



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**GENERALİZE KRONİK PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE METRONİDAZOL +
AMOKSİSİLİN TEDAVİSİNİN SERUM VE
TÜKÜRÜK TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE
VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ ENZİM
AKTİVİTE DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

**Pınar YUVA
DOKTORA TEZİ**

Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2012

ONAY

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı

Velat W

[Signature]

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Pınar YUVA'nın hazırladığı "Generalize Kronik Periodontitisli Bireylerde Metranidazol+Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

[Signature]

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI

[Signature]

Doç. Dr. Esra BALTACIOĞLU

[Signature]

Doç. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI

[Signature]

Doç. Dr. Figen ÇİZMECİ ŞENEL

[Signature]

Doç. Dr. Ahmet ALVER

[Signature]

Tarih: 08/10/2012

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../.... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

Pınar YUVA

İthaf

Hayatın tüm zorluklarını yenmemde bana sonsuz

güç veren en değerli varlığım, Ada'ya

TEŞEKKÜR

Mesleki ve kişisel eğitimimin her yönüyle yakından ilgilenen, doktora eğitimimin tamamında hem bir hoca, hem de bir insan olarak daima desteğini hissettiğim, meslek ahlakı, insanlara olan saygı ve sevgisi, merhamet ve adalet duygusuyla her zaman bana yol gösteren çok değerli danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Esra Baltacıoğlu'na,

Tezimin laboratuvar aşamalarını büyük bir özveri ile gerçekleştiren, bilgi ve fikirleriyle desteğini esirgemeyen, değerli hocalarım Doç. Dr. Ahmet Alver ve Yrd. Doç. Dr. Fulya Balaban Yücesan'a,

Mesleki ve sosyal hayatta bilgi ve tecrübelerinden faydanlandığım ve her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sevgili hocalarım Doç. Dr. Bora Bağış, Yrd. Doç. Dr. M.Birol Özel, Yrd. Doç. Dr. Tamer Tüzüner, Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet Korkmaz ve Yrd. Doç. Dr. Yavuz Tolga Korkmaz'a,

Birlikte çalıştığım süre boyunca yalnızca bir asistan odasını, kliniği değil, iyisiyle kötüsüyle hayatın her yönünü paylaştığım ve beraber çalışmaktan her zaman zevk aldığım, sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Dt. Özlem Saraç Atagün, Dt. Malike Aslan Kehribar, Dt. Güven Aydın, Dt. Mümin Yılmaz ve Dt. Aslı Kahraman'a,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tezimin istatistik aşamasında da kendi hayatından ve vaktinden özveride bulunarak hiçbir yardımı esirgemeyen, canım ablam Yrd. Doç. Dr. Filiz Kardiyen'e,

Sıkıntılı günlerime ortak olan ve tezime büyük katkıları olan, canım ablam Dr. Yeliz Yuva Aydemir'e,

Mesafelere rağmen hep desteğini yanıbaşımnda hissettiğim, canım dostum Dr. Dt. Duygu Boynueğri'ye,

Sevgisini, desteğini hiç esirgemeyen ve hep yanımda olan, canım anneme,
Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dt. Pınar YUVA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İç Kapak Sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xiv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Periodontitis	5
4.1.1 Kronik Periodontitis	6
4.2 Periodontal Hastalık Patogenezi	8
4.3 Periodontal Hastalık Aktivitesi	11
4.4 Tükürük	12
4.5 Serum	13
4.6 Serbest Radikaller	13
4.7 Serbest Oksijen Radikalleri	15

4.8	Reaktif Oksijen Türleri	15
4.8.1	Süperoksit Radikali	16
4.8.2	Hidrojen Peroksit	17
4.8.3	Hidroksil Radikali	18
4.8.4	Hipoklorik Asit	19
4.8.5	Singlet Oksijen	20
4.8.6	Peroksil Radikalleri	20
4.9	Reaktif Nitrojen Türleri	21
4.10	Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları	22
4.11	Reaktif Oksijen Türlerinin Fonksiyonları	25
4.11.1	DNA Üzerine Etkileri	25
4.11.2	Lipitler Üzerine Etkileri	26
4.11.3	Proteinler Üzerine Etkileri	28
4.12	Oksidatif Stres	29
4.13	Antioksidanlar	30
4.13.1	Antioksidanların Sınıflandırması	31
4.13.2	Enzimatik Antioksidanlar	35
4.13.2.1	Süperoksit Dismutaz	35
4.13.2.2	Glutasyon Peroksidaz	36
4.13.2.3	Katalaz	37
4.13.3	Enzim Olmayan Antioksidanlar	38
4.13.3.1	Vitamin C (Askorbik Asit)	38
4.13.3.2	Vitamin E (α -Tokoferol)	39
4.13.3.3	Karotenoitler	40

4.13.3.4	Koenzim Q10	41
4.13.3.5	Ürik Asit	41
4.13.3.6	Flavonoitler	42
4.13.3.7	Glutasyon	42
4.13.3.8	Lipoik Asit	43
4.13.3.9	Melatonin	44
4.13.3.10	Albümin	45
4.13.3.11	Haptoglobin	45
4.13.3.12	Sistein	45
4.13.3.13	Seruloplazmin	45
4.13.3.14	Ferritin	45
4.13.3.15	Transferin ve Laktoferrin	46
4.13.3.16	Oksipurinol	46
4.13.3.17	Bilirübin	46
4.13.3.18	Mannitol	46
4.13.4	Total Antioksidan Kapasite	46
4.14	Antibiyotikler	47
4.14.1	Periodontitisin Tedavisinde Antibiyotik Kullanımı	48
4.14.1.1	Metronidazol	49
4.14.1.2	Penisilinler	51
4.14.1.3	Tetrasiklinler	52
4.14.1.4	Klindamisin	53
4.14.1.5	Azitromisin	53
4.14.1.6	Spiramisin	54

4.14.1.7	Siprofloksasin	54
4.15	Periodontal Hastalıkta ROT Üretimi	55
4.16	Periodontal Doku Yıkımında Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü	56
4.17	Periodontal Hastalıkta Total Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi	57
4.18	Periodontal Hastalıkta Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi	58
4.19	Kronik Periodontitisin Tedavisi	60
4.20	Periodontal Hastalıkların Tedavisinde Metronidazol Amoksisilin Kombinasyonunun Kullanımı	61
5.	BİREYLER ve YÖNTEM	65
5.1	Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Klinik Çalışmalar	65
5.1.1	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	65
5.1.2	Çalışma Gruplarının Seçimi	65
5.1.2.1	Kronik Periodontitis Grupları	65
5.1.2.2	Kontrol Grubu	66
5.1.3	Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi	66
5.1.3.1	Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Düzeyi Ölçümleri	66
5.1.3.2	Gingival İndeks	67
5.1.3.3	Kanama İndeksi	67
5.1.3.4	Plak İndeksi	67
5.1.3.5	Radyografik Değerlendirmeler	67
5.1.4	Örnekleme İşlemleri	67
5.1.4.1	Tükürük Örnekleri	67
5.1.4.2	Serum Örnekleri	68
5.1.5	Çalışma Planı	68

5.2	Laboratuar Çalışmaları	71
5.2.1	Total Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi	71
5.2.2	Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	72
5.3	İstatistiksel Yöntem	73
6.	BULGULAR	74
6.1	Demografik Bulgular	74
6.2	Klinik Bulgular	76
6.3	Laboratuar Bulguları	78
6.4	Korelasyonlar	86
7.	TARTIŞMA	91
8.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	107
9.	KAYNAKLAR	109
10.	EKLER	133
10.1	EK 1. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	134
11.	ETİK KURUL ONAYI	139
12.	ÖZGEÇMİŞ	145

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 4.1.	Antioksidanların fonksiyonlarına göre sınıflandırılması	32
Tablo 4.2.	Antioksidanların faaliyet alanlarına göre sınıflandırılması	32
Tablo 4.3.	Antioksidanların çözünürlüğe göre sınıflandırılması	33
Tablo 4.4.	Antioksidanların korudukları yapılara göre sınıflandırılması	33
Tablo 4.5.	Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması	34
Tablo 4.6.	Antioksidanların yapılarına göre sınıflandırılması	34
Tablo 6.1.	Gruplararası yaş dağılımları	74
Tablo 6.2.	Gruplararası cinsiyet dağılımları	74
Tablo 6.3.	Klinik bulguların grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	77
Tablo 6.4.	Serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	80
Tablo 6.5.	Serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması	81
Tablo 6.6.	Tüm bireyler için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	88
Tablo 6.7.	Tüm bireyler için serum ve tükürük TAOK ve SOD değerleri arasındaki korelasyonlar	89
Tablo 6.8.	Antibiyotik Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	89
Tablo 6.9.	Plasebo Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 4.1.	Periodontal Hastalık Patogenezi	9
Şekil 4.2.	Serbest Oksijen Radikali	14
Şekil 4.3.	Oksijen orbitallerinin elektron düzeni	15
Şekil 4.4.	ROT oluşum yolları	21
Şekil 4.5.	Serbest radikallerin oluşumu	22
Şekil 4.6.	Hidroksil radikali tarafından başlatılan lipit peroksidasyon zincir reaksiyonu	27
Şekil 4.7.	Proteinler ve amino asitler üzerine ROT'un etkilerinin şematik görüntüsü	29
Şekil 4.8.	Antioksidanın Serbest Radikali Nötralize Etmesi	30
Şekil 4.9.	Vitamin C'nin Redoks Formları	38
Şekil 4.10.	Vitamin E (α -Tokoferol)	39
Şekil 4.11.	Ürik Asitin Yapısı	42
Şekil 4.12.	Temel Flavonoit yapısı	42
Şekil 4.13.	ALA'nın DHLA'ya dönüşümü	43
Şekil 4.14.	Melatonin	44
Şekil 4.15.	Metronidazol	49
Şekil 4.16.	Metronidazolün etki mekanizması	50
Şekil 4.17.	Amoksisilin	51
Şekil 5.1.	Çalışma Planı	70

Şekil 6.1.	Gruplararası yaş dağılımları	75
Şekil 6.2.	Gruplararası cinsiyet dağılımları	75
Şekil 6.3.	Serum TAOK konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	82
Şekil 6.4.	Tükürük TAOK konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	82
Şekil 6.5.	Serum SOD konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	83
Şekil 6.6.	Tükürük SOD konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması	83
Şekil 6.7.	Antibiyotik Grubundaki serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması	84
Şekil 6.8.	Antibiyotik Grubundaki serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması	84
Şekil 6.9.	Plasebo Grubundaki serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması	85
Şekil 6.10.	Plasebo Grubundaki serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması	85

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

$^1\text{O}_2$	Singlet Oksijen
8-OHdG	8-hidroksi-deoksiguanozin
Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AAP	American Academy of Periodontology
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ALA	α -Lipoik asit
AMO	Amoksisilin
AP	Agresif Periodontitis
ATP	Adenozin trifosfat
Cu,Zn-SOD	Bakır çinko içeren SOD
DNA	Deoksiribonükleik asit
DHLA	Dihidrolipoik asit
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
EC-SOD	Hücre dışı süperoksit dismutaz
eGPx	Plazma glutatyon peroksidaz
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
ETS	Elektron transport sistemi
Fe	Demir

Fe⁺²	Ferröz iyon
Fe⁺³	Ferrik iyon
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HOCl	Hipoklorik asit
HOO[•]	Hidroperoksil radikali
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAK	Klinik Ataşman Kaybı
L[•]	Lipit serbest radikali
LOO[•]	Lipit peroksit radikali
LOOH	Lipit hidroperoksit
LPO	Lipit peroksidasyonu
LPS	Lipopolisakkarit
MDA	Malondialdehit
MET	Metronidazol

Mn SOD	Manganez içeren SOD
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NADH	Nikotinamit adenine dinükleotit
NADHP	Nikotinamit adenine dinükleotit fosfat
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO•	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
O₂	Moleküler oksijen
O₂•⁻	Süperoksit
OH•	Hidroksil Radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
PAF	Platelet Aktivasyon Faktörü
PG	Prostaglandin
PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
RNT	Reaktif Nitrojen Türleri
ROO•	Peroksil
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TAOK	Total Antioksidan Kapasite
Th	T helper

TLR	Tool-like Reseptör
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
XO	Ksantin oksidaz

1. ÖZET

Generalize Kronik Periodontitisli Bireylerde Metranidazol+Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi.

