,08\mu\text{l}$, 1.ayda $0,47\pm0,06\mu\text{l}$, 3.ayda $0,25\pm0,10\mu\text{l}$ olarak hesaplandı. Kronik periodontitisli bireylerde DOS hacim değerlerinin başlangıç periodontal tedaviyle azaldığı ve istatistiksel olarak bu azalışın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.3b).



Şekil 4.3: a) Gruplara ait tedavi öncesi b) KPH grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası DOS hacim ortalamaları (µl)

Kronik periodontitisli bireylerin KPH bölgesinden periodontal tedaviyi takip eden 3.ayda elde edilen DOS hacim ortalamalarının tedavi öncesi KPS bölgesinden elde edilen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,003$).

4.3 Laboratuvar bulguları

Tablo 4.7'de sağlıklı grup ile kronik periodontitisli grubun çalışma başlangıcında alınan tükürük ve DOS örneklerinden elde edilen 8-OHdG değerlerinin ortalamaları ve birbirleri ile karşılaştırmaları verilmiştir.

Tablo 4.7: Tedavi öncesi tükürük ve DOS 8-OHdG değerleri ve tanımlayıcı istatistikler

	Çalışma Grubu	Ortalama	Std. Sapma	<i>p</i> -değeri
Tükürük 8-OHdG (pg/ml)	KP	605,46	39,06	0,090
	S	550,52	150,28	
DOS 8-OHdG (pg/ml)	KPS	333,93	146,47	<0,001
	S	281,19	116,48	
	KPH	680,76	187,10	
	KPS	333,93	146,47	
	KPH	680,76	187,10	
	S	281,19	116,48	

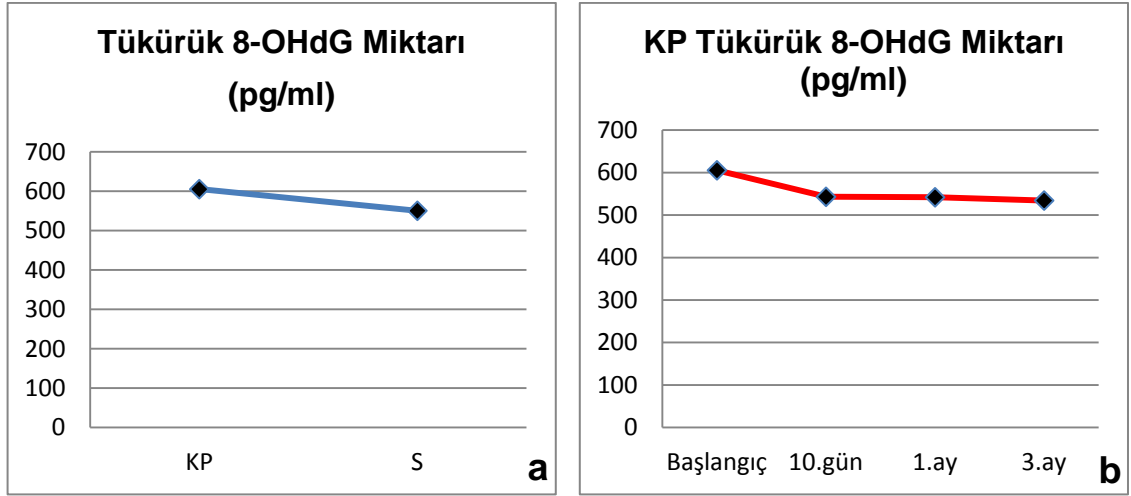
Her iki guruba dahil edilen bireylerin DOS ve tükürüklerindeki mevcut 8-OHdG seviyeleri saptanabilir düzeylerde bulunmuştur. Bu değerler karşılaştırıldıklarında gruplar arasında tükürükteki ortalama 8-OHdG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$). DOS 8-OHdG seviyelerinin KPH grubunda, KPS ve S grubuna oranla daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). KPS grubuna ait DOS 8-OHdG seviyelerinin S grubundaki değerlerden daha yüksek olduğu bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bu değer anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). KPH grubunda başlangıçta tespit edilen DOS 8-OHdG konsantrasyonlarının tükürükte elde edilen miktarlarından daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Kronik peridontitisli bireylerde başlangıç ve tedavi süresince alınan tükürük örneklerine ait 8-OHdG değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve bunların istatistiksel analiz sonucu Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8: KP'li bireylerin başlangıç ve tedavi süresince tükürük 8-OHdG değerlerindeki değişimler ve tanımlayıcı istatistikler

	Ölçüm Zamanı	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Maks.	<i>p</i> -değeri
Tükürük 8-OHdG (pg/ml)	Başlangıç	605,5	139,1	352,73	788,12	0,232
	10.gün	543,1	154,8	348,68	793,52	
	1.ay	542,0	154,6	340,72	782,76	
	3.ay	534,3	151,2	356,82	782,76	
	Genel	542,5	150,4	340,72	793,52	

Kronik peridontitisli bireylerden tedavi öncesi ve tedavi süresince alınan tükürük örneklerine ait 8-OHdG değerleri açısından, dönemler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: a) Gruplara ait tedavi öncesi b) KP grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası tükürük 8-OHdG değerlerinin karşılaştırılması (pg/ml)

Kronik peridontitisli bireylerde başlangıç ve tedavi süresince alınan DOS örneklerine ait 8-OHdG değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler ve bunların istatistik analiz sonucu Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9: KPH grubunda başlangıç ve tedavi süresince DOS 8-OHdG değerlerindeki değişimler ve tanımlayıcı istatistikler

	Ölçüm		Std.			<i>p</i> -değeri
	Zamanı	Ortalama	Sapma	Min.	Maks.	
DOS 8-OHdG (pg/ml)	Başlangıç	680,76 a	187,10	386,53	1026,43	<0,001
	10. Gün	512,10 b	167,20	280,33	849,54	
	1.ay	398,79bc	124,60	205,05	694,94	
	3.ay	318,97 c	123,99	111,06	554,84	
	Genel	478,48	203,93	111,06	1026,43	

a,b,c,d harfleri aynı sütun içerisindeki ölçüm zamanları arasındaki farklılıkları göstermektedir.

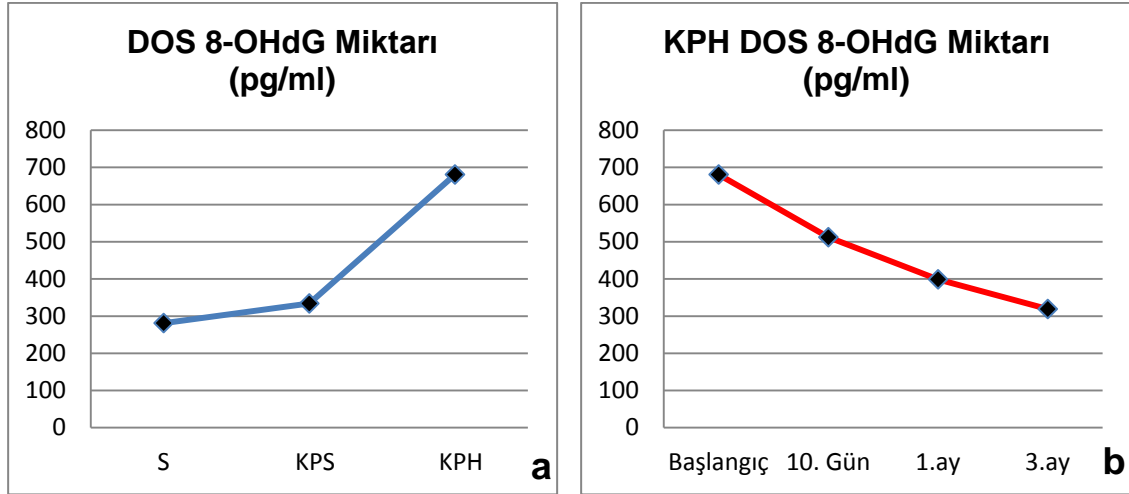
Kronik peridontitisli bireylerden tedavi öncesi ve tedavi süresince alınan DOS örneklerine ait 8-OHdG ölçüm değerleri açısından örnek alınan tüm dönemler arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.9). Bununla beraber kronik periodontitisli bireylerin KPS bölgesinden başlangıçta elde edilen DOS 8-OHdG seviyelerinin KPH bölgesinden 3.ayda elde edilen değerler ile karşılaştırılmaları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Başlangıç KPS ile 3.ay KPH DOS 8-OHdG seviyeleri arasındaki ilişkiler ve tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	Std. Sapma	Min.	Maks.	<i>p</i> -değeri
DOS 8-OHdG_KPS	333,93	146,47	110,80	569,16	0,568
DOS 8-OHdG_KPH	318,97	123,99	111,06	554,84	

Kronik periodontitisli bireylerin tedavi öncesi KPS bölgesindeki DOS 8-OHdG seviyelerinin tedavi süresince 3.ayda KPH bölgesinden elde edilen seviyelerinden daha yüksek olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kronik periodontitisli bireylerin tedavi öncesi alınan DOS örneklerinde incelenen 8-OHdG değerleri tedavi ile birlikte anlamlı derecede azalma göstermiştir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: a) Gruplara ait tedavi öncesi b) KPH grubuna ait tedavi öncesi ve sonrası DOS 8-OHdG değerlerinin karşılaştırılması (pg/ml)

4.4 Parametreler arası korelasyonlar

Kronik periodontitisli bireylerde tükürük ve DOS'taki 8-OHdG değerleri ile periodontal hastalıkların klinik parametreleri ve DOS hacimleri arasındaki ilişkiyi gösteren pearson korelasyon katsayıları ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11: Kronik periodontitisli bireylerde tüm ağız klinik ve laboratuvar parametreler korelasyonu

	Gİ	SK	CD	KAK	DOS_8-OHdG	DOS_hcm	Tükürük_8-OHdG
Pİ	0,95**	0,91**	0,28*	0,20	0,55**	0,77**	-0,07
Gİ		0,93**	0,34**	0,31**	0,55**	0,77**	-0,24
SK			0,32**	0,22	0,57**	0,75**	-0,25
CD				0,72**	0,01	0,20	-0,26**
KAK					-0,11	0,12	-0,33**
DOS_8-OHdG						0,72**	0,81**
DOS_hcm							0,55**

** Korelasyonlar % 1 önem düzeyinde anlamlı

* Korelasyonlar % 5 önem düzeyinde anlamlı

Bu verilere göre tedavi öncesi ve tedavi süresince tüm ağızdan alınan Pİ, Gİ, CD ile SK ortalamaları arasında tespit edilen pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Kronik periodontitisli bireylerin DOS hacim ortalamaları ile DOS 8-OHdG seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi için yapılan basit korelasyon analizinde pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,72$, $p<0,05$).

Tükürük 8-OHdG değerleri ortalamaları ile tüm ağızdan elde edilen klinik parametre ortalamaları arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve tükürük 8-OHdG seviyeleri ile Pİ, Gİ ve SK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyonlar tespit edilirken ($p>0,05$), tükürük 8-OHdG seviyeleri ile CD ve KAK değerleri arasında tespit edilen negatif korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Kronik periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyeleri ortalamaları ile KPH grubunda DOS 8-OHdG seviyeleri ve DOS hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir ($r=0,81$, $p<0,05$; $r=0,55$, $p<0,05$).

Kronik periodontitisli bireylerde tükürük ve DOS'taki 8-OHdG değerleri ile KPH grubundan elde edilen klinik parametreler ve DOS hacimleri arasındaki ilişkiyi gösteren pearson korelasyon katsayıları ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12: KPH grubuna ait klinik ve laboratuvar parametrelerin korelasyonu

	Gİ_dis	SK_dis	CD_dis	KAK_dis	DOS_8-OHdG	DOS_hcm	Tükürük_8-OHdG
Pİ_dis	0,91**	0,78**	0,19	0,14	0,56**	0,77**	0,14
Gİ_dis		0,82**	0,23	0,20	0,54**	0,78**	0,04
SK_dis			0,18	0,13	0,54**	0,76**	-0,14
CD_dis				0,66**	-0,05	0,18	-0,28*
KAK_dis					-0,12	0,11	-0,32**

** Korelasyonlar % 1 önem düzeyinde anlamlı

* Korelasyonlar % 5 önem düzeyinde anlamlı

Bu verilere göre KPH grubundan tedavi öncesi ve tedavi süresince elde edilen Pİ, Gİ ile SK ortalamaları arasında tespit edilen pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

KPH grubunda DOS 8-OHdG değerleri ortalamaları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlerden elde edilen Pİ, Gİ ve SK değerleri arasında tespit edilen pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu ($p<0,05$), DOS 8-OHdG ile CD ve KAK değerleri arasında tespit edilen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

KPH grubunda DOS hacim ortalamaları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlerden elde edilen Pİ, Gİ ve SK değerleri arasında tespit edilen pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu bulunurken ($p<0,05$), DOS hacmi ile CD ve KAK değerleri arasında tespit edilen korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Ayrıca tüm grupların tükürük ve DOS 8-OHdG değerleri ile cinsiyet ve yaş grupları arasındaki ilişkiler incelenmiş ve ölçüm zamanlarına göre cinsiyet farklılıklarının ve yaş gruplarının DOS ve tükürük 8-OHdG seviyeleri ile arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Periodontitis, patojenik bakteriler ve konak immün cevabı arasında kompleks etkileşimin bir sonucu olarak doku hasarına ve kaybına neden olan oral inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıklara genellikle epitelyal yapıyı yıkan ve konak dokuya zarar veren konak defans mekanizmasını aktive etme kapasitesine sahip bakteriyel patojenler sebep olmaktadır. PMNL gingival sulkusta bakterilere karşı hücrel konak defansının ilk hattını oluşturmaktadır (Page ve Kornman,1997). PMNL antimikrobiyal aktivitelerini oksijene bağlı ve oksijene bağlı olmayan mekanizmalarca gerçekleştirmektedir (Halliwell ve ark.,2000). PMNL tarafından oksijene bağlı mekanizmalarca ROT üretimi stimüle edilmektedir. Bu olay başlıca bakteriyel öldürmeye odaklanmış olsa da ROT'un hücre dışında serbest kalışı çevre dokuların yıkımıyla sonuçlanmakta ve periodontal doku yıkımının başlatılmasına neden olmaktadır (Guentsch ve ark.,2008). Artan ROT üretimi ve azalan antioksidan konsantrasyonları arasındaki dengesizlik oksidatif strese neden olmaktadır (Chapple,1997). Oksidatif stresin 100'ün üzerinde hastalıkta ve son zamanlarda periodontitiste önemli bir etken olduğu gösterilmiştir (Çanakçı ve ark.,2005). Oksidatif stres, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein hasarı, enzim oksidasyonu ve monosit ve makrofajlar tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu gibi farklı mekanizmalar vasıtasıyla doku hasarına yol açmaktadır (Chapple,1996). Oksidatif stres, daha sıklıkla lipidler, proteinler ve DNA'nın oksidatif hasar ürünlerinin değerlendirilmesiyle belirlenmektedir. Oksidatif hasar ürünlerinin ölçülmesi, oksidatif stresin direkt değerlendirilmesini sağlamaktadır (Wei ve ark.,2010). Lipidler ROT'lara karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Lipidlerin oksidatif hasara uğraması sonucu meydana gelen LPO'daki artış periodontitisle ilgili birçok çalışmada gösterilmiştir (Panjamurthy ve ark.,2005;Tsai ve ark.,2005;Guentsch ve ark.,2008). Lim ve ark.(2000), oksidatif stresin artmasına neden olabilecek durumların DNA molekülleri üzerinde erken oksidatif hasar meydana getirdiğini rapor etmişlerdir. DNA'da ROT tarafından oluşan oksidatif hasarın, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların başlıca nedeni ve göstergesi olduğu belirtilmiştir (Yokuş ve Çakır,2002).

8-OHdG, oksidatif DNA hasarının en yaygın stabil ürünüdür (Kasai ve Nishimura,1984). Kronik inflamatuvar hastalıklar dahil çoğu hastalıkta 8-OHdG'nin oksidatif stresin bir biyolojik bir belirteci olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Chiou ve ark.,2003;Wu ve ark.,2004;Takane ve ark.,2005). Oksidatif strese bağlı olarak 8-OHdG seviyesinin, nörodejeneratif hastalıklarda (Wrona ve Dryhurst,1998), diabetes mellitusda (Arana ve ark.,2006), kanserde (Bahar ve ark.,2007), kronik renal yetmezliklerde (Akagi ve ark.,2003), aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda (Wolfram ve ark.,2005), romatoid artrit (Rall ve ark.,2000) ve son olarak kronik periodontitis gibi kronik iltihabi hastalık durumlarında vücut sıvılarında ve dokularında arttığı saptanmıştır (Ekuni ve ark.,2008;Çanakçı ve ark.,2009a;Su ve ark.,2009).

Periodontal dokularda ROT'un meydana getirdiği DNA hasarını araştıran çalışmalar son dönemde önem kazanmıştır. Periodontitisle ilişkili 8-OHdG seviyelerinin incelendiği çalışmalarda, analizlerin daha çok tükürük (Takane ve ark.,2002), kan (Çanakçı ve ark.,2006) ve dişeti dokularında (Çanakçı ve ark.,2009a) yapıldığı, dişeti oluşu sıvısında ise mevcut sadece bir çalışma olduğu saptanmıştır (Takane ve ark.,2005). Takane ve ark.(2005), periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrası tükürükte 8-OHdG seviyelerindeki değişimleri incelemiştir. Bu çalışma sonucunda tükürükteki 8-OHdG seviyesinin başlangıç periodontal tedavi sonrası anlamlı olarak azaldığını ve kontrol değerlerine yaklaştığını rapor etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada kronik periodontitisli bireyleri periodontal olarak ümitsiz prognozlu dişleri olan ve olmayan diye iki gruba ayırarak bu dişlerden DOS örneği almışlardır. DOS 8-OHdG seviyelerinin prognozu daha iyi olan dişlerde belirlenemediğini ancak prognozu kötü olan 18 dişin sadece 8'inde belirlendiğini bildirmişlerdir. Ancak literatürde kronik periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavileri sonrası DOS 8-OHdG seviyelerinde meydana gelen değişimlerin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda Takane ve ark.nın çalışmasından farklı olarak, periodontal olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli gruplar oluşturulmuş ve gruplar arasında DOS ve tükürük 8-OHdG seviyesi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bununla beraber periodontitisli grupta cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında DOS ve tükürük 8-OHdG seviyesinde meydana gelen değişiklikler incelenerek klinik periodontal

parametrelerde meydana gelen değişimlerle ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca kronik periodontitis grubu periodontal yıkım olan ve olmayan 2 farklı bölgeye sahip bireylerden oluşturularak bu bölgelerden alınan DOS örneklerinde 8-OHdG seviyeleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu amaçla; 24 kronik periodontitis teşhisi konulmuş hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı bölgelerinden sadece başlangıçta olmak üzere bir defa, hastalıklı bölgelerinden başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedavi süresince 10.gün, 1.ay ve 3.ay olmak üzere dörder kez DOS ve tükürük örnekleri toplanmıştır. Elde edilen biyokimyasal bulguların karşılaştırılması amacıyla periodontal olarak sağlıklı 24 bireyden DOS ve tükürük örnekleri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm DOS ve tükürük örneklerinde 8-OHdG seviyesi incelenmiştir.