Bu çalışmanın amacı, kronik periodontitisli (KP) bireylerde tüm ağız kök yüzey düzleştirme (TAKYD) ile kombine uygulanan metranidazol+amoksisiklin (MET+AMO) tedavisinin serum ve tükürük total antioksidan kapasite (TAOK) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivite düzeylerine etkisinin incelenmesidir. Çalışmaya 50 KP'li ve 22 periodontal olarak sağlıklı olmak üzere toplam 72 birey dahil edildi. Periodontitisli bireyler sadece TAKYD uygulanan Plasebo Grubu ve TAKYD ile kombine MET+AMO uygulanan Antibiyotik Grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Klinik periodontal parametreler ve serum ve tükürük TAOK ve SOD konsantrasyonları başlangıçta, 1. ve 3. ayda ölçüldü. Periodontal parametreler; kontrol grubunda periodontitis gruplarına göre ve periodontitis gruplarının 1. ve 3. ayında başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede düşüktü ($p < 0.05$). Cep derinliği (CD) ve klinik ataşman düzeyi (KAD) periodontitis grupları arasında 1. ve 3. ayda istatistiksel olarak fark göstermezken ($p > 0.05$), gingival indeks (Gİ) ve kanama indeksi (Kİ) antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre daha düşüktü ($p < 0.05$). Antibiyotik grubunda, serum TAOK düzeyleri başlangıca göre artarken ($p < 0.05$), plasebo grubunda 1. ve 3. aylarda başlangıca göre herhangi bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Periodontitis gruplarındaki SOD değerlerinin 3. ayda başlangıca göre azaldığı ve bu azalmanın antibiyotik grubunda daha belirgin olduğu gözlemlendi ($p > 0.05$). MET+AMO'nun TAKYD'ye ilave sistemik kullanımı inflamasyonu azaltırken, TAOK'deki sistemik artışa ve SOD'da azalmaya neden olarak oksidatif strese düzelmeye sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Reaktif Oksijen Türleri, Oksidatif Stres, Kronik Periodontitis, Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi, Kombine Antibiyotik Tedavisi

2. SUMMARY

The analysis of the effects of metranidazole+amoxicillin treatment on the Total Antioxidant Capacity and Superoxide Dismutase enzyme activity levels in serum and saliva in individuals with generalize chronic periodontitis.

The aim of this study is to analyze the effect of metranidazole and amoxicillin (MET+ AMO) therapy in combination with full mouth scaling and root planning (FMSRP) on total antioxidant capacity (TAOC) and the activity levels of superoxide dismutase (SOD) enzymes in the serum and the saliva of the patients with chronic periodontitis. Fifty patients with chronic periodontitis and 22 periodontally healthy individuals were included in the study. Patients with periodontitis were divided into two groups; the Placebo Group which received only FMSRP therapy and the Antibiotic Group which received combined metranidazole + amoxicillin therapy together with FMSRP. Clinical periodontal parameters and the TAOC and SOD concentrations in the serum and the saliva were measured at the beginning, first and third month of the therapy. The periodontal parameters was significantly lower in the control group than the periodontitis groups and at the first and third month of the therapy as compared with the beginning in the periodontitis groups ($p < 0.05$). Although no significant differences were found in probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) at the first and third month between the periodontitis groups ($p > 0.05$), in the antibiotic group gingival index (GI) and gingival bleeding index (GBI) were significantly lower than the placebo group ($p < 0.05$). In the antibiotic group, serum TAOC levels were significantly higher at the first and third month than at the beginning ($p < 0.05$) while no difference was observed in the placebo group ($p > 0.05$). In the periodontitis groups SOD levels decrease at the third month as compared with the beginning and this decrease was more prominent in the antibiotic group ($p > 0.05$). Systemic MET+AMO application together with FMSRP decreases the inflammation, it might improve the oxidative stress by causing systemic increase in TAOC and decrease in SOD.

Key Words: Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress, Chronic Periodontitis, Non-surgical Periodontal Therapy, Combined Antibiotic Therapy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis; sadece dentisyonu değil aynı zamanda genel sağlığı da tehdit edebilen ve periodontal bağ dokusu ve alveol kemiğinde yıkım meydana getirebilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Dental plak içinde yerleşim gösteren patojenik bakteriler periodontitisin oluşması ve ilerlemesinde ana etken olarak kabul edilmekle birlikte, periodontal yıkım temelde mikroorganizmalar ve konağın immün-inflamatuvar yanıtı arasında kompleks etkileşimden kaynaklanmaktadır (2). Hastalığın patolojik mekanizmasında immün sistem aktivasyonunun yanı sıra, reaktif oksijen türlerinin (ROT) de önemli rol oynadığı bilinmektedir (3, 2).

Reaktif oksijen türleri, çeşitli hücresel olaylarda önemli sinyal molekülleri olarak görev gören, oksijen metabolizmasının reaktif ürünleridir (3, 4). ROT metabolik reaksiyonlarda mikroorganizmalara karşı hücresel cevabın gelişmesi ve hücresel iletişiminin sağlanması gibi önemli yararlı etkilere sahip olmakla birlikte (5, 6); yüksek konsantrasyonlarda DNA hasarı, lipid peroksidasyonu (LPO), protein hasarı ve önemli enzimlerin oksidasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla doku yıkımına neden olabilmektedir (7, 8). ROT'un zararlı etkileri, hücreler tarafından geliştirilen çeşitli antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilmektedir. Antioksidanlar; önleyici, zincir kırıcı ve ROT'un yıkımında katalizör görevi gören süper oksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz gibi enzim benzeri antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir (9, 10). Sağlıkta ROT ile antioksidan savunma mekanizması arasında dinamik bir denge bulunmakla birlikte, antioksidan savunmadaki azalma ve/veya ROT üretim veya aktivitesindeki değişimler sonucu oksidatif stres meydana gelmekte ve hücrelerin önemli bileşenlerinde hasar oluşabilmektedir (11, 3, 12). Oksidatif stresin periodontitisin de dahil olduğu bir çok hastalığın patojenik mekanizmasında önemli rol oynadığına dair güçlü bulgular mevcuttur (5, 13, 7, 11, 3). Oksidatif stresin belirlenmesinde; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, total antioksidan

kapasite (TAOK) ve LPO ürünlerinin ölçülmesi gibi parametrelerden yararlanılmaktadır.

Periodontal sağığın geri kazanılmasında, mekanik tedavi [diştaşı temizliğı ve kök yüzey düzleştirmesi (KYD) veya periodontal cerrahi], mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisi ve düzenli aralıklar ile uygulanan destekleyici periodontal tedavi standart tedavi protokolleri olarak önerilmektedir (14). Günümüzde mekanik tedavi yöntemleri arasında sistemik antibiyotikler ile kombine uygulanmaya başlayan tüm ağız kök yüzey düzleştirme (TAKYD) seçeneğinin, standart mekanik tedavi seçeneklerine göre bazı avantajları bulunduğı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15). Sistemik antibiyotik tedavisi subepitelial dokulara invaze olan periodontopatojenik bakterilerin eliminasyonu ve periodontal yıkımın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (16). Birçok şiddetli periodontitis vakasında, metronidazol + amoksisilinin (MET+AMO) TAKYD işlemi ile kombine uygulanmasının klinik parametrelerdeki düzelme ile birlikte patojen sayısında önemli miktarda azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Bu başarılı klinik ve mikrobiyolojik sonuçlara karşın, periodontitisin multifaktöriyel bir hastalık olması nedeniyle periodontolojide antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili standart bir tedavi protokolü belirlenememiştir (16).

Günümüzde oksidatif stresin periodontal hastalıkların patolojik mekanizmasında önemli rol oynadığı kavramı güçlenerek kabul görse de, oksidatif stres parametrelerinin uygulanan mekanik periodontal tedavilerden ne derecede etkilendiğı tam olarak bilinmediğı gibi (10), periodontitisli bireylerdeki antibiyotik tedavisinin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, orta düzeydeki kronik periodontitisli bireylerde mekanik tedavi ile kombine uygulanan MET+AMO tedavisinin serum ve tükürük TAOK ve SOD enzim aktivite düzeylerine etkisinin incelenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Periodontitis

Periodontitis; dental plak biofilmi içerisinde yerleşim gösteren periodontopatojenik mikroorganizmalar ile konak immün ve inflamatuvar cevabı arasındaki kompleks etkileşimler sonucu meydana gelen ve dişleri destekleyen kemik ve bağ dokusunda yıkıma neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (24, 25, 26, 27). Dişeti iltihabı, alveolar kemik yıkımı ve ataşman kaybı ile karakterizedir (28). Periodontitisin oluşumu, ilerlemesi ve şiddetinde, çevresel ve genetik faktörlerin önemli rolü vardır (26, 27, 29). Periodontitis için başlıca risk faktörleri; sigara, diabet ve spesifik periodontal patojenlerdir. Hastalığın ilerlemesinde rol oynayabilecek bir diğer önemli faktör konak savunmasını etkileyen sistemik hastalıklardır (30).

Yıkıcı periodontal hastalıklar; tarihsel gelişim içinde, ortaya çıktıkları yaş, mikrobiyal flora, immünolojik özellikler, klinik ve radyografik görünümleri, etkilediği periodontal bölgeler, hastalığın seyri gibi çok sayıda kriterler göz önüne alınarak, çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır (31, 25). Günümüzde en geçerli olan sınıflama 1999 yılında “American Academy of Periodontology (AAP) ” tarafından yapılan sınıflamadır (32, 25).

1) Gingival Hastalıklar

Dental plağa bağlı gingival hastalıklar

Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar

2) Kronik Periodontitis

Lokalize kronik periodontitis

Generalize kronik periodontitis

3) Agresif Periodontitis

Lokalize agresif periodontitis

- Generalize agresif periodontitis
- 4) Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olarak Periodontitis
 - Hematolojik bozukluklarla ilişkili periodontitis
 - Genetik bozukluklarla ilişkili periodontitis
 - Diğerleri
- 5) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
 - Nekrotizan ülseratif gingivitis
 - Nekrotizan ülseratif periodontitis
- 6) Periodonsiyumun Apseleri
 - Gingival apseler
 - Periodontal apseler
 - Perikoronal apseler
- 7) Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis
 - Endodontik-periodontal lezyonlar
 - Periodontal-endodontik lezyonlar
 - Kombine lezyonlar
- 8) Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar
 - Plağa bağlı gingival hastalıklar veya periodontitisi etkileyen, dişe bağlı lokalize faktörler
 - Diş çevresindeki mukogingival deformite ve durumlar
 - Dişsiz bölgedeki mukogingival deformite ve durumlar
 - Okluzal Travma

4.1.1. Kronik Periodontitis

1999 AAP sınıflandırmasından önceki sınıflamalarda “erişkin periodontitis” ya da “kronik erişkin periodontitis” olarak tanımlanan “kronik periodontitis” toplumda en sık gözlenen periodontitis tipidir. Epidemiyolojik veriler ve klinik çalışmalarda, bu tip periodontal hastalığın, erişkinlerde daha yaygın olmakla beraber, adölesanlarda da görüldüğü saptanmış ve AAP tarafından “kronik periodontitis” gibi spesifik olmayan, ve daha uygun bir terime karar verilmiştir (32). Kronik periodontitis, periodontopatojenik bakterilere bağlı gelişen iltihabi bir hastalıktır (33). Bu hastalığa bağlı gelişen periodontal yıkım, konağın patojenlere karşı verdiği cevap sonucu

meydana geldiği gibi, spesifik periodontal patojenlerin periodontal dokulardaki direkt aktivitesi sonucu da oluşabilmektedir. (27, 34). Kronik periodontitis aynı zamanda, periodontal destek dokuların uzun bir zaman diliminde meydana gelen, geri dönüşümü olmayan yıkımı olarak da tanımlanmaktadır (32, 27, 34). Dişleri destekleyen dokularda iltihap ve yıkıcı tarzda ataşman ve kemik kaybı ile sonuçlanan, periodontitisin bu en yaygın formu, cep oluşumu ve/ veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir (35) ve yıkım miktarı lokal faktörlerin varlığı ile uyumludur.

Kronik periodontitis genel olarak yavaş ilerleyen bir hastalık olarak kabul edilmekle beraber, diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu, sigara kullanımı ve stres gibi, bakteriyel plak birikimine karşı oluşan konak cevabını değiştiren sistemik ve çevresel faktörlerin varlığında daha hızlı ilerleyebilmektedir (36, 25, 35).

Kronik periodontitis, bölgeye spesifik bir hastalık olarak düşünülür. Hastalığa bağlı klinik bulgular, subgingival plak birikiminin bölgeye spesifik etkileri sonucu meydana gelir. Bu lokal etki sonucu; cep formasyonu, ataşman ve kemik kaybı bir dişin bir yüzeyinde görülürken, diğer yüzeylerde ataşman seviyesi normal değerlerde gözlenebilmektedir. Kronik periodontitis bölgeye spesifik özelliği göz önüne alınarak, lokalize veya generalize olarak tanımlanmaktadır (25).

- Lokalize kronik periodontitis: Ağızdaki bölgelerin %30'undan azında ataşman ve kemik kaybı görülür.
- Generalize kronik periodontitis: Ağızdaki bölgelerin %30'undan fazlasında ataşman ve kemik kaybı görülür.

Kronik periodontitise bağlı periodonsiyumda görülen yıkımın şiddeti hastalığa maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Hastalık süresi uzadıkça, yıkım miktarı da artmaktadır. Hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç kategoride tarif edilebilir (25).

- Hafif şiddette kronik periodontitis: Bir veya iki milimetreden daha az klinik ataşman kaybı (KAK) varsa periodontal yıkım hafif olarak ifade edilir.
- Orta derecede kronik periodontitis: Üç dört milimetre civarında KAK varsa periodontal yıkım miktarı orta düzeyde olduğu düşünülür.