Yapılan çoğu araştırmada yaşlanma ve oksidatif DNA hasarı arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve artan yaşla birlikte organ fonksiyonlarında azalma, mutasyon sıklığında artma ve dejeneratif hastalıkların ortaya çıkması ile DNA'da 8-OHdG birikiminin arttığı ileri sürülmüştür (Yokuş ve akır,2002). Bu etkilerin varlığı düşünülerek 55 yaşından daha büyük yaşa sahip bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece yaşın ilerlemesiyle bireylerde artan fizyolojik DNA hasarının ve bu hasarlar sonucu açığa çıkan 8-OHdG molekülünün vücuttan uzaklaştırılmasında görülen yetersizliğin önüne geçilmiştir. Sigaranın periodontal hastalıklar için ana bir risk faktörü olduğu ve sigara kullanımıyla oksidatif streslerin arttığı belirtilmiştir (Su ve ark.,2009). Toker ve ark.(2009), sigara kullanmayan KP'li bireylerde başlangıç periodontal tedavi sonrası DOS'da oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı düzeyde azalma olmasına rağmen, sigara kullanan KP'li bireylerde artış olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca idrarda bakılan 8-OHdG seviyelerinin yaş ve sigaradan etkilendiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Loft ve ark.,1992; Wu ve ark.,2004). Bununla birlikte Takane ve ark.(2002) tükürük 8-OHdG seviyeleri ile yaş ve sigara arasında önemli bir korelasyon olmadığını ileri sürmüşlerdir. Olası etkileri elimine etmek amacıyla sigara içen bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmalarına ve alkol kullanmıyor olmalarına dikkat edilerek, DOS ve tükürükte tespit edilebilecek olan miktarların bu faktörlerden etkileniyor olma ihtimali ortadan kaldırılmıştır. 8-OHdG

seviyesinin antioksidanların ve asetilsalisik asit gibi antienflamatuarların kullanımından etkilenebileceği bildirilmiştir (Fisher-Nielsen ve ark.,1993;Nagashima ve ark.,1995). Bu nedenle çalışmaya katılan bireylerin son 6 ay içerisinde düzenli olarak antienflamatuar, antioksidan veya benzeri herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş olmalarına dikkat edilmiş ve böyle durumu olan hastalar ile çalışma sürecinde bunun gibi medikaman kullanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Periodontal hastalıklı bireylerde yaygın olarak verilen antimikrobiyal kemoteröpatik ajanların (tetrasiklinler ve klorheksidin gibi), direkt olarak ROT'u yok etme ve PMN tarafından süperoksit üretimini inhibe ederek önemli bir antioksidan kapasite sağladığı bildirildiğinden (Whiteman ve Halliwell,1997) çalışmaya katılan bireylerin ağız gargarası kullanıp kullanmadığı öğrenilmiş ve kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hamile kadınların %5-20'sinde sıklıkla görülen periodontal hastalığın, bu bayanlarda artan oksidatif stresin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (Horton ve ark.,2010). Bu nedenle çalışmaya dahil edilen kadınların gebelik durumunun olmamasına özen gösterilmiştir.

Periodontal hastalığın teşhisi başlıca periodontal doku yıkımının klinik ve radyografik olarak ölçülmesi üzerine temellendirilmektedir. D'Aiuto ve ark.(2010) kronik veya agresif periodontitis arasında oksidatif stres veya inflamasyon açısından bir farklılık gözlenmediğini, Konopka ve ark.(2007) agresif ve kronik periodontitis arasında 8-OHdG belirteç konsantrasyonu açısından önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu bilgilerin ışığı altında periodontitisin en sık gözlenen formu olan kronik periodontitis teşhisi konulan hastalar çalışmamızda tercih edilmiştir.

Periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran etkili bir uygulama olan başlangıç periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada bildirilmiştir (D'Aiuto ve ark.,2005;Guentsch ve ark.,2008;Tamaki ve ark.,2008;2009). Başlangıç periodontal tedavinin sadece klinik iyileşmelerde değil ayrıca oksidatif stres parametrelerinde azalmalara da neden olduğu bildirilmiştir (Guentsch ve ark.,2008). Başlangıç periodontal tedaviye cevabın değerlendirilmesi için 4-6 haftalık sürecin yeterli olduğunu ve oral hijyeni iyi olan hastalarda cerrahi olmayan tedavi sonrası iyileşmenin 3-6 ayda tamamlandığı belirtilmiştir (Drisko,2001). D'Aiuto

ve ark.(2010), tek seanslık periodontal tedaviden sonra 1,3,5,7 ve 30. günlerde aldıkları kan örneklerinde oksidatif stres değişimlerini incelemişler ve periodontal tedaviyi takip eden 1 hafta boyunca periodontal dokularda hafif inflamatuvar cevabın arttığını, 1 haftadan sonra inflamasyonla birlikte ROT seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda periodontal tedavinin erken doku cevabının saptanması amacıyla indeks ve örnek alım işlemleri periodontal tedavinin başında ve tedaviyi takip eden 10.günde alınmaya başlanmıştır. Ayrıca periodontal tedavinin etkinliğini tespit edebilmek için Guentsch ve ark.(2008) ve Tamaki ve ark.(2009)'nın çalışmaları ile uyumlu şekilde 1. ve 3.aylarda da örnek toplanmasına ve periodontal indekslerin alımına devam edilmiştir. Periodontal cepte uygulayacağımız basınçtan dolayı yeni oluşan epitelizasyonun bozulma ihtimaline karşın başlangıç periodontal tedavi sürecinde 10.günde klinik parametrelerden CD ve KAK ölçümleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları dengelidir ve gruplar arasında istatistiksel olarak cinsiyete göre yaş dağılımları açısından farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca KP grubundaki bireylerin yaş ortalamasının kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Kesin olarak kabul edilmemiş de olsa bu hastalığın prevalansının ve şiddetinin yaşla doğru orantılı olarak arttığı fikri çoğu çalışmada desteklenmiştir (Slade ve Sanders,2011).

Çalışmamızda mikrobiyal dental plak miktarının, ağız hijyen durumunu ve oral hijyen eğitiminin etkinliğinin saptanması amacı ile Pİ (Silness ve Loe.,1964) kullanılmıştır. Pİ esas olarak hastanın sadece anlık oral hijyen durumunu ifade etmesinden dolayı periodontal enfeksiyonun ana kriterlerinden kanama, renk değişikliği, yüzey özelliği durumunu ve meydana gelen değişiklikleri değerlendiren Gİ (Loe ve Silness,1963) ve periodonsiyumda mevcut hastalık aktivitesini yansıtan SK (Ainamo ve Bay,1975) kriterleri de kullanılmıştır. CD ve KAK'daki değişim de periodontal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan parametrelerden biridir. Çalışmamızda periodontal tedavi sonrasında kabul edilebilir seviyede Pİ, Gİ, SK, CD ve KAK elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi süresince alınan klinik parametre indeks değerleri de ayrıca değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda periodontal tedavi öncesi tüm ağızdan alınan klinik parametrelerden Pİ, Gİ ve CD değerleri KP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca periodontal tedavi öncesi KP grubunda örnek alınan dişlerden elde edilen Pİ, Gİ ve CD değerleri aynı ağızda çalışmaya dahil edilen hastalıklı bölgede sağlıklı bölgeye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. KP grubundaki sağlıklı bölge Pİ ve Gİ ortalamaları kontrol grubundaki örnek alınan dişlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla beraber CD ortalamalarının istatistiksel olarak anlam taşımadığı belirlenmiştir. Akalın ve ark.(2007); Guentsch ve ark.(2008); Çanakçı ve ark.(2009b); Wei ve ark.(2010), kronik periodontitisli bireylerin Pİ, Gİ ve CD değerlerinin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızın klinik bulguları bu çalışmaların klinik bulguları ile uyumludur.

Tüm ağızdan alınan klinik parametreler tedavi öncesi ve tedavi süresince 10.gün,1.ay, 3.aydaki farklılıklar açısından incelendiğinde Pİ, Gİ ve SK ortalamalarının tedavi ile anlamlı olarak azaldığı, CD ve KAK değerlerinin tedavi ile azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı saptanmıştır. Başlangıç ve tedavi sonrası klinik parametreler arası değişim örnek alınan dişler açısından incelendiğinde, cerrahi olmayan periodontal tedavinin bu bölgelerde Pİ, Gİ ve SK ortalamaları açısından etkili olduğu ve bu değerlerin başlangıça göre tedavi süresince anlamlı miktarda azaldığı, CD ve KAK değerleri tedavi ile azaldığı fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. KP'li bireylerin tedavi öncesi ve tedavi süresince tüm ağızdan alınan Pİ, Gİ ile SK ortalamaları arasında ve örnek alınan dişlerden elde edilen Pİ, Gİ ile SK ortalamaları arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızın bu klinik bulguları uygulanan periodontal tedavinin etkili olduğunun ve hastalıklı periodontal dokuların sağlığına kavuştuğunun göstergesidir. Bu durumda periodonsiyumun kronik enfeksiyonu ortadan kaldırılmış veya göz ardı edilebilecek düzeye indirilmiş olarak kabul edilmektedir. Takane ve ark.(2005), 34 kronik periodontitis hastasına uyguladıkları başlangıç periodontal tedaviden 2-6 ay sonra değerlendirdikleri klinik parametrelerden CD ve SK'nın başlangıç periodontal tedavi süresince önemli şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Guentsch ve ark.(2008) 30 kronik periodontitis hastasına uyguladıkları başlangıç periodontal tedavi süresince 1., 3. ve 6.ay sonunda değerlendirdikleri CD ile SK'nın başlangıç periodontal tedavi süresince

önemli şekilde azaldığını göstermişlerdir. Tamaki ve ark.(2009), 19 kronik periodontitis hastasına uyguladıkları başlangıç periodontal tedavi sonrası 1-2 ay sonunda CD, KAK ve SK'nın giderek azaldığını ve KP'li bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik parametrelerin iyileştirilmesinde etkili olduğunu rapor etmiştir. Çalışmamızın klinik bulguları periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların bulguları ile uyumludur.

Her ne kadar periodontal tedaviler öncesinde veya sonrasında elde edilen klinik parametre değerleri periodontal hastalık şiddeti hakkında bilgi verse de bu değerler periodontal hastalığın aktivasyonu hakkında yorum yapmakta yetersiz kalmaktadır. Periodontal hastalık aktivasyonunun belirlenebilmesi için konak doku cevabının analiz edilmesi gerekmektedir. Birçok çalışmada DOS ve tükürüğün biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Özmeriç,2004). Tükürük; minör ve majör tükürük bezlerinin salgıları, bronşiyal ve nazal sekresyonlar, ağız içerisindeki yaraların serum ve kan türevleri, bakteri ve bakteri ürünleri, virüsler, mantarlar, deskuame epitel hücreleri, yiyecek artıkları, hücresel bileşenler ve DOS'tan oluşmaktadır (Lee ve ark.,2007). Elde edilmesi kolaydır ancak elde edilen sonuçlardan yola çıkarak periodontal hastalığa yönelik yorum yapmak tükürük içeriğinin kaynakları nedeniyle yanıltıcı olabilmektedir. Periodontal hastalıklarda en fazla ilgi çeken ve incelenen doku sıvısı serum orjinli bir eksüda olan DOS'dur. DOS, periodonsiyumdaki konak hücrelerinin ürünlerini (sitokinler, antikolar, enzimler), doku yıkım ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içermesi nedeniyle periodontolojide teşhis aracı olarak önemli bir yere sahiptir. DOS içeriği ve miktarının periodontal hastalıkta ve sağlıkta değiştiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (Lamster ve Novak,1992; Lamster ve Ahlo,2007). Dolayısıyla periodontal durumun değerlendirildiği çalışmalarda invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle de tercih edilmesi gereken materyaldir. Birçok çalışmada DOS ve tükürükte ROT oksidasyon ürünlerinin artmış seviyeleri rapor edilmiştir (Waddington ve ark.,2000;Takane ve ark.,2005;Akalin ve ark.,2007). Çalışmamızda kronik periodontitisli bireylerde oksidatif DNA hasarının miktarı ve periodontal tedavinin etkisinin incelenmesi amacı ile invaziv olmayan DOS ve tükürük örnekleri toplanmıştır.

Herhangi bir maddenin 8-OHdG molekülüyle etkileşiminin önüne geçilmesi amacıyla tüm DOS ve tükürük örnekleri 10-12 saat açlığın ardından sabah saatlerinde toplanmıştır. Dişeti oluğu sıvısının günlük sirkadiyen hacim değişiminden dolayı (Lamster,1997), DOS örneklemeleri sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınmıştır ve böylece günlük değişimin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. DOS hacminin etkilenmemesi için tüm klinik indeksler DOS elde edildikten sonra kaydedilmiştir. DOS örnekleme sırasında yeterli miktarda sıvı elde edebilmek için filtre kağıtlarının belli bir süre boyunca bekletilmesi gereklidir. Bu süre hem yeterli miktarda sıvının elde edilebilmesini sağlamalı hem de irritasyona neden olarak daha fazla DOS salınımını stimüle etmemelidir. Bu süre çalışmaların çoğunda 30sn olarak kabul edilmiştir (Lamster,1997). Çalışmamızda DOS örnekleri 30sn süreyle, dişler üzerindeki supragingival dental plak uzaklaştırılıp, bölge tükürükten izole edildikten sonra toplanmıştır. Kanla kontamine olan örnekler deney dışı bırakılmıştır. Su ve ark.(2009), parafinle stimüle edilerek toplanan tükürük örneklerinin daha seyreltik olabileceğini ve stimüle etmeden toplanılan tükürük örneklerinde 8-OHdG değerlerinin daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda çalışmamızda tükürük örnekleri stimüle edilmeden toplanmıştır. Akalın ve ark.(2007);Wei ve ark.(2010), KP ve periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında tükürük akış oranı açısından bir farklılığın olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle çalışmamızda tükürük akış oranı göz ardı edilmiştir.

Çalışmamızda KP ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS ve tükürük 8-OHdG seviyeleri saptanabilir miktarda tespit edilmiştir. Çalışmamızın bu bulgusu daha önce yapılan çalışmaların bulguları ile tükürük açısından uyumlu iken DOS açısından kısmen uyumlu olmuştur. DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük seviyelerde hasarın, sağlıklı bireylerde de saptandığı belirtilmiştir (Cooke ve ark.,2003). Takane ve ark.(2002;2005), KP ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürüklerinde 8-OHdG seviyelerini saptanabilir seviyede bulmuşlardır. 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında DOS 8-OHdG değerlerinin KP'li bireylerde prognozu kötü olan 18 dişin sadece 8'inde saptandığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda periodontitisli bireylerden alınan tükürük örneklerinde 8-OHdG seviyeleri sağlıklı gruba oranla daha yüksek bulunmasına rağmen bunun istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı saptanmıştır. Ayrıca kronik peridontitisli bireylerden tedavi öncesi ve tedavi süresince alınan tükürük örneklerine ait 8-OHdG değerleri açısından, başlangıç ile 10.gün, 1. ve 3.ay dönemleri arasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlam taşımadığı tespit edilmiştir. Takane ve ark. (2002;2005), periodontitisli bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve kronik periodontitisli bireylere uygulanan periodontal tedaviden sonra seviyelerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuçlara göre periodonsiyumda inflamasyonun yok edilmesi ile beraber tükürük 8-OHdG’de bir azalış olduğunu ve tükürük 8-OHdG seviyelerinin belirlenmesinin periodontitis için kullanışlı bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Takane ve ark.nın tükürükte elde ettikleri azalma çalışmamızın bulgularıyla uyumlu değildir.

Sawamoto ve ark.(2005), kronik periodontitisli bireylerin tükürüklerinde periodontopatojen bakterilerin ve 8-OHdG seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, kronik periodontitisli bireylerin tükürük 8-OHdG, *P. gingivalis* ve *T. forsythia* seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve kronik periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyeleri ile *P. gingivalis* seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Periodontal patojenler ve oksidatif stres belirteci olan 8-OHdG arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu ve periodontal durumu ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 8-OHdG’nin kullanışlı bir biyolojik belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca 8-OHdG’nin erken belirlenmesinin periodontal hastalığın gelişmesinin önlenmesi için periodontal tedavide kullanışlı olabileceğini belirtmişlerdir. Sugano ve ark.(2003) periodontitisli bireylerde *S.anginosus* ve 8-OHdG tükürük seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, periodontitisli 38 bireyin 28’inde *S.anginosus* belirlendiğini, *S.anginosus* pozitif hastalarda 8-OHdG seviyesinin, negatif hastalardan daha yüksek olduğunu ve tükürük *S.anginosus* ve 8-OHdG seviyelerinin, başlangıç periodontal tedavi sonrasında azaldığını bildirmişlerdir. Periodontal tedavi sonucunda dental plak ve inflamasyonun eliminasyonu ile tükürükte bulunan *S.anginosus* ve 8-OHdG

seviyelerinin azaldığını ileri sürmüşlerdir. Rai ve ark.(2007), periodontitisli hastalarda kök kazınması işlemiyle tükürükteki 8-OHdG değişimini tedaviden 3 ve 10 hafta sonra incelemişler ve kök kazınmasından sonra 8-OHdG seviyesinin anlamlı şekilde düştüğünü gözlemlemişlerdir. Rai ve Anand (2008), periodontitisli grubun tükürük 8-OHdG seviyelerinin gingivitis grubundan daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve 8-OHdG ölçümünün, periodontal hastalığın belirlenmesinde kullanışlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca tükürük 8-OHdG seviyelerinin ölçülmesinin kişilerde diş kayıp riskinin belirlenmesinde kullanışlı olduğu sonucuna varmışlardır. Su ve ark.(2009), tükürük 8-OHdG seviyeleri ve periodontal hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve kontrollere göre periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyelerinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Tükürük 8-OHdG'nin hastalığın ilerlemesinde potansiyel bir belirleyici ve periodontal hastalık için kullanışlı bir biyolojik belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Sezer (2006)'in yaptığı tez çalışmasında kronik periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyelerinin plağa bağlı gingivitis hastalarına ve sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Araştırmacı tükürük 8-OHdG seviyeleri bakımından plağa bağlı gingivitis grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Özcan (2008), tez çalışmasında kronik periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu ve bu değerlerin cerrahi ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra anlamlı şekilde azaldığını fakat iki farklı periodontal tedavi arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir. Periodontal tedavi öncesi ve sonrası 8-OHdG seviyelerinin incelendiği çalışmalardan farklı olarak, tükürük ve DOS 8-OHdG değerlerinin beraber incelendiği çalışmamızda tedavinin tükürük 8-OHdG seviyelerini etkilemediği buna karşın DOS 8-OHdG değerlerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın tükürükle ilgili bulguları daha önce yapılan ve bulguları birbirleri ile uyumlu olan çalışmalarla uyumlu değildir. Çalışmamızın bulguları ile diğer çalışmaların bulguları arasındaki farklılık, tükürüğün karmaşık yapısına ve tükürük 8-OHdG seviyelerinin pek çok faktör tarafından etkileniyor olmasından dolayı olabilir. Her ne kadar tükürük, elde edilmesi son derece kolay bir materyal olsa da tükürüğün miktarı, akış hızı ve içeriği birçok faktörün etkisi altındadır (Lee ve ark.,2007).

Geçmiş dönem çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda elde edilen DOS 8-OHdG seviyeleri, kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgesi ve sağlıklı bölgesi ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında karşılaştırılmıştır. Kronik periodontitis grubunda hastalıklı bölgeden elde edilen değerlerin daha yüksek çıktığı ve istatistiksel olarak da bunun anlamlı farklılık yarattığı görülmüştür. KP'li bireylerin sağlıklı bölgesinden alınan DOS 8-OHdG seviyelerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kronik periodontitisli bireylerden tedavi öncesi ve tedavi süresince alınan DOS örneklerine ait 8-OHdG ölçüm değerleri açısından başlangıç ile 10.gün, 1. ve 3.ay dönemleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Tedavi öncesi alınan DOS örneklerinde incelenen 8-OHdG değerlerinde tedavi ile birlikte beklenildiği gibi 10.gün ile 1. ve 3.ay arasında farklılık göstererek kayda değer bir azalma olmuştur. Bu durum cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal cepte oksidatif DNA hasarını önlemede ve azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca KP'li bireylerin hastalıklı bölgesinden başlangıçta elde edilen örneklerde tespit edilen DOS 8-OHdG seviyelerinin tükürük 8-OHdG seviyelerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tükürük 8-OHdG değerleri ortalamaları ile DOS 8-OHdG değerleri ortalamaları arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızın diğer çalışmalardan en önemli farkı başlangıç periodontal tedavi sonrası DOS 8-OHdG seviyelerindeki değişimi incelemek olmuştur. Literatürde çalışmamızın bu amaçla belirlenen bulgularını tartışabileceğimiz çalışmaya rastlanmamıştır. KP grubunda patolojik ceplerde 8-OHdG birikiminin fazla olduğu görülmektedir. Bununla beraber iltihaba bağlı olarak artan DOS akışı ile cebe göç eden nötrofillerin varlığı ve bakteri ve ürünlerinin artan miktarlarına karşı periodonsiyumun kendisi 8-OHdG'de artışa neden olmaktadır. Bu sonuç, KP ile 8-OHdG ilişkisini göstermektedir. Bu bulgular bize ayrıca periodontal hastalığın, yıkımın gerçekleştiği bölgede lokalize olduğunu, periodontal hastalıklarda 8-OHdG'nin belirlenmesinde DOS analizlerinin tükürük analizlerinden daha güvenilir ve uygun olduğunu göstermektedir. Takane ve ark.(2005), 8-OHdG'nin belirlenmesinde tükürük örneklerinin bir kaynak teşkil ettiğini ve DOS örneklerine göre daha uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızın sonuçları Takane ve ark.nın çalışmasıyla uyumluluk göstermemektedir.