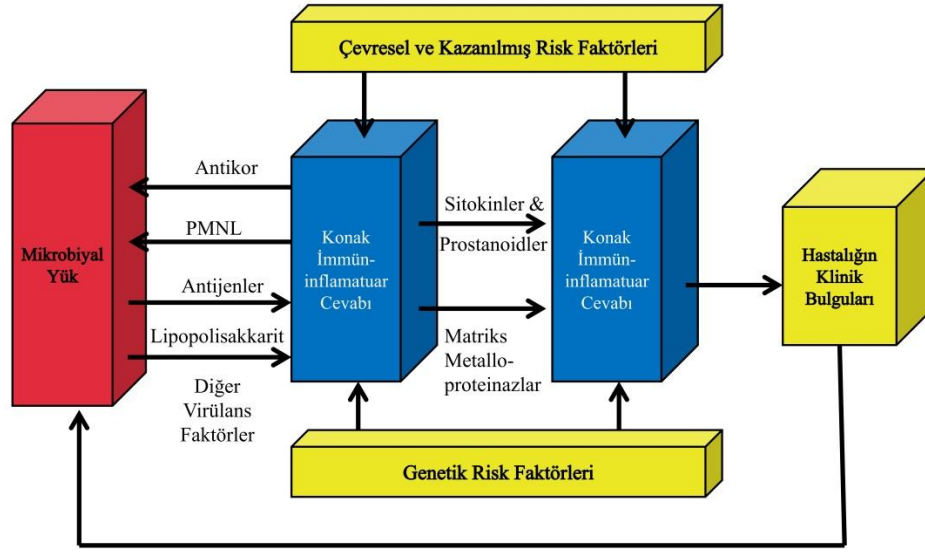
- Şiddetli kronik periodontitis: KAK 5 mm. veya daha fazla ise şiddetli periodontitis tanısı konur.

Kronik periodontitiste etken olan mikroorganizmalar incelendiğinde, anaerobik türlerin oranının %90 ve gram negatif türlerin oranının % 75 civarında olduğu belirlenmiştir.

Periodontal açıdan aktif bölgelerde, inaktif bölgelere oranla *Campylobacter rectus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Tannerella forsythia*'nın miktarları artmıştır. Ayrıca bu mikroorganizmaların ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın (Aa) saptanabilir düzeyleri hastalık ilerlemesiyle ilişkili olup, uygulanan tedaviler ile sayılarının azaltılması, tedavi başarısını arttırmaktadır (25).

4.2. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontitisin gelişimi, dental plak biyofilmi içerisinde bulunan periodontal patojenlere karşı, konağın immün ve inflamatuvar cevabının dinamikleriyle yakından ilişkilidir (33). Bakteriyel plak direkt periodontal doku hasarı oluşturabilmesine karşın, bağ dokusu ve kemik yıkımının çoğu duyarlı bireylerde konağın aşırı immüno-inflamatuvar cevabının bir sonucu olarak, indirekt yollardan meydana gelir. Periodontal inflamasyon bakteriyel patojenler tarafından başlatılır ancak kemik kaybı ve bağ dokusunun yıkımında daha önemli olan bu patojenlere konağın cevabıdır (37).



Şekil 4.1. Periodontal Hastalık Patogenezi (27)

Bakteriyel plağın gingival sulkusta birikimi sonucu gingivitis meydana gelir ve periodontal hastalığa duyarlı konaklarda gingivitis periodontitise doğru ilerler (38). Plak birikimi, bakteriyel enzimler ve metabolik sonuç ürünleri birleşim epitelinin geçirgenliğini artırır. Böylece birleşim epiteli, aynı zamanda hem dişeti oluğu sıvısının dışarı akışına, hem de ileri bakteri ürünlerinin içeri girmesine izin verir (38). Subgingival plak birikimini takiben özellikle lipopolisakkaritler (LPS) olmak üzere bakteriyel komponentler epitel hücrelerinin yüzey reseptörleri (CD14) ile etkileşime girerek dişeti bağ dokusuna ilerler (25). Dişeti epiteli ve bağ dokusu hücreleri, dokularda iltihabi cevap oluşturan, inflamatuvar mediatörlerin üretimi için stimüle edilirler (37). Gram (-) mikroorganizmaların hücre membranının yapısında bulunan LPS ve gram (+) mikroorganizmalardan salgılanan lipoteikoik asitler, kimyasal mediatörleri aktive ederek damar geçirgenliğini artırır ve kemotaktik etki ile iltihabi hücrelerin dokuların içine geçişine yol açarlar (25).

Bakteriyel hücre komponentleri, proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesi için, konak hücrelerini Toll-like reseptörler (TLR) vasıtasıyla uyarır. TLR sistemi aracılığıyla, enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı oluşturulduğu gibi, adaptif immün cevaplara karşı ikincil uyarı da sağlanır (39).

Lipopolisakkaritler, Tool-like reseptör 4'ü (TLR4) stimüle ederek doğuştan gelen immün sistemi aktive eder (40, 41). Oral bakterilerin LPS'leri, periodontal dokularda bulunan makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, osteoblast ve osteoklastlar gibi birçok hücre tipi üzerinde önemli etkilere sahiptir (41). Monosit ve endotelial hücreler, TLR4'e bağlı yollarla aktive edilerek, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin E2 (PG-E2) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar molekülleri salgılar. Bu moleküller, platelet aktivasyon faktörü (PAF), biyoaktif aminler (bradikinin ve histamin) ve prostoglandinleri kapsayan ikincil inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlarlar (40, 42, 41).

Nötrofiller, plak bakterilerini fagosit eden ve öldüren, gingival inflamasyonun erken aşamasında baskın olan hücrelerdir. Bakterilerin nötrofiller tarafından öldürülmesi, hem hücre içi (bakterinin hücre içerisine membrana bağlı yapılar içinde fagositozundan sonra) hem de hücre dışı (nötrofil enzimlerinin ve oksijen radikallerinin hücre dışına salınımı ile) mekanizmaları kapsar (37). Monositler fagositik hücreler olmakla beraber, ikincil savunma hattında yer alırlar ve nötrofillerin tek başlarına yetersiz kaldığı inatçı enfeksiyonlarda aktive olurlar (41).

Gingival sulkus alanındaki erken konak immün cevaplarından biri de kompleman sisteminin aktivasyonudur (41). Kompleman sistemi, çok sayıda farklı plazma proteininden oluşmaktadır ve bir dizi inflamatuvar cevabı tetiklemektedir (43). Kompleman aktivasyonu, antibakteriyel immünitede koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, bu yolla ortaya çıkan ürünler doku yıkımına neden olabilmektedir (41).

Gingival dokular ve dişeti oluşu sıvısındaki, nötrofillerin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonunda, B lenfositler ve plazma hücreleri de bulunmaktadır (44, 41). B hücreleri periodontitiste önemli antijen sunan hücreler olarak görev yaparlar (45). B lenfositler ve plazma hücreleri immünglobulinleri ve glikoproteinleri sentezleyerek periodontal patojenlere karşı humoral immün yanıtta yer alırlar (41). Antikorların, özellikle IgG ve IgA'nın üretiminin, periodontal hastalık patogeneğinde koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (46, 41). Bakteriyel virülansın spesifik özelliklerine oluşan antikor cevabı, hastalığın ilerlememesi ya da çözülmesi için kritik öneme sahiptir (41).

Başlıca iki lenfosit alt grubundan biri olan T hücrelerinin aktivasyonu, hücre mediatörlü immünite için vazgeçilmezdir. T hücrelerinin yüzey antijenlerine ve fonksiyonlarına göre farklı tipleri vardır ve helper ve sitotoksik T hücreleri en yaygınlarıdır. T helper (Th) hücrelerinin başlıca fonksiyonları, diğer lenfositlerin çoğalması ve aktivasyonudur (24) ve Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki denge önemlidir (45). İnterferon- γ ve IL-2 üretimini kapsayan Th1 cevabı, hücre mediatörlü immüniteyi kontrol eder. Th2 cevabı ise, IL-4, IL-6 ve IL-10'un sekresyonuyla çalışır ve humoral immün yanıtta görev yapar (33). Yıkıcı kronik periodontitis bir B hücre lezyonudur ve Th2 hücreleri tarafından yönetilir. Th1 hücreleri ise, gingivitis ve yerleşmiş lezyonları yönetir (38).

Sonuç olarak, periodontitisin oluşmasında temel etken olarak bakteri plağının varlığı gerekli olmakla birlikte, bakterilere karşı duyarlı bir konağın da bulunması gereklidir. Çelişkili bir biçimde, periodontopatojenlere karşı konak tarafından oluşturulan immün-inflamatuvar cevap koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, periodontal doku yıkımının büyük bir kısmından sorumludur (37).

4.3. Periodontal Hastalık Aktivitesi

Periodontal hastalık aktivitesi, klinik olarak ataşman kaybının, radyografik olarak ise alveolar kemik kaybının ilerlemesi ile tanımlanabilmektedir. Periodontal hastalık başlangıçta devamlı ve yavaş ilerleyen bir hastalık olarak düşünülmüştür. Ancak son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, periodontal hastalığın aktif ve pasif dönemlerle ilerlediğini göstermektedir (47). Periodontal hastalık aktivitesinin bu “*burst*” modeli, periodontal hastalığın belirgin biçimde değişkenlik gösteren ilerlemesini açıklamak için önerilmiştir (48). Bu modele göre, birçok alanda yıkımın olduğu kısa süreli aktif dönemleri, aylar ya da yıllarca sürebilen pasif dönemler takip etmektedir (49). Aktif dönem, destek kemik, bağ dokusu ya da klinik ataşman kaybının devam etmesi ile karakterizedir (50). Aktif dönemde, periodontal ataşmanın hızlı bir şekilde yıkıldığı izlenirken, pasif dönemde hastalıkta gerileme ve iyileşme söz konusudur. Genellikle *burst*, bir hastadaki farklı alanlarda, birbirinden bağımsız olarak meydana gelir. Bu yüzden, ağızdaki bir alanda hastalık aktif dönemdeyken, diğer bir alanda inaktif olabilmektedir (51).

4.4. Tükürük

Tükürük; yiyerek, içerek ya da soluyarak vüduza aldığımız, dış kaynaklı maddelerle karşı karşıya gelinen ilk biyolojik ortamdır (52, 53). Majör ve minör tükürük bezlerinin salgıları ve dişeti oluşu sıvısından (DOS) oluşmaktadır (54, 55, 28). Tükürüğün yapısında; su, kan, serum, serum ürünleri, dişeti oluşu sıvısı, elektrolitler, epitelyal ve immün hücreler, mikroorganizmalar, gıda artıkları, organik moleküller, bronşiyal ürünler ve başka yabancı maddeler bulunmaktadır (56, 57).

Tükürük, sürekli dişleri ve oral mukozayı yıkar. Ayrıca, bir temizleme solüsyonu, iyon deposu, kaydırıcı ve tampon olarak da görev yapar. Tükürük diş yüzeylerinde bulunduğunda, tamponlayıcı etkisi ile plak asitlerinin oluşturacağı demineralizasyona karşı dişlerin korunmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra, diş yüzeylerinde koruyucu bir tabaka olan pelikülü da oluşturmaktadır (54).

Tükürükte, gelişim boyunca bakteri, virüs ya da mantarların penetrasyonuna karşı mücadele ve kimyasal ya da mekanik ataklara karşı korunmaya yönelik çeşitli savunma mekanizmaları gelişmektedir (52, 53). Tükürük; heterojen bir sıvı olmakla birlikte, yapısındaki proteinlerin çoğu antibakteriyel özelliklere sahiptir. Başta sekretuar IgA, lizozim, laktoferrin ve peroksidaz olmak üzere, non-immünoglobulinleri ve sekretuar antikorları içermektedir (54).

Tükürükteki diğer bir savunma sistemi, antioksidan sistemdir. Tükürük antioksidan sistemi, diğer biyolojik sistemlere benzer bir şekilde, en önemlisi ürik asit molekölü ve peroksit enzimi olan, çeşitli moleküller ve enzimleri içerir. Ürik asit ve peroksit suda çözünen antioksidanlardır. Yağda çözünen antioksidanlar, tükürükte çok düşük konsantrasyonda bulunur, lipoproteinlerle taşınır ve total tükürük antioksidan kapasitesinin %10'undan daha azını oluşturur (52, 53). Tükürük, önemli miktarda antioksidan kapasiteye sahiptir ve oksidatif stres, lipid peroksidasyonun ve tükürüğün antioksidan güç kapasitesinin bozulmasının bir sonucu olarak meydana gelebilmektedir (55).

Tükürük, kolayca bol miktarda elde edilmesi, özel bir çalışma, ekipman ve personel gerektirmeden ve hastayı rahatsız etmeden, güvenli bir şekilde toplanabilmesi

nedeni ile bazı sistemik ve oral hastalıkların teşhisinde ve bazı hastalıkların şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan, değerli bir materyaldir (55, 56, 58, 28). Tükürüğün kompozisyonu, periodontal mikrobiyal değişikliklere karşı verilen konak cevabını yansıtmaktadır (55). Periodontitisli hastaların tükürüğünde, kronik inflamasyon ve doku yıkımının çeşitli mediatörleri saptanmaktadır (28). Bu yüzden, tükürükteki birleşenlerin seviyelerinin değerlendirilmesi, hastalığın oluşumu, şiddeti ya da prognozu için hastanın riskinin değerlendirilmesinde akılcı bir yaklaşım sağlamaktadır (55).