Çalışmamızda mekanik olarak uyguladığımız periodontal tedaviye ek olarak hastalarımıza oral hijyen eğitimi de vererek inflamasyonu daha da azaltmayı ve elde edilen periodontal sağlığın devamlılığını hedefledik. Diş fırçalamanın sadece mekanik olarak dental plağı uzaklaştırmadığı ayrıca mekanik stimülasyon sağlayarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Horiuchi ve ark.,2002). Mekanik stimülasyonun, inflamasyonu çözer ve periodontal patojenlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olarak oksidatif stresin azaltılmasında küretaja göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Perry ve ark.,1997). Ekuni ve ark.(2008), yaptıkları hayvan çalışmasında, diş fırçalamanın periodontal inflamasyon tarafından tetiklenen oksidatif DNA hasarını plazmada 8-OHdG seviyelerini azaltarak iyileştirdiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda periodontal tedavi ile birlikte elde edilen klinik parametrelerdeki olumlu değişimlerin ve DOS 8-OHdG seviyelerindeki azalışın üzerinde diş fırçalamanın olumlu etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Biyolojik sistemler üzerine fazlasıyla zararlı etkileri olan LPO'nun son bozulma ürününden biri olan MDA aktivitelerinin bakıldığı birçok çalışma, DOS'daki konsantrasyonlarının tükürük ve plazmaya göre daha yüksek ve hem niteliksel hem de niceliksel olarak farklı olduğunu göstermiştir (Tsai ve ark.,2005;Akalin ve ark.,2007;Wei ve ark.,2010). DOS'daki MDA aktivitelerinin ölçümünün periodontal yıkımın ilerleyişini gösterebildiği ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (Develioğlu ve ark.,1998). Ayrıca LPO seviyelerinde lokal artışın KP'de periodontal bölgede/cepte daha belirgin olduğu ve periodontal hastalığın patolojisi açısından sistemik artıştan daha önemli olduğu belirtilmiştir (Akalin ve ark.,2007;Wei ve ark.,2010). MDA'nın DNA ile direkt reaksiyona girebildiği (Marnett,2000), 8-OHdG formasyonunun lipid peroksidasyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Wong ve ark.,2006). Wong ve ark(2006), genç ve yaşlı rat dokularında oksidatif DNA hasarı ile lipid peroksidasyonu arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir. Çanakçı ve ark.(2009b), 8-OHdG ve MDA arasında belirledikleri pozitif korelasyonla DNA hasarı üzerinde LPO'nun etkisini göstermişlerdir. Yüksek kolesterole bağlı lipid metabolizması bozuk ratların periodontal dokularında oksidatif DNA hasarının arttığı gösterilmiştir (Tomofuji ve ark.,2006). Çalışmamızda KP'li bireylerin hastalıklı bölgesindeki DOS 8-OHdG seviyelerinin daha yüksek oluşu, araştırmacıların bu bulgularını desteklemektedir.

Periodontal hastalıkların şiddeti arttıkça dişetin ekstrasellüler sıvısı olan DOS'un miktarının da arttığı belirtilmiştir (Lamster ve Ahlo,2007). Çalışmamızda DOS örnekleri elde edildikten sonra ölçülen DOS hacimleri karşılaştırıldığında, KP'li bireylerin hastalıklı bölgesindeki hacim değerleri sağlıklı bölgeden ve KP'li bireylerin sağlıklı bölgesindeki hacim değerleri ise periodontal olarak sağlıklı bireylerinkinden daha yüksek olduğu gözlenmiş ve istatistiksel olarak bu gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Ayrıca kronik periodontitisli bireylerde DOS hacim değerlerinin başlangıç periodontal tedaviyle azaldığı ve istatistiksel olarak bu azalışın anlamlı olduğu tespit edilmiştir. KP'li bireylerde DOS hacminin daha fazla olması ve periodontal tedaviyi takiben azalmasının nedeni, dişeti veya periyodonsiyumdaki enflamasyonun DOS akışını artırmasına ve periodontal tedavi sonucunda dental plak ve inflamasyonun eliminasyonu ile DOS akışının azalmasındandır. KP'li bireylerin sağlıklı bölgesindeki değerlerin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre daha yüksek oluşu başlangıçta KP grubundaki sağlıklı bölgelerde bir miktar da olsa inflamasyon varlığını gösterebilir. Tsai ve ark.(2005), KP grubunda hastalanmış ve sağlıklı iki ayrı bölgeden aldıkları DOS örneklerinde hastalanmış alanda sağlıklı bölgeye göre DOS hacminin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızın bu bulgusu Tsai ve ark.nın bulguları ile uyumludur. DOS hacim ortalamaları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlerden elde edilen klinik parametre ortalamaları arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde, DOS hacmi ile Pİ, Gİ ve SK arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir. Bu sonuç Pİ, Gİ ve SK değerleri ile DOS hacminde paralel artışın meydana gelmesi artan plakla beraber inflamasyonda artışın ve dolayısıyla iltihaba bağlı olarak cebe göç eden nötrofillerin varlığını göstermektedir. Çalışmamızda kronik periodontitisli bireylerin DOS hacim ortalamaları ile DOS 8-OHdG konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç bize artan DOS 8-OHdG seviyelerinin, sadece periodontal dokularda artan oksidatif stresi yansıtmadığını ayrıca periodontal dokuların inflamasyonunu da yansıttığını göstermektedir.

Kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgesinde yaptığımız cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3.ayda alınan Pİ, Gİ ortalamaları ve DOS hacim değerleri tedavi öncesi KP'li bireylerin sağlıklı bölgesinden alınan değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, CD değerleri ise istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. KP'li bireylerin sağlıklı bölgesinde başlangıçta saptanan DOS 8-OHdG değerleri hastalıklı bölgede 3.ayda elde edilen değerlerden daha yüksek bulunmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç KP'li bireylerin sağlıklı bölgesinde başlangıçta var olan enflamasyonu ve başlangıç periodontal tedavinin inflamasyonun azalmasında etkili olduğunu ancak cep derinliğinin azalmasında etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

Periodontal olarak sağlıklı grupla kıyaslandığında, KP'li bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi süresince 3.ayda elde edilen DOS 8-OHdG değerleri daha yüksek, tükürük 8-OHdG değerleri ise daha düşük olarak bulunmasına rağmen bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Özcan (2008) tükürükte oksidatif DNA yıkımını incelediği çalışmasında, periodontitis tedavi edildikten sonra bile periodontal dokularda meydana gelen bu DNA yıkımının fizyolojik sınırların üzerinde olabileceğini belirtmiştir. Çanakçı ve ark.(2006) periodontitisli bireylerde artmış tükürük 8-OHdG seviyesinin büyük olasılıkla periodontal doku hücrelerindeki mitokondrial DNA (mtDNA) hasarının bir yansıması olabileceğini bildirmişlerdir. Bunun nedeninin de mtDNA molekülünün hasarlı halde çoğalarak yeni nesil hücrelere bu şekilde aktarılması olduğunu rapor etmişlerdir. Kronik inflamasyon elimine edilerek periodontitis tedavi edilmiş olsa bile dokudaki hücrelerde bulunan mtDNA moleküllerinin bir kısmı halen hasarlı olduğundan DNA yıkımının göstergesi olan tükürük 8-OHdG seviyesinin fizyolojik sınırların üzerinde tespit edilebileceğini bildirmişlerdir. Çanakçı ve ark.(2006); Özcan (2008), periodontitisli bireylerin periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla tekrar hastalığa yakalanma riskinin neden daha yüksek olduğunu yukarıdaki hipoteze bağlamışlardır. Bu çalışmalarda tükürükte ortaya çıkarılan sonuçlar çalışmamızda DOS'daki 8-OHdG değerlerinin belirlenmesi ile desteklenmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı ve periodontitisli bireylerden elde edilen DOS ve tükürük 8-OHdG seviyeleriyle bireylerin yaş ve cinsiyet farklılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Yapılan araştırmalarda yaşlanma ve oksidatif DNA hasarı arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve artan yaşla birlikte organ fonksiyonlarında azalma, mutasyon sıklığında artma ve dejeneratif hastalıkların ortaya çıkması ile DNA'da 8-OHdG birikiminin arttığı ileri sürülmüştür (Yokuş ve

Çakır,2002). Çalışmamıza ileri yaşta bulunan bireylerin dahil edilmemesiyle ileri yaşın getireceği olumsuzluklar ve hatalı sonuçların önüne geçilmiştir. Sağlıklı ve KP grubu arasında yaş ile DOS ve tükürük 8-OHdG seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamaması normal olarak kabul edilmiştir. Üriner 8-OHdG seviyeleri ile yaş arasında anlamlı korelasyonlar bulunurken (Loft ve ark.,1992; Wu ve ark.,2004), tükürük 8-OHdG seviyeleri ile yaş ve cinsiyet arasında korelasyonların olmadığı belirtilmiştir (Takane ve ark.,2002; Su ve ark.,2009). Tükürük açısından değerlendirildiğinde geçmiş çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak yaş ve cinsiyet ile 8-OHdG arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda tükürük 8-OHdG değerleri ortalamaları ile tüm ağızdan elde edilen klinik parametre ortalamalarının arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve tükürük 8-OHdG seviyeleri ile Pİ, Gİ ve SK arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı, tükürük 8-OHdG ile CD ve KAK değerleri arasında anlamlı negatif bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Tükürük 8-OHdG seviyeleri ile KAK ve CD ortalamaları arasında korelasyonlar incelendiğinde anlamlı korelasyonların olmadığı belirtilmiştir (Takane ve ark.,2002; Takane ve ark.,2005; Çanakçı ve ark.,2009b). Tükürük 8-OHdG seviyelerinin hastalığın şiddeti ile direkt ilişkisinin olmadığı ve periodontal çevrede artmış olan oksidatif stresin yıkıcı periodontal hastalığın şiddeti üzerinde direkt olarak etkisini gösteremeyeceği ileri sürülmüştür (Çanakçı ve ark.,2009b). Özcan (2008), gerek kontrol gerekse periodontitisli grupta tükürük 8-OHdG değerleri ile Pİ, Gİ ve CD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda DOS 8-OHdG değerleri ortalamaları ile tüm ağız ve örnek alınan dişlerden elde edilen klinik parametre ortalamaları arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve DOS 8-OHdG seviyeleri ile Pİ, Gİ ve SK arasında pozitif bir korelasyon olduğu, DOS 8-OHdG ile CD ve KAK değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Mikrobiyal dental plağın periodontal hastalığın primer nedeni olduğu düşünülürse Pİ'nin doku hasar yıkımı ile pozitif ilişkisi anlamlıdır. Ayrıca Gİ ve SK'nın DOS 8-OHdG seviyeleri ile pozitif korelasyonda olması kanama esaslı indekslerin periodontal hastalığın aktivitesinin izlenmesi açısından yararlı veriler sağladığını göstermektedir. Periodontal yıkımın etkisinin çoğunlukla etkilenen dişin destek dokularında sınırlı olduğu düşünüldüğünde tercih edilecek analiz örneklerinin bölgeye özgü toplanması önemlilik kazanmaktadır.