4.5. Serum

Kan, damarların içinde dolaşan, plazma ve hücrelerden meydana gelmiş bir sıvıdır. Her bedende 5-6 litre kan bulunmaktadır. Bu miktar ortalama vücut ağırlığının %7-8'ini oluşturmaktadır. Kanın yarısı, çeşitli görevler üstlenmiş olan hücreler veya moleküllerden meydana gelmektedir. Kanda bulunan hücreler, eritrositler, lökositler ve trombositlerdir. Kanın diğer yarısını ise, plazma oluşturmaktadır. Plazma kanın sıvı kısmıdır ve su içinde çözülmüş çok sayıda organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Bu maddelerden en önemlisi proteinlerdir.

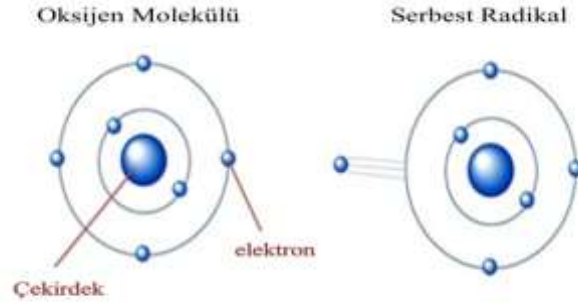
Eğer kanın pıhtılaşmasına izin verilirse, tüpün üstünde kalan sıvıya plazma değil serum denir. Serum pıhtılaşmış kanın santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir. Serumun plazmadan farkı, fibrinojen ve pıhtılaşma ile ilgili diğer proteinleri içermemesidir. Serum, bol albüminli, sulu bir sıvıdır. İçinde ayrıca diğer azot bileşikler (üre, amino asitler, kreatin, ürik asit), glüsitler (glikoz), lipidler (yağ asitleri, fosfoaminolipitler, steroller), maden iyonları (sodyum, potasyum, kalsiyum, demir) ve enzimler bulunmaktadır.

Serumun içindeki bütün bu maddelerin oranı yaşa, cinsiyete, günün vaktine, çeşitli hastalık durumlarına göre değişkenlik gösterir. Serum tahlili, biyolojik kimyanın ve serolojinin önemli bir dalını teşkil eder (59).

4.6. Serbest Radikaller

Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom ya da moleküller “serbest radikal” olarak adlandırılır. Serbest radikaller, başka moleküllerle elektron alışverişine girerek bu moleküllerin yapısını bozan (60), kısa ömürlü, kararsız ve kimyasal

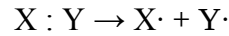
reaktiviteleri yüksek molekül veya atomlardır (8). Çevrelerindeki atom veya moleküllere saldırarak onlardan elektron almaya çalışırlar. Elektron kaybeden molekül eşleşmemiş elektrona sahip olur ve serbest radikal haline gelir. Böylece tek bir radikalın varlığı zincir şeklinde elektron transfer reaksiyonları olan redoksu başlatır (7).



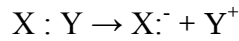
Şekil 4.2. Serbest Oksijen Radikali

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (61);

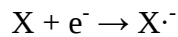
- 1) Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşabilirler (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



- 2) Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşabilirler. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir.



- 3) Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşabilirler.

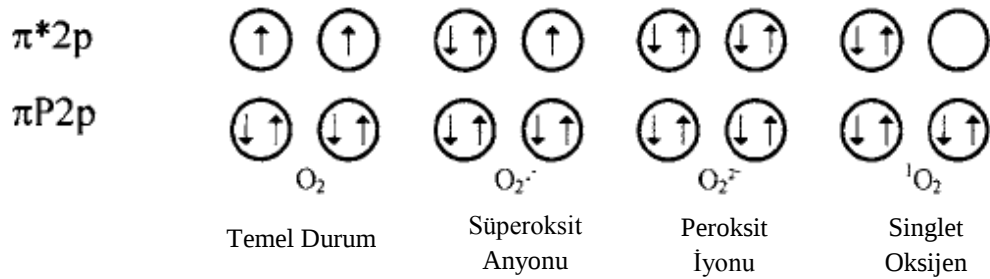


Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (62).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen elektron alıcısı olarak, aerob organizmaların yaşamı için gerekli bir maddedir. Memeliler, hücrelerindeki ATP (Adenozin Trifosfat) üretiminin büyük bir kısmını, mitokondrial elektron transport sisteminde (ETS), oksijenin dört elektronunun su oluşturmak üzere indirgenmesiyle elde ederler. Fakat bu süreçte elektronların %1-3'ü oksijenin suya dönüşüm reaksiyonuna katılmaz ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olur (63).

4.7. Serbest Oksijen Radikalleri

Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli hem de toksik olan bir moleküldür. Moleküler oksijen (O_2), paralel spin durumlu iki eşleşmemiş elektron içerdiği için serbest radikal olarak tanımlanmaktadır (64).



Şekil 4.3. Oksijen orbitallerinin elektron düzeni (61)

Serbest oksijen radikalleri daha yaygın olarak reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak bilinirler.

4.8. Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri, hem serbest radikalleri hem de radikal olmamasına rağmen intra ve ekstrasellüler ortamlarda radikal oluşturabilme yeteneğine sahip diğer reaktif türlerini kapsayan bir terimdir (3).

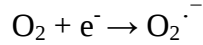
Reaktif oksijen türleri, biyolojik sistemler üzerinde hem zararlı hem de yararlı etki göstermektedir. ROT'un yararlı etkileri, zararlı maddelere karşı hücrel cevabın

gelişmesi, mitojenik cevap ve hücrel haberleşmeyi kapsar. Mikroorganizmalara karşı savunmada serbest radikal oluşumu normal bir fizyolojik durumdur. ROT faydalı etkilerini düşük konsantrasyonlarda göstermektedir.

Buna karşın ROT'lar yüksek konsantrasyonlarda, lipitler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre yapılarına zarar veren önemli mediatörlerdir (8). Romatoid artrit, AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu), kanser, ateroskleroz ve yaşlanma gibi çeşitli durumların ve periodontitisi de içeren kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (5, 61, 7, 65). ROT'un zararlı etkileri, antioksidan enzimlerin ve enzim olmayan antioksidanların, antioksidan faaliyetleri ile dengelenir (8).

4.8.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit, aerobik hücrelerde oksijene fazladan bir elektron eklenmesi ile meydana gelen ve canlılarda üretildiği ilk gösterilen radikaldır (60, 66).



Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar, antibakteriyel bir ajan olarak süperoksit üreten başlıca hücrelerdir. Bunların yanı sıra, daha az oranda, eozinofiller, lenfositler ve fibroblastlar da süperoksit üretmektedir (60).

Süperoksit organizmada enzimatik olan ve olmayan bir çok mekanizma ile üretilmektedir. Bu mekanizmaların başlıcaları;

1. Hidrokinon, flavin, tiyol, katekolamin, ferrodoksin ve indirgenmiş nükleotid gibi indirgeyici özellikteki biyomoleküller aerobik ortamda oksijene bir elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit oluşumuna neden olurlar (66).
2. Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir (67, 66).
3. NADH (Nikotinamit adenine dinükleotit)-dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağı olması sonucu, mitokondrideki

enerji metabolizması sırasında tüketilen oksijenin % 1-5 kadarından süperoksit oluşur (66).

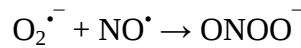
4. Fagositik lökositlerde, fagozomu şekillendiren plazma membranındaki aktive olmuş enzim kompleksi, NADPH'ın NADP'ye oksidasyonunu sağlar. Bu süreçte serbest kalan iki elektron oksijeni süperoksite indirger (68).



Süperoksitin düşük reaktiviteye sahip olduğu kabul edilmekle beraber, bu radikal süperoksit dismutaz (SOD) tarafından parçalanarak, hücre hasarına neden olabilen hidrojen peroksit oluşumuna katılır (60).

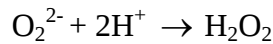
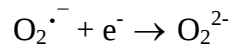
Süperoksit ayrıca, metal iyonlarının katalizörlüğünde hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek daha güçlü bir radikal olan hidroksil radikaline de dönüştürülmektedir (60).

Bunlara ek olarak, süperoksidin reaktif bir nitrojen türü olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelmektedir (8).



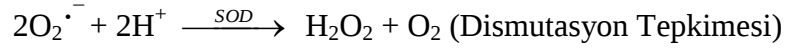
4.8.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek H₂O₂'i meydana getirir (61).



Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur (68). Süperoksit hafif asidik koşullarda (pH: 4.8) enzimatik olmayan dismutasyonla ya da enzim katalizörlü dismutasyonla hidrojen peroksite dönüşebilmektedir (68). İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve

moleküler oksijeni oluştururlar. Süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenen bu tepkimeye “dismutasyon tepkimesi” denir (66).



Hidrojen peroksit zayıf bir ROT olmasına rağmen, hücre membranlarından rahatlıkla diffüze olma yeteneği ve geçiş metal iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonuna katılarak hidroksil radikalinin oluşumuna neden olması sebebiyle zarar oluşturabilme potansiyeline sahiptir ve serbest radikal biyokimyasında anahtar bir rol oynamaktadır (60, 61, 3).

Hidrojen peroksitin konsantrasyonu 50 μM ’ yi geçmezse sitotoksitesi düşüktür ve daha çok hücre sinyal molekülü olarak bir biyolojik önemi vardır (3). Protein tiyol gruplarını okside ederek ve hücre içi olayları tetikleyerek metabolik bir uyarı gibi davranabilir (60). Bazı hücrelerde, nükleer faktör- κB ’ nın aktivasyonunda ikincil mesajcı olarak rol oynamaktadır ve inflamasyon bulunan bölgelerde;

- Adezyon molekülü salınımını arttırabilir;
- Hücre proliferasyonuna neden olabilir;
- Apoptozisi indükleyebilir;
- Trombosit agregasyonunu modüle edebilir (3).

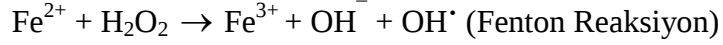
Hidrojen peroksit periodontal bakteriler tarafından da üretilmektedir (60). Aynı zamanda, çay ve kahvede de yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve oral mukozal hücrelerin içine difüze olduğu düşünülmektedir (3).

Hidrojen peroksit, katalaz, selenyum bağlı glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin bağlı peroksidazlar gibi antioksidan enzimlerin faaliyetleriyle hücrelerden kaldırılır (60, 3).

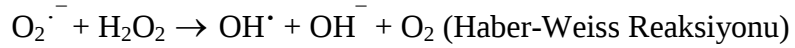
4.8.3. Hidroksil Radikali ($\text{OH}^{\cdot}$)

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr formudur (69, 8). İnsanda bilinen en reaktif radikaldir (60) ve oksidatif hasarda en büyük rolü oynadığı düşünülmektedir (70). İn-vivo yarılanma ömrü, 37 $^{\circ}\text{C}$ ’ de yaklaşık 10^{-9} saniyedir. Bu yüzden in-vivo olarak üretildiğinde yalnızca olduğu yerin yakınlarında reaksiyon gösterir (69, 8, 63).

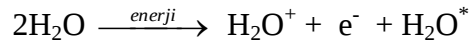
Hidroksil radikalının büyük çoğunluğu, hidrojen peroksitin demir ve bakır iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonuna katılması sonucunda meydana gelmektedir (8, 3, 63, 71). Bu reaksiyon serbest radikal biyolojisindeki en önemli reaksiyonlardan biridir (3).



Hidroksil radikali oluşumuna neden olan diğer bir reaksiyon olan Haber-Weiss reaksiyonu ise; süperoksit radikali ile hidrojen peroksitin metal iyonlarının katalizörlüğünde reaksiyona girmesi sonucu oluşmaktadır (60).



Hidroksil radikalının önemli bir oluşum reaksiyonu da suyun yüksek enerji ile iyonizasyonudur (72). Sulu ortamda su molekülleri iyonize radyasyonun etkisi ile iyonlaşırlar.

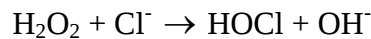


Uyarılmış su molekülü (H_2O^*) homolitik yıkım ile; H_2O^+ ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek hidroksil radikalini oluşturmaktadır (66).

Hidroksil radikali ayrıca, alkilhidroperoksitlerin fotolitik ayrışması sonucunda da oluşmaktadır (8).

4.8.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Serbest radikal olmayan hipoklorik asit, fagositik degranülasyon boyunca, azurofilik myeloperoksidaz enzimi tarafından, hidrojen peroksitin klorür iyonu ile birleşmesi sonucu üretilen, güçlü bir antimikrobiyal ajandır (73, 7).



Hipoklorik asit, düşük dozlarda belli protein fonksiyonlarını bozabilmekte, yüksek dozlarda ise hücre yıkımı, α 1-antitripsin oksidasyonu ve nötrofil kollejenazın aktivasyonuna neden olabilmektedir. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde

büyük rol oynamaktadır. Ancak albümin ve askorbik asit gibi zincir kıran antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılabilir (60).

4.8.5. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oksijen, yapısında paylaşılmamış elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte, spin kısıtlılığını ortadan kaldıran, oksijenin yüksek reaktif bir formudur ve membran lipitleri ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonu başlatabilmektedir (72, 60).