Araştırmamızın sonuçları literatürle uyumlu şekilde, ROT'ların çeşitli DNA hasarları meydana getirerek doku yıkımına neden olabileceklerini göstermektedir. Oral biyolojik sıvılardan DOS'un, periodontal hastalıkların ana etkeni olan mikrobiyal dental plağa karşı gelişen konak doku cevabının göstergesi olarak incelenmesinin hastalık aktivasyonu ve prognozu açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız başlangıç periodontal tedavi sonucunda 8-OHdG seviyelerinin azalması ile oksidatif stresin periodontitisin patolojisinde önemli bir rol oynadığını ve 8-OHdG'nin periodontitis ile oksidatif stres ilişkisinin araştırılmasında, tedavinin başarısının ve hastalığın gidişatının belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulguları arasında saptanan korelasyonlar ile oksidatif DNA yıkım belirteci olan DOS 8-OHdG'nin periodontal hastalığın varlığından etkilendiği saptanmıştır.

Literatürde periodontal hastalığa sahip bölgelerde periodontal tedavinin oksidatif DNA hasarına etkisini dişeti oluğu sıvısı kullanarak inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ilk defa lokal oksidatif DNA hasarı üzerine periodontal tedavinin etkinliği, DOS 8-OHdG düzeylerindeki değişimler klinik verilerle desteklenerek incelenmiştir. Daha geniş örnekli hasta gruplarında, uzun süreli ileri dönem çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik periodontitisli bireylerin tükürük 8-OHdG seviyeleri ile periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük 8-OHdG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu durumun tükürüğün periodontal hastalıkları belirlemede etkili bir diagnostik sıvı olmadığını düşündürmektedir.
2. Kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgesindeki DOS 8-OHdG seviyeleri periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS 8-OHdG seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı bölgesindeki DOS 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS 8-OHdG seviyelerinden anlamlı düzeyde yüksek olmadığı ancak KP grubunda hastalıklı ve sağlıklı bölgelerde 8-OHdG açısından farklılık olduğu bulunmuştur. Bu bulgu kronik periodontitisli bireylerin doku hücrelerinde özellikle periodontal cepte oksidatif DNA hasarının dolayısıyla oksidatif stresin arttığını göstermektedir.
3. Kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı bölgesinden alınan DOS örneklerinde 8-OHdG değerlerinin tükürük örneklerindeki 8-OHdG değerlerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum tükürüğün oldukça karmaşık bir yapısının olduğunu ve tükürük 8-OHdG seviyelerinin pek çok faktör tarafından etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca tükürük ve DOS analiz sıvıları olarak karşılaştırıldığında, periodontal hastalıkta DOS'un daha tercih edilebilir bir sıvı olduğu fikrini desteklemektedir.
4. Kronik periodontitisli bireylerde tükürük 8-OHdG seviyelerinde tedavi süresince anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Kronik periodontitisli bireylerde DOS örneklerine ait 8-OHdG ölçüm değerleri tedavi öncesi ve tedaviyi takip eden 10.gün, 1. ve 3.ay dönemlerinde elde edilen değerlerde anlamlı farklılık göstermiştir. DOS 8-OHdG değerleri tedavi ile birlikte anlamlı seviyede azalmıştır. Bu durum DNA yıkımının miktarındaki azalmanın kronik inflamasyonun elimine edilmesiyle ilişkili olduğunu ve hastalığın tedavi edilmesiyle periodontal dokularda özellikle periodontal cepteki DNA hasarının azaldığını göstermektedir.

5. Kronik periodontitisli bireylerin DOS hacim ortalamaları ile DOS 8-OHdG konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgu artan DOS 8-OHdG seviyelerinin, sadece periodontal dokularda artan oksidatif stresi yansıtmadığını ayrıca periodontal dokuların inflamasyonunu da yansıttığını göstermektedir.
6. DOS ve tükürük 8-OHdG seviyeleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu bulgu belirli bir yaşın altında yaş faktörünün fizyolojik DNA hasarları üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir.
7. Kronik periodontitisli bireylerin DOS 8-OHdG seviyeleri ile Pİ, Gİ ve SK skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edilirken, DOS 8-OHdG ile CD ve KAK skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu bulgu DNA hasarlarının inflamasyon derecesi ve mikrobiyal dental plak miktarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.
8. Periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen sistemik faktörler sonucu meydana gelen oksidatif stresin periodontal dokularda yarattığı DNA hasarını değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Oksidatif stresin periodontitisin patolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Periodontal tedavileri destekleyen antioksidanların kullanımı ile oksidatif stresin neden olduğu doku yıkımının önüne geçilebilir ve periodontal hastalığa yatkın bireylerin koruyucu tedavilerinde başarı sağlanarak zamandan ve masraftan tasarruf edilebilir.

KAYNAKLAR

- AAP (The American Academy of Periodontology)**. The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*. 1999;70:457-470.
- Ainamo J**, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-35.
- Akagi S**, Nagake Y, Kasahara J, Sarai A, Kihara T, Morimoto H, et al. Significance of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in patients with chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8:192-5.
- Akalın FA**, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34:558-565.
- Akpınar A**, Marakoğlu İ. Dişeti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri. *CÜ Diş Hek Fak Derg*. 2002;5(1):45-48.
- Allen DB**, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, Chang M, Le AX, Hopf HW, Hunt TK. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997;132:991-996.
- Arabacı T**, Çiçek Y, Çanakçı V, Çanakçı CF, Özgöz M, Albayrak M, Keleş ON. Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF-κB Activation in Chronic Periodontitis. *Eur J Dent*. 2010;4:454-461.
- Arana C**, Cutando A, Ferrera MJ, Gómez-Moreno G, Worf CV, Bolaños MJ, Escames G, Acuña-Castroviejo D. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(9):554-9.
- Armitage GC**. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:9-21.
- Ataoğlu T**, Gürsel M. *Periodontoloji*. III.Baskı, Damla Ofset A.Ş., Konya, 1999.
- Attström R**, Egelberg J. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevices. *J Periodontol Res*. 1970;5:48-55.
- Badersten A**, Nilveus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy. V. Patterns of probing attachment loss in non-responding sites. *J Clin Periodontol*. 1985;12:270-282.
- Baeurele PA**, Baltimore D. Activation of DNA binding activity in an apparently cytoplasmic precursor of the NF-κB transcription factor. *Cell*. 1998;53:211-217.
- Bahar G**, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species and antioxidant profile. *Cancer*. 2007;109:54-59.

- Baltacıoğlu E**, Akalın FA, Alver A, Değer O, Karabulut E. Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008;53:716-722.
- Bartold PM**, Wiebkin OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. *J Periodontal Res.* 1984;19:390-400.
- Batista AC**, Silva TA, Chun JH, Lara VS. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Dis.* 2002;8:254-260.
- Battino M**, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(4):458-476.
- Bobyrev VN**, Rozkolupa NV, Skripnikova TP. Experimental and clinical basis for the use of antioxidants as agents for treating and preventing periodontitis. *Stomatologiya.* 1994;73:11-18.
- Bodinka A**, Schmidt H, Henkel B, Flemmig TF, Klaiber B, Karch H. Polymerase chain reaction for the identification of *Porphyromonas gingivalis* collagenase genes. *Oral Microbiol Immunol.* 1994;9:161-165.
- Bogdan C**, Rölinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol.* 2000;12:64-76.
- Burçak G**, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med.* 2004;35:159-169.
- Cao CF**, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol.* 1989;16:17-20.
- Carranza FA**, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza's clinical periodontology. 10th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co. 2007.
- Champagne CM**, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2003;31:167-80.
- Chamulitrat W**, Stremmel W, Kawahara T, Rokutan K, Fugii H, Wingler K, Schmidt HH, Schmidt R. A constitutive NADPH oxidase-like system containing gp91phox homologs in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1000-1009.
- Chance B**, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 1979;59:527-605.
- Chapple ILC**. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 1996;49:M247-M255.
- Chapple ILC**. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24:287-296.

- Chapple IL, Matthews JB.** The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology* 2000. 2007;43:160-232.
- Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB.** Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007;34:103-110.
- Chen WY, Abatangelo G.** Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999;7:79-89.
- Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT.** Urinary 8-OHdG and its analogs as DNA marker of oxidative stress, development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta.* 2003;334:87-94.
- Cobb CM.** Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.* 1996;1:443-90.
- Cobb CM.** Clinical significance of nonsurgical periodontal therapy: an evidence based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2002;29:6-16.
- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J.** Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation and disease. *FASEB J.* 2003;17:1195-1214.
- Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ.** Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435-64.
- Curnette JT, Babior BM.** Chronic granulomatous disease. *Adv Hum Genet.* 1987;16:229-45.
- Çağlayan F, Yılmaz AB.** Rekürrent aftöz stomatitisli hastalarda tükürük antioksidan seviyeleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2008;18:99-104.
- Çakatay U, Kayalı R.** Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 2006;37:162-167.
- Çanakçı CF, Çiçek Y, Çanakçı V.** Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow).* 2005;70:619-628.
- Çanakçı CF, Tatar A, Çanakçı V, Çiçek Y, Öztaş S.** New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:1894-1900.
- Çanakçı CF, Çanakçı V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Çiçek Y et al.** Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2009a;57(3):205-11.
- Çanakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V.** Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent.* 2009b;3(2):100-6.