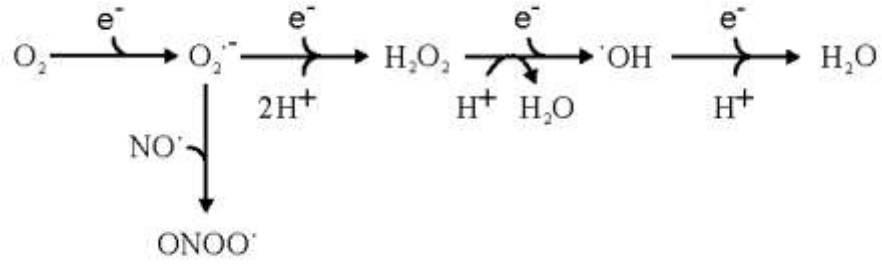
Singlet oksijen, moleküler oksijenin dış orbitalindeki paylaşılmamış elektronlarından birinin dışardan enerji alarak, kendi spininin ters yönünde başka bir orbitale yer değiştirmesi sonucunda oluşabileceği gibi hidrojen peroksitin hipoklorik asit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir (66, 3).

Singlet oksijen, serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur. Singlet oksijenin vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir (74).

4.8.6. Peroksil Radikalleri (ROO $^{\bullet}$)

Oksijen türevi olan ve canlılarda üretilebilen bir diğer reaktif radikal grubu peroksil radikalleridir. En basit peroksil radikali, süperoksidin protonlanmış hali olan, dioksil ya da diğer adıyla hidroperoksil radikalidir (HOO $^{\bullet}$) (8, 63). Hidroperoksil radikalinin, lipit peroksidasyonunu (LPO), lipit hidroperoksidten (LOOH)-bağımsız ve LOOH-bağımlı iki paralel mekanizma ile başlattığı gösterilmiştir (75, 63). HO $_2^{\bullet}$ tarafından başlatılan LOOH-bağımlı LPO yolu, in vivo LPO mekanizmasının başlangıcı olabilir (63).

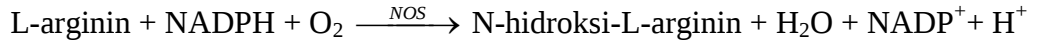
Peroksil radikallerinin en ilginç özellikleri katıldıkları biyolojik reaksiyonların çeşitliliğidir. Peroksil radikalleri, DNA bölünmesi ve protein omurganın modifikasyonunda da görev yapmaktadır (8).



Şekil 4.4. ROT oluşum yolları

4.9. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$), nöral iletim, kan basıncı düzenlenmesi, savunma mekanizmaları, kas gevşemesi ve immün regülasyon gibi çok çeşitli fizyolojik mekanizmalarda, önemli oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak görev alan, oldukça reaktif bir radikaldir (8). Nitrik oksit küçük bir moleküldür ve yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içerdiği için bir radikaldir. Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından, L-argininden sentezlenir (76).



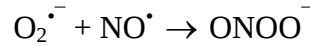
Fizyolojik koşullar altında, NOS'un iki "konstitutif" formu nitrik oksit üretiminde rol oynar; ağırlıklı olarak endotelial NOS (eNOS) ve daha az ölçüde nöronal NOS (nNOS). Konstitutif enzimler tarafından üretilen düşük seviyedeki nitrik oksit, vasküler homeostazın korunmasında önemlidir. Üçüncü izoform olan indüklenebilir NOS (iNOS), iltihabi hücre tiplerinin birkaçında bulunur ve vasküler inflamasyonda önemli bir role sahiptir. iNOS salınımı, bakteriyel lipopolisakkarit ve proinflamatuvar sitokinler gibi iltihabi uyaranlar tarafından indüklenir. iNOS aktivitesi yüksek miktarda nitrik oksit üretimi ile sonuçlanırken, nitrik oksitin inflamasyondaki aktivitesinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (76). iNOS tarafından üretilen nitrik oksitin periodontal hastalıktaki kemik yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

Nitrik oksit sulu ortamda sadece birkaç saniye yarılanma ömrüne sahiptir. Düşük oksijen konsantrasyonu olan ortamlarda daha stabildir ve yarılanma ömrü 15 saniyeden

fazladır. Hem suda hem de yağda çözünebildiği için sitoplazma ve plazma membranlarından geçebilir (8).

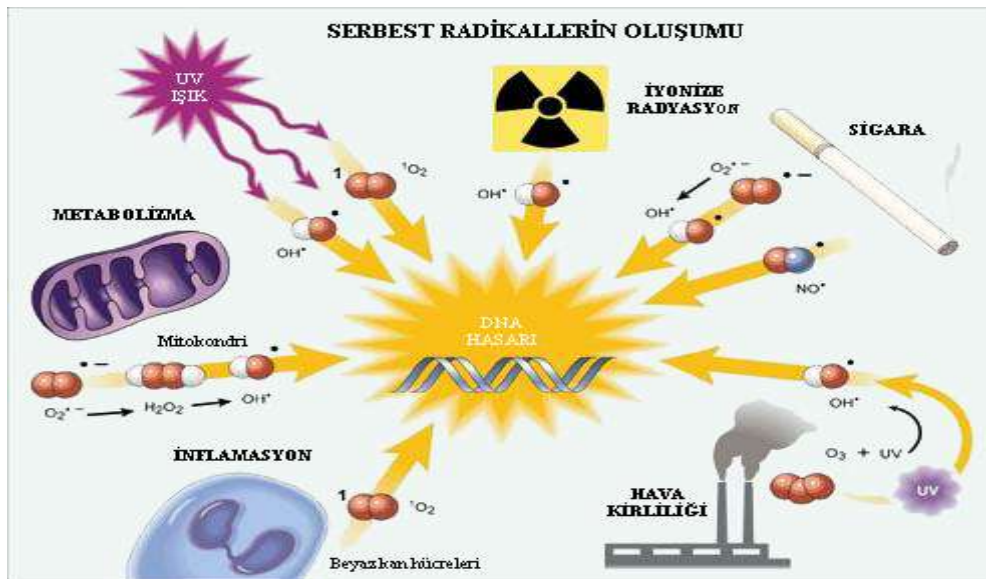
Reaktif nitrojen türlerinin aşırı üretimi “nitrozatif stres” olarak adlandırılır. Bu durum, RNT’nin üretimi, organizmanın RNT’yi nötralize ve elimine etme sınırını aştığında meydana gelir. Nitrozatif stres, nitrolizasyon reaksiyonları aracılığıyla proteinlerin yapılarını etkileyerek normal fonksiyonlarını inhibe eder (78, 8).

İltihabi olaylarda tetiklenen oksidatif patlama sırasında bağışıklık sistemi hücreleri hem süperoksit anyonu hem de nitrik oksit oluştururlar. Bu koşullar altında nitrik oksit ve süperoksit anyonu birlikte hareket ederek, oksidatif olarak daha aktif olan peroksinitrit (ONOO^-) anyonunu oluştururlar. Bu anyon DNA parçalanmasına ve lipid oksidasyonuna neden olan okside edici bir serbest radikaldir (8).



Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit ($\text{NO}_2^{\bullet}$), hidroksil radikali ($\text{OH}^{\bullet}$) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler.

4.10. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları



Şekil 4.5. Serbest radikallerin oluşumu (79)

ROT hem ekzojen hem de endojen yollardan üretilebilir (8). Ekzojen kaynaklar; sıcaklık, travma, ultrason, ultraviyole ışık, ozon, sigara, egzoz dumanı, radyasyon, enfeksiyon, aşırı egzersiz ve terapötik ilaçları kapsar (3). Potansiyel endojen kaynaklar ise, mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve inflamatuvar hücre aktivasyonunu kapsar (8).

- 1) Mitokondri, hücreye alınan oksijenin yaklaşık %90'ından fazlasının tüketildiği önemli bir hücresel organelidir. Mitokondri iç membranında lokalize olmuş elektron transport zincirinde oksijenin dört elektronunun su oluşturmak üzere indirgenmesi sırasında salınan enerji, ATP sentezinde kullanılır. Fakat bu süreçte elektronların %1-3'ü bu reaksiyona katılmaz ve ara ürün olarak serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Süperoksit radikalının en önemli in vivo kaynağı mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki elektron transport zinciridir. Süperoksit üretiminden elektron transport zincirinin kompleks I (NADH dehidrogenaz) ve kompleks III (koenzim Q-sitokrom b) adlı bölgeleri sorumludur (63).
- 2) Hücresel ROT'ların diğer endojen kaynakları, nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlardır. Aktive edilmiş makrofajlar oksijen alımında artışı başlatırlar. Bu da süperoksit anyonu, nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi çeşitli ROT'ların oluşumuna neden olur (8).
- 3) Sitokrom P450 de ROT kaynağı olarak görev yapmaktadır. Sitokrom P450 enziminin indüklenmesi vasıtasıyla, P450 katalitik siklusunun bozulması ya da dağılmasını takiben, başta süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit olmak üzere ROT'ların üretimi oluşabilmektedir (8).
- 4) Mikrozomlar ve peroksizomlar da ROT kaynağıdır. Mikrozomlar, hiperoksik alanlarda in vivo olarak üretilen hidrojen peroksit konsantrasyonunun %80'inden sorumludur. Peroksizomların ise fizyolojik koşullarda, süperoksit anyonu değilse de hidrojen peroksit ürettiği bilinmektedir (8).

- 5) Araşidonik asit metabolizması da ROT için önemli bir kaynaktır. Araşidonik asitin siklooksijenaz ve lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu sonucu çeşitli serbest radikaller oluşabilmektedir. Araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolu ile süperoksit radikali üretilir. (80).
- 6) Ksantin oksidaz (XO), NADH-oksidad, aldehit oksidaz, amino oksidaz, dihidroorotat dehidrogenaz gibi birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında da serbest radikaller ortaya çıkar (81, 80).
- 7) Geçiş metal iyonları lipit peroksidasyonundaki etkileriyle serbest radikal reaksiyonlarında önemli bir yere sahiptir. Metal iyonları, hidrojen peroksit ya da lipit peroksitler gibi düşük reaktif türlerin, hidroksil radikali ya da peroksil/alkoksil radikalleri gibi yüksek reaktif türlere dönüşümünü katalizler ve biyomoleküler oksidasyonun da güçlü katalizörleridir (82).
- 8) İskemiye maruz kalan doku ya da organa moleküler oksijenin tekrar girmesi ile hızla serbest oksijen radikalleri meydana gelmektedir ve bu olay hücrede reperfüzyon hasarına yol açmaktadır. Reperfüzyon hasarından en çok etkilenen hücresel yapılar, membran lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve DNA molekülleridir (83).
- 9) Atomdan elektron koparmak için yeterli enerjiye sahip olan radyasyona iyonize radyasyon denir. İyonize radyasyonun canlıda etki oluşturması radyasyonun enerjisini canlı hücreye aktarması ile gerçekleşir. Hücreler %70-90 oranında su içerdiğinden radyasyona maruz kalındığında suyun radyolitik parçalanması sonucunda serbest radikaller meydana gelmektedir (81, 84).
- 10) Strese bağlı olarak katekolamin seviyesi artar ve katekolaminlerin oksidasyonu sonucunda serbest radikaller meydana gelmektedir (84).
- 11) Uzun süreli ve yoğun yapılan egzersiz sırasında alınan oksijenin artması ile birlikte ROT da aşırı miktarda üretilmektedir (85).

- 12) Atmosferdeki en önemli kirletici gazlar olan azot oksitlerin yanma reaksiyonları sonrasında serbest radikaller oluşmaktadır (86).
- 13) Sigaranın içindeki başlıca farmakolojik aktif madde olan nikotin, mitokondrial solunum zincirini kırarak ve sitokrom P450 aktivitesini arttırarak serbest radikallerin oluşumuna neden olabilmektedir (87).

4.11. Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri

4.11.1. DNA Üzerine Etkileri

Oksidatif hasar sonucunda genetik materyalde oluşan kalıcı modifikasyonlar mutajenezin, karsinogenezin ve yaşlanmanın göstergesidir. ROT'ların oluşturduğu DNA hasarı; DNA üzerinde tek ya da çift zincir kırıkları, pürin, pirimidin ya da deoksiriboz modifikasyonları ve DNA çapraz bağlarını kapsar. DNA hasarı, transkripsiyonların ya durdurulması ya da indüklenmesi, sinyal transdüksiyon yollarının indüklenmesi, replikasyon hataları ve genomik kararsızlık ile sonuçlanabilir (8).

Çeşitli nedenlere bağlı olarak çekirdek DNA'sının yanı sıra mitokondriyal DNA'da (mtDNA) da oksidatif hasar şekillendiği belirtilmektedir. Memeli hücrelerindeki en önemli ROT kaynaklarından biri mitokondriyal ETS'dir ve mitokondriyal yapılar, bu zincir tarafından sürekli üretilen ROT'ların indüklediği oksidatif hasara karşı duyarlıdır. (88, 89). Mitokondri aynı zamanda, mitokondriyal yapıların oksidatif hasarını arttıran düşük molekül ağırlıklı Fe^{2+} komplekslerinin birikimi için de başlıca alandır. Memelilerin hayatı boyunca mitokondri içerisinde hem ROT üretimi hem de düşük molekül ağırlıklı Fe^{2+} komplekslerinin birikimi devam eder ve bu olaylar mtDNA'ya zarar vererek mitokondriyal disfonksiyona neden olurlar (88).