- D’Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS.** Periodontal therapy: a novel acute inflammatory model. *Inflamm Res.* 2005;54:412-414.
- D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N.** Oxidative stress, systemic inflammation and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89(11):1241-1246.
- Dalle-Donne I, Aldini G, Garini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A.** Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med.* 2006;10:389-406.
- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N.** A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):316-28.
- Develioğlu AH, Taner İl, Yamalık N, Kılınç K.** Erişkin Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerin Dişeti Cebi Sıvıları ve Dişeti Doku Örneklerindeki Myeloperoksidaz Aktivite Düzeylerinin Tespiti. *CÜ Diş Hek Fak Derg.* 1998;1(2):24-27.
- Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP.** Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000.* 2004;35:53-74.
- Drisko CH.** Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000.* 2001;25:77-88.
- Eggert FM, Drewell L, Bigelow JA, Speck JE, Goldner M.** The pH of gingival crevices and periodontal pockets in children, teenagers and adults. *Arch Oral Biol.* 1991; 36:233–238.
- Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, Yamamoto T, Watanabe T.** Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2008;53:324-329.
- Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Kokeguchi S, Yamamoto T.** Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *J Periodontal Res.* 2009;44(4):434-42.
- Elbim C, Bailly S, Chollet-Martin S, Hakim J, Gougerot-Pocidal MA.** Differential priming of proinflammatory cytokines on human neutrophil oxidative burst in response to bacterial N-formyl peptides. *Infect Immun.* 1994;62:2195-201.
- Evans MD, Cooke MS.** Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays.* 2004;26:533-542.
- Fisher-Nielsen LS, Jensen KG.** Effect of ascorbate and 5-aminosalicylic acid on light-induced 8-hydroxydeoxyguanosine formation in V79 Chinese hamster cells. *Carcinogenesis.* 1993;14:2431-2433.
- Flemming TF.** Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4:32-37.
- Foote CS, Denny RW.** Chemistry of singlet oxygen. VIII: Quenching by b-carotene. *J Am Chem Soc.* 1968;90:6233–6235.

- Fridovich I.** Superoxide dismutase: an adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem.* 1989;264:7761-4.
- Garrett IR, Boyce BF, Oreffo ROC, Bonewald L, Poser J, Mundy GR.** Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1990;85:632–639.
- Govindaraj P, Khan NA, Gopalakrishna P, Chandra RV, Vanniarajan A, Reddy AA, Singh S, Kumaresan R, Srinivas G, Singh L, Thangaraj K.** Mitochondrial dysfunction and genetic heterogeneity in chronic periodontitis. *Mitochondrion.* 2011;11:504-512.
- Gracy RW, Talent JM, Kong Y, Conrad CC.** Reactive oxygen species: the unavoidable environmental insult? *Mutat Res.* 1999;428(1-2):17-22.
- Greenstein G.** The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. *J Periodontol.* 1984;55:684-688.
- Greenstein G.** Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review. *J Periodontol.* 1992;63(2):118-30.
- Greenstein G.** Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review. *JADA.* 2000;131:1580-1592.
- Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW.** Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig.* 2008;12:345-352.
- Gustafsson A, Åsman B, Bergstrom K.** Priming response to inflammatory mediators in hyperreactive peripheral neutrophils from adult periodontitis. *Oral Dis.* 1997;3:167–171.
- Gutteridge JMC.** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12):1819-1828.
- Gürkan A.** Kronik periodontitisin cerrahisiz tedavisine ek olarak kullanılan düşük doz doksisisiklinin klinik parametrelere ve dişeti oluşu sıvısı TGF- β^1 seviyesine etkisi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Doktora Tezi, 2004.
- Hall TJ, Schaeublin M, Jeker H, Fuller K, Chambers TJ.** The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochem Biophys Res Comm.* 1995;207:280–287.
- Halliwell B, Clement MV, Long LH.** Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett.* 2000;486:10–13.
- Halliwell B, Gutteridge JM.** The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 1990;280:1-8.
- Horiuchi M, Yamamoto T, Tomofuji T, Ishikawa A, Morita M, Watanabe T.** Toothbrushing promotes gingival fibroblast proliferation more effectively than removal of dental plaque. *J Clin Periodontol.* 2002;29:791-5.

- Horton** AL, Boggess KA, Moss KL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease, oxidative stress and risk for preeclampsia. *J Periodontol.* 2010;81(2):199-204.
- Hung** HC, Dauglass CW. Meta analysis of the effect of scaling and root planing surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing dept and attachment loss. *J Clin Periodontol.* 2002;29:975-986.
- Imlay** JA, Fridovich I. Assays of metabolic superoxide production in *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1991;266:6957-65.
- Jeffcoat** MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, Gordon JM, Gunsolley JC, Killooy WJ, Lowenguth RA, Magnusson NI, Offenbacher S, Palcanis KG, Proskin HM, Finkelman RD, Flashner M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planning alone. *J Periodontol.* 1998;69:989-97.
- Jimi** E, Aoki K, Saito H, D'Acquisto F, May MJ, Nakamura I, Sudo T, Kojima T, Okamoto F, Fukushima H, Okabe K, Ohya K, Ghosh S. Selective inhibition of NF- κ B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bonedestruction in vivo. *Nat Med.* 2004;10:617-624.
- Kanofsky** JR, Hoogland H, Wever R, Weiss SJ. Singlet oxygen production by human eosinophils. *J Biol Chem.* 1988;263:9692-9696.
- Kasai** H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducig agents. *Nucl Acids Res.* 1984;12:2137-45.
- Kaufman** E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis-a review. *J Clin Periodontol.* 2000;27:453-465.
- Key** LL, Wolf WC, Gundberg CM, Ries WL. Superoxide and bone resorption. *Bone.* 1994;15:431-436.
- Khwaja** A, Carver JE, Linch DC. Interactions of GM-CSF, G-CSF and TNF- α in the priming of the neutrophil respiratory burst. *Blood.* 1992;79:745-753.
- Kinane** DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;24:215-225.
- Knowles** RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994;298:249-258.
- Konopka** T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2007;55:417-422.
- Kornman** KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008;79(8):1560-8.
- Krinsky** N. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:248-254.

- Lamster IB.** Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol.* 1997;2(1):123-137.
- Lamster IB, Ahlo JK.** Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:216-29.
- Lamster IB, Novak MJ.** Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992;3:31–60.
- Lee JY, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS.** Comparison of the composition of oral mucosal residual saliva with whole saliva. *Oral Dis.* 2007;13(6):550-4.
- Liberman TO, Baltimore D.** Activation of interleukin-6 gene expression through NF- κ B transcription factor. *Mol Cell Biol.* 1990;10:2327-34.
- Lim PS, Cheng YM, Wei YH.** Large-scale mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of patients with end-stage renal disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(5):454-63.
- Lindhe J, Lang NP, Karring T.** Textbook of clinical periodontology and implant dentistry. 5th ed, UK, Blackwell Publishing Ltd., 2008.
- Listgarten MA.** Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13:418-430.
- Little RE, Gladen B C.** Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol.* 1999;13:347–352.
- Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjonneland A, Overvad K, Poulsen HE.** Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis.* 1992;13(12):2241–2247.
- Lowenguth RA, Greenstein G.** Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontology 2000.* 1995;9:14-22.
- Löe H, Silness J.** Periodontal disease in pregnancy I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:531-551.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB.** Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;35:177-87.
- Makarov SS.** NF- κ B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today.* 2000;6:441–448.
- Maly FE.** The B-lymphocyte: a newly-recognised source of reactive oxygen species with immunoregulatory potential. *Free Radic Res Commun.* 1990;8:143-8.
- Marnett LJ.** Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis.* 2000;21:361–370.
- Miller DR, Lamster IB, Chasens AI.** Role of the polymorphonuclear leukocyte in periodontal health and disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11:1-15.
- Miyasaki KT.** The neutrophil mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol.* 1991;62:761-774.

- Monboisse** JC, Borel P. Oxidative damage to collagen. *EXS*. 1992;62:323–327.
- Monteiro da Silva** AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1995;22:516-526.
- Moseley** R, Waddington RJ, Embery G. Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1362:221–231.
- Moseley** R, Waddington RJ, Embery G. The modification of alveolar bone proteoglycans by reactive species in vitro. *Connect Tissue Res*. 1998;37:13–28.
- Mukhopadhyay** CK, Chatterjee IB. Free metal iondependent oxidative damage of collagen. Protection by ascorbic acid. *J Biol Chem*. 1994;269:30200–30205.
- Nagashima** M, Kasai H, Yokota J, Nagamachi Y, Ichinose T, Sagai M. Formation of an oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in mouse lung DNA after intratracheal instillation of diesel exhaust particles and effects of high dietary fat and beta-carotene on this process. *Carcinogenesis*. 1995;16:1441–1445.
- Osborn** L, Kunkel S, Nabel G. Tumour necrosis factor α and interleukin-1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of nuclear factor- κ B. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86:2236-40.
- Ower** PC, Ciantar M, Newman HN, Wilson M, Bulman JS. The effects on chronic periodontitis of a subgingivally-placed redox agent in a slow release device. *J Clin Periodontol*. 1995;22(6):494-500.
- Özcan** E. Periodontitisli hastalarda başlangıç ve cerrahi periodontal tedavinin tükürük 8-OHdG (8-hydroxy-deoxyguanosine) seviyesi değişimiyle ilişkisinin incelenmesi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora Tezi, 2008.
- Özdemir** H, Marakoğlu İ. Periodontopatojenler. *CÜ Diş Hek Fak Derg*. 2004;7:52-59.
- Özmeric** N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta*. 2004;343: 1-16.
- Page** RC, Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11.
- Page** RC, Offenbacher S, Schroeder BH, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997;14:216-48.
- Page** RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease a summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34:235-48.
- Page** RC, Schroeder HE. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol*. 1981;52(9):477-491.

- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR.** Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10:255-264.
- Pendyala G, Thomas B, Kumari S.** The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2008;12(3):79-83.
- Perry DA, McDowell J, Goodis HE.** Gingival microcirculation response to tooth brushing measured by laser doppler flowmetry. *J Periodontol.* 1997;68:990-5.
- Petersen SV, Oury TD, Ostergaard L, Valnickova Z, Wegrzyn J, Thogersen IB, Jacobsen C, Bowler RP, Fattman CL, Crapo JD, Enghild JJ.** Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) binds to type-I collagen and protects against oxidative fragmentation. *J Biol Chem.* 2004;279:13705–13710.
- Pryor WA.** Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes, and reactions. *Annu Rev Physiol.* 1986;48:657-67.
- Rai B, Anand SC.** Gingivitis and periodontitis: 8-hydroxydeoxyguanosine. *Adv in Med Dent Sci.* 2008;2(1):4-6.
- Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC.** Effect of Scaling and Root Planning on Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels: Periodontitis. *The Internet Journal of Dental Science.* 2007;5(2).
- Rall LC, Roubenoff R, Meydani SN, Han SN, Meydani M.** Urinary 8-OHdG as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *J Nutr Biochem.* 2000;11:581-584.
- Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Shick RA, Burgett FG.** Longitudinal study of periodontal therapy. *J Periodontol.* 1973;44:66-70.
- Reddy S.** Essentials of clinical periodontology and periodontics. Second Edition, New Delhi, Jaypee brothers medical publishers Ltd., 2008;80.
- Ridgeway EE.** Periodontal disease: diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract.* 2000;12:79-83.
- Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschal KH.** Correlation Between Sulcus Rate and Clinical and Histological Inflammation of the Marginal Gingiva. *Helv Odont Acta.* 1970;14:21-26
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD.** Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997;14:173-201.
- Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K.** Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20:216–220.
- Segal AW.** How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197-223.
- Sezer U.** Plağa bağlı gingivitisli, kronik periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde DNA hasarının bir markırı olarak total tükürük 8-OHdG seviyelerinin

değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Doktora Tezi, 2006.

- Silness J, Loe H.** Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.
- Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ.** Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res.* 1988;175:266-276.
- Silverton SF, Mesaros S, Markham GD, Malinski T.** Osteoclast radical interactions: NADPH causes pulsatile release of NO and stimulates superoxide production. *Endocrinol.* 1995;136:5244-5247.
- Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS.** Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Rad Biol Med.* 2000;28:1387-1404.
- Slade GD, Sanders AE.** The paradox of better subjective oral health in older age. *J Dent Res.* 2011;90:1279-1285.
- Slots J, Ting M.** Actinobacillus actinomycetemcomitans and porphyromonas gingivalis in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol* 2000. 1999;20:82-121.
- Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM.** Salivary DNA, lipid and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med.* 2009;46:914-921.
- Sugano N, Yokoyama K, Oshikawa M, Kumagai K, Takane M, Ito K.** Detection of streptococcus anginosus and 8- hydroxydeoxyguanosine in saliva. *J Oral Sci.* 2003;45:181-184.
- Suomalainen K, Sorsa T, Lindy O, Saari H, Konttinen YT, Uitto VJ.** Hypochlorous acid induced activation of human neutrophil and gingival crevicular fluid collagenase can be inhibited by ascorbate. *Scand J Dental Res.* 1991;99:397-405.
- Şimşek F.** Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu. *T Klin J Pediatr.* 1999;8:42-47.
- Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K.** New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol.* 2002;73:551-554.
- Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K.** A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci.* 2005;47:53-57.
- Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, Ekuni D, Yamanaka R, Takeuchi N, Yamamoto T.** Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2008;79:2136-2142.

- Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M.** Short-Term Effects of Non-Surgical Periodontal Treatment on Plasma Level of Reactive Oxygen Metabolites in Patients with Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:901-906.
- Tatakis DN, Kumar PS.** Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49:491-516.
- Toker H, Özdemir H, Eren K.** Sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin dişeti oluğu sıvısı myeloperoksidaz seviyeleri üzerine etkisi. *CÜ Diş Hek Fak Derg.* 2009;12(1):5-11.
- Tomofuji T, Azuma T, Kusano H, Sanbe T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Watanabe T.** Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: Effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Letters.* 2006;580:3601-3604.
- Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC.** Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodont Res.* 2005;40:378–384.
- Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Welden U.** Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *J Periodont Res.* 1994;29:167-173.
- Varani J, Fligiel SEG, Till GO, Kunkel RG, Ryan US, Ward PA.** Pulmonary endothelial cell killing by human neutrophils: possible involvement of hydroxyl radical. *Lab Invest.* 1985;53:656-63.
- Vincenti MP, Burrell TA, Taffet SM.** Regulation of NF- κ B activity in murine macrophages: effect of bacterial lipopolysaccharide and phorbol ester. *J Cell Physiol.* 1992;150:204-13.
- Waddington RJ, Moseley R, Embery G.** Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis.* 2000;6:138–151.
- Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC.** The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodont Res.* 2004;39:287-293.
- Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G.** Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55:70-78.
- Whiteman M, Halliwell B.** Prevention of peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and inactivation of alpha 1-antitrypsin by antibiotics. *Free Rad Res.* 1997;26:49–56.

- Wilson** TG, Kornman KS. Fundamentals of periodontics. Second Edition, Chicago, Quintessence publishing Co Inc., 2003;88.
- Wolfram** R, Oguogho A, Palumbo B, Sinzinger H. Enhanced oxidative stress in coronary heart disease and chronic heart failure as indicated by an increased 8-epi-PGF(2alpha). *Eur J Heart Fail.* 2005;7:167-172.
- Wong** YT, Ruan R, Tay FE. Relationship between levels of oxidative DNA damage, lipid peroxidation and mitochondrial membrane potential in young and old F344 rats. *Free Radic Res.* 2006;40:393–402.
- Wrona** MZ, Dryhurst G. Oxidation of serotonin by superoxide radical: implications to neurodegenerative brain disorders. *Chem Res Toxicol.* 1998;11:639-650.
- Wu** LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta.* 2004;339:1-9.
- Yamalik** N, Caglayan F, Kilinc K, Kilinc A, Tumer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status. *J Periodontol.* 2000;71:460–467.
- Yokuş** B, Çakır DÜ. İn vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy-2-deoxyguanosine. *T Klin J Med Sci.* 2002;22:535-543.

EK 1. Etik Kurul Onayı


SAMSUN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI


TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
2	2009/ 21-67	28.10.2009

Etik Kurul 28.10.2009 tarihinde Prof. Dr. Abdulkerim BEDİR'in Başkanlığında toplandı.

KARAR NO: 21

OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı tarafından kurulumuza sunulan **“Kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi”** başlıklı Yrd.Doç.Dr. Feyza Otan Özden'e ait *Samsun Klinik Araştırmalar Etik Kurul 2009/21* Karar nolu **ilaç dışı** nitelikli araştırma projesinin, amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, İKU ve Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esaslarına göre incelenmiş; araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun etik kurulumuza bildirilmesine oy birliği ile karar verildi.


Ecz. Güle KÖSEDAĞ
Başkan Yardımcısı


Prof. Dr. Abdulkerim BEDİR
Başkan

Prof. Dr. Alişan YILDIRAN
Üye

Prof. Dr. Cafer EROĞLU
Üye

Doç. Dr. Cafer POLAT
Üye

Doç. Dr. Mehmet Ali CENGİZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KURT
Üye

Yrd. Doç. Dr. İlyas EMİNOĞLU
Üye KATILMADI

Yrd. Doç. Dr. Berfin MELİKOĞLU
Üye

Mali Müşavir İsmail POLAT
Üye

Avk. Özgür BİLGİCİ
Üye KATILMADI (duruşmada)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Ondokuzmayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yapılacak olan 'Kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi' konulu klinik araştırmaya gönüllü olmak ister misiniz?

Bu araştırmanın amacı, hastaların genelde farkında olmadığı fakat dünya popülasyonunun çoğunluğunda karşılaşılan diş destek dokularındaki kronik iltihabi hastalığın(kronik periodontitis) nedenlerinden birini araştırmak ve bu hastalığın tedavisine yönelik çalışmalara yol gösterici olmaktır. Bu araştırmada hastaya yapılacak işlemler, dişeti tedavisinden önce diş ve dişeti birleşimine yerleştirilen kağıt konlarla bu bölgeden sıvı toplanacaktır ve periodontal aletlerle (kretuvar, küret) uygulanan diştaşı temizliği ve küretaj işlemlerini içeren dişeti tedavilerinden(periodontal tedaviler) sonra 3.,12.,21.,30. günlerde ve 3.ayda bu işlem tekrarlanacaktır. Bu kağıt konlar laboratuarda analiz edilecektir. Bu şartları kabul ederseniz araştırmaya gönüllü olarak katılmış olacaksınız. Kabul etmeme durumunda tedavileriniz örnek toplama işlemi olmadan yapılacaktır.

Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlıklar ve riskler minimaldir. Bu minimal riskler periodontal tedaviler sırasında her olguda görülebilen kanama, hassasiyet ve ödemdir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0362 312 1919/3366 nolu telefondan Yrd.Doç.Dr.Feyza Otan ÖZDEN veya Araş.Gör.Dt.Figen ÖNGÖZ'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. **Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.** Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.:

Tarih ve İmza:

EK 3. Hasta Kavıt ve Takıp Formu

Adı Soyadı:			Tarih:		
Yaşı:					
Cinsiyeti:	E ()	K ()			
Dosya No:					
Telefon No:					
Endikasyon:					
	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		
	Hastalıklı	Sağlıklı	10. Gün	1. Ay	3. Ay
DOS Toplama Bölgesi					
DOS Hacmi					
Tükürük Miktarı					
DOS 8-OHdG Miktarı					
Tükürük 8-OHdG Miktarı					

ÖZGEÇMİŞ

13 Eylül 1982 yılında Trabzon'da doğdum. İlkokulu Trabzon Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu'nda okudum. Orta öğrenimimi Trabzon Yunus Emre Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne girdim ve 2006 yılında mezun oldum. Bir süre Trabzon'da serbest diş hekimi olarak çalıştıktan sonra, 2007 Eylül ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. 2007 Kasım ayında Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Evliyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.