Çekirdek DNA'sının aksine mtDNA, mitokondride serbest radikal oluşturan bölgelere çok yakın yerleşim gösterir ve histonlar tarafından korunmaz. Çekirdek DNA'sına göre mtDNA'da oksidatif baz hasarının fazla şekillenmesinin olası nedenleri, mtDNA'nın en önemli hücre içi ROT kaynağı olması, DNA hasarı onarım sisteminin

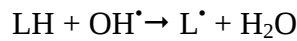
çekirdek DNA'sına göre yetersiz olması ve yaşa bağlı olarak mtDNA'da mutasyonlarda artış görülmesi olarak bildirilmektedir (90).

Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır (91). 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG), guanin'in 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının bir ürünüdür. Singlet oksijen, fotodinamik hareket ya da hidroksil radikalleri 8-OHdG oluşumundan sorumludur (92). 8-OHdG, DNA replikasyonu sırasında G-C'den A-T'ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır (91). Birçok çalışmada, vücut sıvılarındaki 8-OHdG'nin oksidatif stresin bir belirteci gibi görev yaptığı gösterilmiştir (93, 94). 8-OHdG, hastalıklarda oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3, 94). Kanseri, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan çok sayıda hastalıkta, 8-OHdG seviyelerinde artış gösterilmiştir (92).

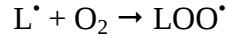
4.11.2. Lipitler Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine etkileri lipit peroksidasyonu olarak bilinir (3). LPO zinciri sonlandığında, yağ asitleri lipit peroksit ürünlerine dönüştürülmüş olurlar (95, 12). Kontrolsüz lipit peroksit üretimi ise oksidatif stresle sonuçlanabilir ve sonuç olarak hücre bütünlüğüne zarar verebilir (96). Serbest radikallerin indüklediği LPO kanser de dahil bir çok patolojik hastalığın patogeneğinde yer almaktadır (97, 98).

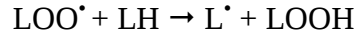
Lipid Peroksidasyon süreci, ROT'ların membranlardaki çoklu doymamış yağ asitleri ile etkileşime girmesiyle başlar (95, 12). Bu süreçteki en önemli radikaller hidroksil radikali ve peroksinitrit anyonudur (3). Hidroksil (ya da peroksinitrit) radikali lipit membrandaki çoklu doymamış yağ asidi zincirine saldırır ve bir hidrojen atomunu uzaklaştırır (3). Hidrojen atomunun uzaklaşması ile karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalır ve bunun sonucunda yağ asidi zinciri bir lipit radikali (L[•]) özelliği kazanır (72).



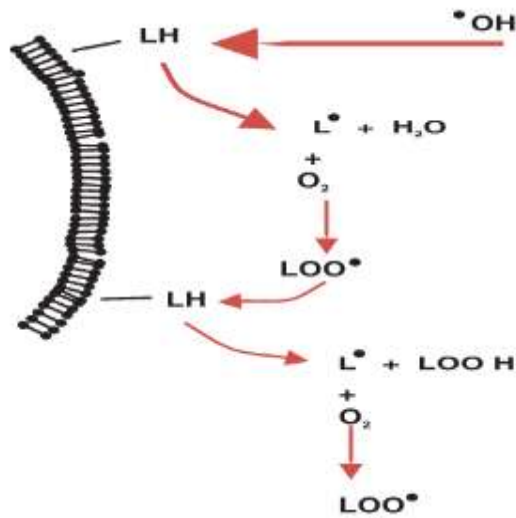
Oluşan bu lipit radikali, bir konjuge dien (Bir alkenin iki çift bağı arasında bir tane tekli bağ varsa bu yapı konjuge dien olarak isimlendirilir.) oluşturacak şekilde yeniden düzenlenebilir ya da bir kovalent bağ oluşturarak farklı bir çoklu doymamış yağ asidi zinciri ile birleşebilir. Böylece çapraz bağlar meydana gelir ve membranın yapısı ve fonksiyonu bozulur. Ancak yaygın olarak, lipit radikali oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini ($\text{LOO}^\bullet$) oluşturur.



Bu radikal daha sonra diğer çoklu doymamış yağ asidi zincirine saldırarak başka bir lipit radikali ve bir LOOH üretir. Bu reaksiyon yüzlerce LOOH oluşturacak bir zincir şeklinde devam eder (3).



Lipit peroksidasyonu'nun sürekli olarak devam ettiği durumlarda, E vitamini (α – tokoferol) gibi zincirleme tepkimeyi sonlandırıcı bir antioksidan ile LPO sonlanabilir (99). LPO'nun son bileşeni olan malondialdehit (MDA) peroksidasyona uğramış çoklu doymamış yağ asitlerinin bölünmesiyle oluşan üç karbonlu bir dialdehittir ve sıklıkla oksidatif durumun göstergesi olarak kullanılır. Bu dialdehit biyolojik ortamda makromoleküllerin NH_2 ve/veya SH gruplarına bağlı veya serbest olarak bulunur (100).



Şekil 4.6. Hidroksil radikali tarafından başlatılan lipit peroksidasyon zincir reaksiyonu (3).

4.11.3. Proteinler Üzerine Etkileri

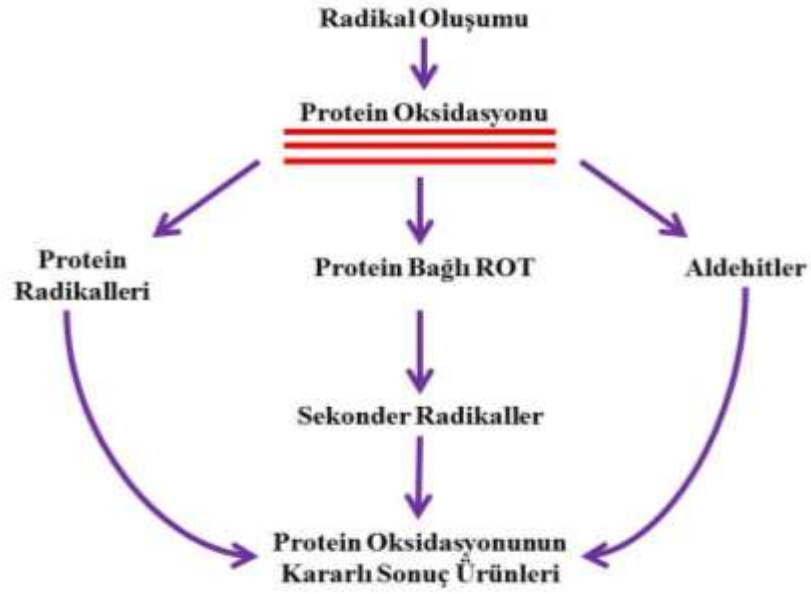
Proteinler, ROT ve oksidatif stresin sekonder sonuç ürünleri için majör hedeflerdir (101).

Reaktif oksijen türlerine bağlı protein modifikasyonlarından bazıları, protein yapısının açılması veya değişmesiyle sonuçlanabilirken, bazıları aslında zararsız olaylardır (101). Geri dönüşümlü protein modifikasyonları, geri dönüşümü olmayan oksidasyona karşı korunmada ve protein fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabilir (102, 101). Başka şekilde, geri dönüşümü olmayan protein modifikasyonları farklı proteinlerin inaktivasyonuna yol açabilir ve zararlı hücrel etkilerle sonuçlanabilir (101).

Proteinlerin ROT tarafından direkt oksidasyonu, yüksek reaktif karbonil türevlerinin oluşumuna neden olur (101). Protein karbonil seviyelerinin, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve normal yaşlanma sürecini de kapsayan çok çeşitli durumlarda artışı gösterilmiştir (103).

ROT'un proteinler üzerindeki etkileri özetlenirse:

- protein katlanmaları ya da açılmaları (geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olabilir);
- protein parçalanmaları ve polimerizasyon reaksiyonları;
- modifiye proteinlerin indirgenmesi;
- protein radikallerinin oluşumu;
- protein bağlı ROT'ların oluşumu;
- karbonil birleşenleri (okso-asitler ya da aldehitler) gibi kararlı sonuç ürünlerinin oluşumudur (3).



Şekil 4.7. Proteinler ve amino asitler üzerine ROT'un etkilerinin şematik görüntüsü (3).

4.12. Oksidatif Stres

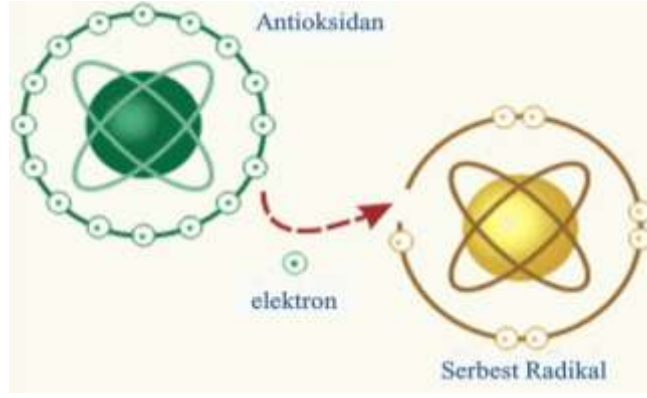
Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fizyolojik dengenin organizma için hasar oluşturabilecek şekilde, oksidanlar lehine bozulması durumudur (94, 104). Artmış oksidatif stresin zararlı etkileri oksidatif hasar olarak adlandırılır (88, 94). Bir çok hücre, yeterli antioksidan defans kapasitesine ve tamir sistemine sahip olduğu için, orta derecedeki oksidatif stresi tolere edebilir. Dengesizlik, antioksidanların üretim ve dağıtımındaki bozukluk nedeniyle antioksidan kapasitedeki eksiklikten ya da ROT'ların aşırı üretiminden kaynaklanabilir (105).

Oksidatif stres, tip 2 diabet, romatoid artrit, vasküler hastalıklar ve kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları gibi periodontitisle ilişkili çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde belirtilmektedir (3). Ayrıca ROT'un mutajenez, tümör oluşumu ve ilerlemesindeki rolü nedeniyle karsinojen olduğu da düşünülmektedir (105).

Serbest radikaller, DNA hasarı, LPO, protein hasarı, önemli enzimlerin oksidasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin salınımının uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla doku hasarına neden olabilmektedir (79).

4.13. Antioksidanlar

Antioksidanlar, oksitlenebilir bir substratınkine kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulunduğunda, o substratın oksidasyonunu erteleyen ya da engelleyen maddeler olarak tanımlanabilir (106, 60, 54, 65, 107, 108, 109). Vücut ROT'un zararlı etkilerine karşı antioksidan bir savunma sistemi geliştirmiştir ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin etkileri antioksidanlar tarafından dengelenir (8, 12). Antioksidan moleküller bütün vücut sıvılarında ve dokularında bulunur (110, 111, 109) ve PMNL ya da diğer hücreler tarafından inflamasyon alanlarında lokal olarak salınırlar (96). Vücuttaki antioksidanlar, oksidanları ortadan kaldırarak ya da canlı organizmadaki ROT'un neden olduğu hasarı tamir ederek, hücreleri zararlı oksidanlardan korur (112, 60, 109).



Şekil 4.8. Antioksidanın Serbest Radikali Nötralize Etmesi

Antioksidan moleküller reaktif moleküllerle doğrudan reaksiyona girip, onları ortadan kaldıracaklardır. Bu işlem sırasında, etkisizleştirilen radikallerden daha az aktif, daha uzun yaşayan ve daha az tehlikeli yeni serbest radikaller meydana gelebilir. Onlar da radikal durumlarının sonlandırılması için diğer antioksidanlar ya da diğer mekanizmalar vasıtasıyla etkisiz hale getirilebilirler (113).

Antioksidan savunma sistemleri tarafından ROT'un yok edilmesi sağlıklı aerobik hayat için zorunludur (11, 63). Antioksidanlar, oksidatif strese bağlı hücresel hasara karşı korunmaya ve kronik hastalık riskinin azaltılmasına yardım ederler (113).

Antioksidanların diğer bir önemli fonksiyonu, ROT-ilgili enzimlerin düzenlenmesidir. Antioksidanlar ya NADH-oksidad ve XO gibi serbest radikal üreten

enzimlerin salınımını ve aktivitelerini engelleyerek ya da SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin salınımını ve aktivitelerini arttırarak serbest radikallerin hücresele seviyesini azaltırlar (113).

İdeal bir antioksidan, fizyolojik olarak uygun seviyelerde, kolaylıkla emilebilmeli, özellikle serbest radikalleri ve şelat redoks metalleri etkisiz hale getirebilmeli, diğer antioksidanlarla etkileşebilmeli, gen yerleşimi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmalı, vücut sıvılarında ve dokularında bulunmalı ve su içrikli ve/veya membran alanlarında çalışabilmelidir (63, 114).

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşturduğu hasara karşı korunmayı farklı mekanizmalarla sağlayabilir;

- serbest radikallerin oluşumunu önleyerek,
- reaktif metabolitleri temizleyip daha az reaktif metabolitlere dönüştürerek,
- serbest radikalleri engelleyerek,
- serbest radikallerin neden olduğu hasarın tamirini kolaylaştırarak,
- diğer antioksidanların etkili çalışabilmeleri için uygun ortamı oluşturarak (79).

4.13.1. Antioksidanların Sınıflandırması

Antioksidanlar çeşitli metotlarla sınıflandırılabilir (3):

• Fonksiyonlarına göre;

Koruyucu antioksidanlar, süperoksit ve hidrojen peroksidin enzimatik olarak ortadan kaldırılmasıyla veya iki değerli metal iyonlarının parçalanmasıyla, fenton reaksiyonlarını ve sonrasında hidroksil radikalının oluşumunu önlerler (115, 3). Zincir kırıcı antioksidanlar hücre dışı sıvılarda en önemli olanlardır (3).

Tablo 4.1. Antioksidanların fonksiyonlarına göre sınıflandırılması

Fonksiyon	Örnekler
Koruyucu antioksidanlar	Enzimler: süperoksit dismutaz enzimleri (1,2 ve 3), katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri, poli(ADP-riboz) polimeraz v. b., diğerleri

	Metal iyon parçaları: albümin, laktoferin, transferin, haptoglobin, seruloplazmin, hemopeksin, karotenoit, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon reduktaz, ürik asit, polifenolik flavenoitler
Zincir kırıcı antioksidanlar	Askorbat (vitamin C), karotenoidler (retinol-vitamin A), ürik asit, α -tokoferol (vitamin E), bilirubin, polifenoller (flavenoitler), albumin, indirgenmiş glutatyon ve diğer tioller (serbest ya da protein bağlı)

- Faaliyet alanlarına göre:

Tablo 4.2. Antioksidanların faaliyet alanlarına göre sınıflandırılması

Faaliyet alanı	Örnekler
Hücre içi	Süperoksit dismutaz enzimleri (1 ve 2), katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri, poli(ADP-riboz) polimeraz v. b., diğerleri, indirgenmiş glutatyon
Hücre dışı	Süperoksit dismutaz enzimi 3, selenyum-glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, laktoferin, transferin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, karotenoit, ürik asit
Membran ilişkili	α -tokoferol

- Çözünürlüğe göre:

Suda çözünen antioksidanlar hücre dışı doku sıvılarının içinde daha önemli iken, yağda eriyen antioksidanlar hücre membranında faaliyet gösterir ve LPO'ya karşı korur.

Bununla beraber oksidatif hasara karşı lipoproteinlerin korunmasında suda eriyen ve yağda eriyen antioksidanlar arasında önemli etkileşimler olur (3).

Tablo 4.3. *Antioksidanların çözünürlüğe göre sınıflandırılması*

Çözünürlük	Örnekler
Suda çözünebilen	Haptolobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, ürik asit polifenolik flavenoitler, indirgenmiş glutatyon ve diğer tioller, sistein, transferin
Yağda çözünebilen	α -tokoferol, karotenoit, bilirubin, kuinon

• Korudukları yapılara göre;

Tablo 4.4. *Antioksidanların korudukları yapılara göre sınıflandırılması*

Faaliyet modu	Örnekler
DNA koruyucu antioksidanlar	Süperoksit dismutaz enzimleri (1 ve 2), glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri, poli(ADP-riboz) polimeraz, diğerleri, indirgenmiş glutatyon, sistein
Protein koruyucu antioksidanlar	Koruyucu antioksidanlar tarafından geçiş metallerinin parçalanması
	Rakip substratlar tarafından temizlenmesi
	Antioksidan enzimler
Lipit koruyucu Antioksidanlar	α -tokoferol (vitamin E), askorbat (vitamin C), karotenoitler (retinol- vitamin A), indirgenmiş ubikuinon, indirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz, bilirubin

• Kaynaklarına göre (besin kaynaklı olan ya da olmayan gibi);

Endojen antioksidanlar en uygun (optimal) hücresel fonksiyonların ve sistemik sağlığın korunmasında çok önemli bir rol oynar. Ancak oksidatif stresin arttığı

durumlarda endojen antioksidanlar yeterli olmayabilir ve optimal hücresel fonksiyonların korunması için diyetle alınan antioksidanlar gerekli olabilir (114).

Tablo 4.5. Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması

Kaynak	Örnekler
Ekzojen antioksidanlar	Karotenoitler, askorbik asit, tokoferol (α , β , γ , δ), polifenoller, folik asit, sistein
Endojen antioksidanlar	Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, indirgenmiş glutatyon, seruloplazmin, transferin, ferritin, glikosilaz, peroksizom, proteaz
Sentetik antioksidanlar	N-asetilsistein, penisilinamin, tetrasiklin

• Yapılarına göre;

Tablo 4.6. Antioksidanların yapılarına göre sınıflandırılması

Yapısı	Örnekler
Enzim yapısındaki antioksidanlar	Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz
Enzim yapısında olmayan antioksidanlar	Askorbat (vitamin C), α -tokoferol (vitamin E), karotenoitler, tioller, doğal flavenoitler, melatonin ve diğerleri

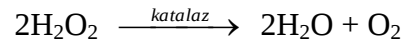
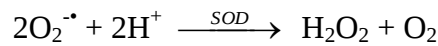
4.13.2. Enzimatik Antioksidanlar

4.13.2.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD), ROT'ların olası zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan hayati enzimlerden biridir (116). Memeli dokularındaki enzimatik antioksidanların en etkili olanlarından biridir. Enzimatik tükürük antioksidan sistemindeki en önemli ikinci enzimdir (52). SOD, süperoksitin oksijen molekülüne ve daha az reaktif hidrojen peroksit türlerine dönüşümünü (dismutasyonunu) katalize eden antioksidan enzimdir (118, 119, 7, 8, 11, 114, 117, 96). Bu enzim dokuları korumak için homeostatik bir mekanizma olarak salgılanır ve hücre içi ve hücre dışı bölümlerde belirlenebilir (120). SOD, aktif alanlarında geçiş metal iyonlarının birbirini izleyen oksidatif ve redüktif döngülerini baştan sona geçerek süperoksit iyonlarını nötralize eder (121, 114). SOD, aktif metal merkezin yapısına, aminoasit kompozisyonuna, ko-faktörlerine ve diğer özelliklerine göre farklı izoformlara sahiptir (114). SOD ailesinin, sitosolik Cu, Zn-SOD, mitokondrial Mn-SOD ve hücre dışı Cu, Zn-SOD (EC-SOD) olmak üzere üç formu vardır (11, 111, 114).

Sitosolik Cu, Zn-SOD

Sitosolik Cu, Zn-SOD 32kDa molekül ağırlığında iki özdeş alt birime sahiptir (122) ve alt birimlerin her biri, aktif alan olarak bakır ve çinko iyonlarıyla kurulmuş, çift çekirdekli bir metal grubunu içerir. Cu, Zn-SOD enzimi içinde katalitik açıdan aktif olan metalin Cu olduğu, Zn'nin katalitik bir rolü olmadığı, sadece enzimi stabilize ettiği bildirilmektedir (114). Cu, Zn-SOD enzimleri çok stabil enzimlerdir, ısıya karşı da oldukça dirençlidir ve kolaylıkla izole edilebilirler (123). Süperoksit detoksifikasyonunda anahtar bir enzimdir ve süperoksitin hidrojen peroksite dönüşümünü (dismutasyon) katalize eder. Hidrojen peroksit daha sonra GPx ve katalaz enzimi vasıtasıyla oksijen ve suya dönüştürülür (114).



Hücre dışı Cu, Zn-SOD (EC-SOD)

Hücre dışı SOD'da bakır ve çinko içerir ve heparin ve heparin sülfat gibi bazı glikozaminoglikanlara yüksek afinitesi olan tetramerik bir glikoproteindir (122, 114). EC-SOD'un bazı dizileri sitosolik Cu, Zn-SOD ile homoloji gösterir, ancak hücre dışı alanlarda fonksiyon göstermesi için düzenlenmiştir ve bir glikosilat yapısına sahiptir (124, 11). Bununla birlikte hücre dışı sıvılarda EC-SOD'un aktiviteleri aşırı derece düşüktür ve biyolojik olarak önemsizdir (118, 7, 11). Ayrıca memeli dokularındaki işleyişi oksidatif strese bir cevap olmaktan ziyade aslında sitokinlerle uyumlu bir şekilde çalışmaktadır (114).

Mitokondrial Mn-SOD

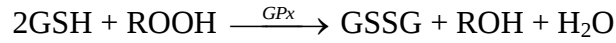
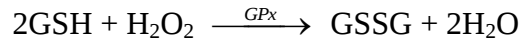
Mitokondrial Mn-SOD 96kDa molekül ağırlığında bir homotetramerdir ve her bir alt birimi bir manganez atomu içerir. Amino asit bölümleri Cu, Zn-SOD'den farklı bir yapı gösterir. Süperoksidin dönüşümünün iki basamağı boyunca Mn(III)'den Mn(II)'ye ve geri Mn(III)'e devir yapar (114). Mn-SOD enzimi özellikle mitokondri matriksinde yerleşmekle beraber; mitokondri dışında da bulunmaktadır. Bakır alımı kısıtlanan durumlarda Mn-SOD sentezi, Mn alımı kısıtlanan durumlarda Cu, Zn-SOD aktivitesi artmaktadır (125).

4.13.2.2. Glutasyon peroksidaz

Glutasyon Peroksidaz (GPx) ailesi, indirgenmiş glutasyon (GSH) veya s-nitrozglutasyonun oksidasyonu, hidrojen peroksit ve/veya lipid hidrojen peroksitleri indirgeyen bir antioksidan enzim ailesidir (111). GSH metabolizması antioksidatif defans mekanizmalarının en önemlilerinden biridir (8). GPx enziminin, selenyum bağımlı olmayan (glutasyon-S-transferaz, GST) ve selenyum bağımlı iki formu vardır (122, 8). Bu iki enzim, alt birimlerinin sayısı, aktif merkeze selenyumun bağlanması ve katalitik mekanizmaları ile farklılaşırlar (8).

GPx, oksidatif strese karşı insan savunmasındaki, selenyum içeren önemli bir antioksidandır (2). İnsanlar dört farklı selenyum bağımlı GPx'e sahiptir (122, 8). Bunlardan plazma glutasyon peroksidaz (eGPx), GPx ailesinin sadece hücre dışında bulunan tek formudur. 23kDa molekül ağırlığında alt birimleri olan glikozillenmiş bir tetramerdir (2). Bütün GPx enzimlerinin, selenol (Se-OH) oluşumuyla peroksitleri

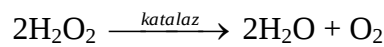
indirmek için iki elektron eklediği bilinmektedir. Bu selenol-enzimlerin antioksidan özellikleri, Fenton reaksiyonu için olası bir substrat olan peroksidlerin eliminasyonuna olanak sağlar. GPx, yüksek konsantrasyonlarda hücrelerin içinde bulunan üç peptitli GSH ile birlikte hareket eder (8). Hidrojen peroksidin ve indirgeyici ajan olarak GSH'ı kullanan çeşitli hidro-peroksidlerin indirgenmesini katalize eder (2). GPx, peroksidleri su ya da alkole ayrıştırırken, GSH kendiliğinden okside olur:



Organizmalar katalaz ve GPx'i, fenton reaksiyonunda bir hidroksil radikali oluşturmada önce hidrojen peroksiti elimine etmek için kullanır (113). GPx, hidrojen peroksit substratı için katalaz ile yarışır ve oksidatif stresin düşük seviyelerine karşı korunmanın başlıca kaynağıdır (8).

4.13.2.3. Katalaz

Katalaz, bitkilerin, hayvanların ve aerobik bakterilerin hücrelerinde bulunan bir enzimdir (8). Katalaz, hayvanlarda tüm vücut organlarında bulunur ancak özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğunlaşmıştır. Beyin, kalp ve iskelet kasında az miktarda bulunmaktadır. Katalaz özellikle peroksizomlarda bulunur; iki hidrojen peroksit arasındaki, su ve moleküler O₂ oluşumu ile sonuçlanan bir reaksiyonu katalize eder. Ayrıca, katalaz hidrojen peroksit ile hidrojen vericilerinin etkileşimlerine katkıda bulunabilir. Böylece hidrojen peroksit bir molekül suya dönüştürülür ve indirgenmiş verici oksitlenmiş olur. Bu katalazın peroksidatik aktivitesidir (105). Katalaz bütün enzimler içinde turnover oranı en yüksek olanlardan biridir: her dakika katalazın bir molekülü, hidrojen peroksidin altı milyon molekülünü suya ve oksijene dönüştürebilir (8).



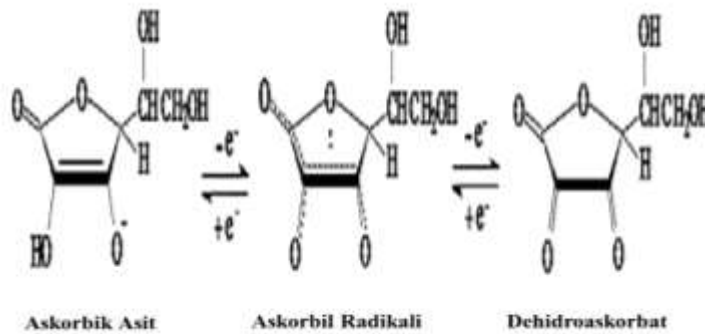
Arındırılmış katalazların çoğu dört protein alt birimi içerir ve bu alt birimlerin her biri aktif kısmında bir hem grubu (Fe^{+3} -protoporfirin) bulundurmaktadır. Her alt birim aynı zamanda bir molekül NADPH içerir ki bu molekül enzimi stabilize etmektedir (125).

4.13.3. Enzim Olmayan Antioksidanlar

4.13.3.1. Vitamin C (Askorbik Asit)

Vitamin C, akciğerler ve göz merceği gibi vücudun sulu ortamlarında çalışan, çok önemli ve güçlü bir antioksidandır. Askorbik asit, kapalı formülü $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ olan bir ketolaktondur. İki tane iyonize olabilen hidroksil grubuna sahiptir ve bu yüzden bir di-asittir (8). L-askorbik asit ve D- askorbik asit olmak üzere iki şekli vardır. D-askorbik asit inaktiftir. L izomeri ise biyolojik olarak aktif formudur. C vitamini denildiği zaman aktif olan L-askorbik asit anlaşılır (126).

Askorbik asit, radikal ataklarıyla, daha sonra dehidroaskorbata yıkılacak olan, askorbil radikale dönüştürülür (127, 3). Dehidroaskorbat, indirgenmiş GSH ya da NAD-semi-dehidroaskorbat redüktaz enzim sistemi tarafından doğrudan askorbik aside geri dönüştürülebilir. Bu sistemler hücre içi sistemlerdir ve bu yüzden askorbik asit, hücre dışı sıvıların içinde, oksidatif stres koşullarında yeterli GSH seviyesi yoksa hızla okside olur (128, 3).



Şekil 4.9. Vitamin C'nin Redoks Formları (126)

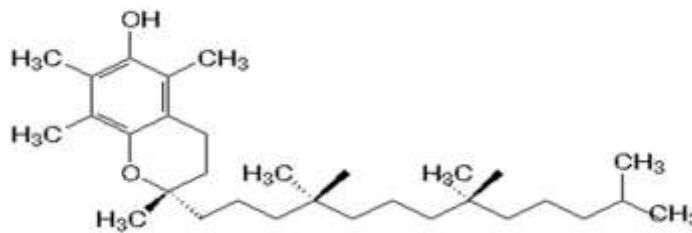
Vitamin C, bağ dokusunun çeşitli formlarında, kemik matriksinde ve dişlerde bulunan, kollagen lifler gibi hücreler arası maddelerin sentezinde gereklidir ve

enfeksiyöz hastalıklara karşı konak duyarlılığını etkileyen immunmodülatör fonksiyonlara sahiptir (129, 109). Vitamin C'nin fonksiyonları özetlenecek olursa:

- suda çözünebilir peroksil radikallerinin temizlenmesi,
- süperoksit ve perhidroksil radikallerinin temizlenmesi,
- ürik asit üzerinde hidroksil radikallerinin oluşturduğu hasarın önlenmesi,
- hipoklorik asidin temizlenmesi,
- hem grubunun yıkımının ve sonucunda Fe^{+2} salınımının azaltılması, böylece Fenton reaksiyonlarının önlenmesi,
- singlet oksijen ve hidroksil radikallerinin temizlenmesi,
- α - tokoferol radikalinden α - tokoferolün yeniden şekillenmesi, [Vitamin C'nin başlıca antioksidan partnerleri Vitamin E ve karotenoitlerdir. Vitamin C, membranlar ve lipoproteinlerde α - tokoferol radikallerinden α - tokoferol oluşturabilmek için Vitamin E ile birlikte çalışırlar (8).]
- sigara içimi sonucu salınan ROT'a karşı korunma sıralanabilir (3).

4.13.3.2. Vitamin E (α -Tokoferol)

Vitamin E, LPO'ya karşı hücre membranının bütünlüğünü koruyan en önemli ve etkili yağda çözünen antioksidandır (3). Vitamin E'nin sekiz değişik formu vardır ve α - tokoferol insanlardaki en aktif formudur. Hücre tarafından görevlendirilen önemli bir membran bağlı antioksidan olduğu düşünülmektedir (8).



Şekil 4.10. Vitamin E (α -Tokoferol)

Antioksidan davranışları, kimyasal olarak aktif kısmını oluşturan, yapısındaki tek bir fenolik hidroksil grubunun sonucudur (130, 3). Antioksidan reaksiyon boyunca, α - tokoferol, bu fenolik hidroksil grubun okside olması sonucu, lipid ya da lipid peroksil radikale kararsız bir hidrojenin verilmesiyle α - tokoferol radikale dönüştürülür (8, 3).

Bu radikalden tekrar vitamin E oluşumu için diğer antioksidan türlerine ihtiyaç vardır ve bu konuda en etkili olan antioksidanlar, sıvı fazda askorbik asit ve lipit ortamda ko-enzim Q10'nun indirgenmiş formudur (3). Vitamin C vitamin E'nin yenilenmesinde kullanıldığı için, vitamin E'nin fazlası oksidatif strese karşı vitamin C'nin koruyucu etkisini engeller (8). Vitamin E'nin bir antioksidan olarak etkinliğini sınırlayan faktörler; hücre membranı içinde hareketlerinin sınırlı olması ve suda çözünmemesidir (3).

Vitamin E antioksidan özellikler kadar anti-inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Bu özellikleri:

- protein kinaz C ve sonrasında trombosit agregasyonunun engellenmesi;
- vasküler endotelyumdan nitrik oksit üretiminin engellenmesi;
- makrofajlar ve nötrofillerden süperoksit üretiminin engellenmesidir (3).

4.13.3.3. Karotenoitler

Karotenoitler, bitki ve mikroorganizmalarda bulunan ve doğada 600'ün üstünde farklı türü olan tetrapenlerdir (131, 8, 3). Likopen, α -karoten, β -karoten, lutein, kriptosantin, retinol (vitamin A₁) ve dehidroretinol (vitamin A₂) bu türler arasında yer alırlar.

Sadece diyetle (yeşil sebzeler, domates ve meyveler) alınan likopen plazmada baskındır (3). Başlıca kaynağı domates olmakla beraber kırmızı greyfurt ve karpuzda da bulunur. Karotenoitler lipofiliktir ve çeşitli çalışmalar, karotenoitlerin, yüksek dozlarda bazı kanser tiplerini, aterosklerozi, yaşla ilişkili kas dejenerasyonlarını ve diğer hastalıkları önleyebileceğini belirtmektedir (131, 8, 3). Likopen gibi diğer türler sigaradan etkilenmiyor görünürken, β -karoten seviyeleri ve alımı, bazı diğer hücre dışı antioksidanlar gibi, sigara içenlerde azalmıştır (132, 3). Vitamin A'nın metabolik ön maddesi olan β -karoten, singlet oksijenin temizlenmesinde son derece etkilidir, ayrıca hidroksil ve peroksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyon vererek lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebilir (3). Yüksek dozlarda β -karoten anormal porfirin birikimi olan hastalarda ışığa duyarlılığı azaltır. Vitamin A'nın antioksidanlığı

tartışmalıdır. Çünkü davranışları mevcut ortamın oksijen basıncına bağlıdır (133, 134, 3).

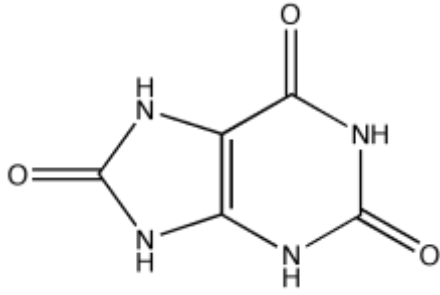
4.13.3.4. Koenzim Q10

Koenzim Q10, her ikisi de antioksidan aktiviteye sahip olan, bir oksitlenmiş (ubikinon ya da CoQ) ve bir indirgenmiş forma (ubikinol ya da CoQH₂) sahiptir (61, 3). Ubikinon, sadece endojen olarak sentezlenen, yağda çözünebilen bir antioksidan olarak bilinir. Bütün ökaryotik membranlarda bulunur ve LPO'ya karşı koruma sağlar (135). koenzim Q10'un serbest radikallerle ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan olarak önemli bir rol oynamakla beraber (61, 3), çeşitli toksikolojik ve patofizyolojik olaylara yanıtta, bir pro-oksidan molekül olarak rol oynadığı düşünülmektedir (61). İlginç bir biçimde, periodontitisli bireylerin diş eti dokularında koenzim Q10 eksikliği gösterilmiştir ancak klinik terapötik yararlarının ispatı için periodontitisli insanlarda yapılmış çalışma sayısı yetersiz olup, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

4.13.3.5. Ürik asit

Ürik asit, kan, idrar ve tükürükte bulunan önemli radikal temizleyicilerden biridir (107, 3) ve insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür (136). Antioksidan aktiviteleri; singlet oksijen, hidroksil radikali, hipoklorik asit, peroksinitrit ve şelat geçiş metallerinin temizlenmesi (3, 136), askorbik asit ile birlikte α_1 -antitripsinin korunması, fenton reaksiyonunu önleyen iki değerlikli metal iyonlarının bağlanması gibi fonksiyonları kapsamaktadır (3). Ürik asit, insan plazmasının antioksidan kapasitesinin yaklaşık olarak yarısını karşılar ve antioksidan özellikleri askorbik asitin ki kadar güçlüdür (136). Tükürükteki en önemli antioksidan moleküldür ve total tükürük antioksidan kapasitesinin yaklaşık %70'ini oluşturur (52).

Normal şartlarda, ürik asit, enzimatik olarak ya da hidroksil radikalleri tarafından allantoin okside olmaktadır ancak enzimatik yol insanlarda meydana gelmemektedir. Bu yüzden, allantoin oluşumu, ROT'un yaptığı urat oksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır ve uratın antioksidan kapasitesi için önemli olduğuna inanılmaktadır (106, 3).

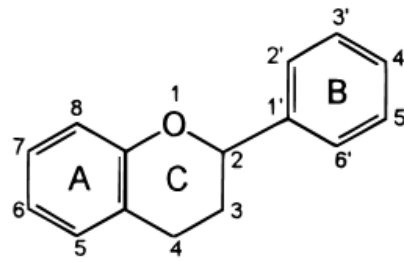


Şekil 4.11. Ürik Asitin Yapısı

Ürik asitin antioksidan özellikleri koruyucu olmakla beraber, içinde bulunduğu kimyasal ortama bağlı olarak bir pro-oksidan da olabilmektedir (136).

4.13.3.6. Flavonoitler

Flavonoitler, kapiller permeabilite ve enzimlerin inhibisyonu gibi bazı biyolojik fonksiyonları olan radikal temizleyicilerdir (61). Bilinen 4000'in üzerinde flavonoid vardır (3). Kuersetin, en çok bilinen flavonoiddir ve 140'dan fazla türü vardır (61). Çeşitli çalışmalarda, flavonoitlerin biyolojik aktivitelerinin, antiviral, antialerjik, antiinflamatuvar ve vazodilatör etkileri kapsadığı gösterilmektedir. Ancak en ilgi çeken çalışmalar flavonoitlerin antioksidan aktiviteleriyle ilgili olanlardır (137). Flavonoitlerin antioksidan fonksiyonlarının; serbest radikal oluşumun azaltılması, radikallerin temizlenmesi, lipid peroksidasyonun sonlandırılması, demir şelasyonu, vitamin E'nin fazla kullanımının önlenmesi ve vitamin C'nin onarımı gibi fonksiyonları kapsadığı bilinmektedir (137, 3).



Şekil 4.12. Temel Flavonoit yapısı (137)

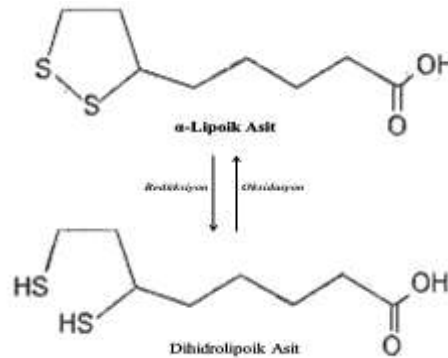
4.13.3.7. Glutatyon

Glutatyon, hücre içinde sentezlenebilen esansiyel olmayan bir tri-peptit'tir (8, 3, 138). Ancak onu meydana getiren amino asitler esansiyeldir ve gıdalardan temin edilir (3). GSH'nin oksitlenmiş (GSSG, glutatyon disülfid) ve indirgenmiş formları mevcuttur

(8, 3). GSH molekülü, GPx enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonla hidrojen peroksit veya lipid peroksitlerle reaksiyona girerek bu moleküllerin detoksifikasyonunda rol alırken, kendisi başka bir GSH molekülüyle disülfid köprüsü oluşturarak GSSG formuna dönüşür. Hücre içerisinde serbest radikallerin detoksifikasyonunun sürdürülmesi için okside GSH'ın redükte formuna geri dönüştürülmesi gerekir. NADPH'nın kullanıldığı bir reaksiyonla GSSG molekülü glutatyon redüktaz enzimi ile tekrar GSH formuna çevrilir (139, 61). GSH, insan fizyoloji ve patolojisinde önemli bir rol oynayan, bütün hücrelerde bulunan, en hayati hücre içi antioksidanlardan biridir (3). GSH, vitamin C ve vitamin E gibi diğer antioksidan türlerinin korunması ve yenilenmesi için önemlidir. Aynı zamanda GSH hücre içi redoks dengesinin devamı için de önemli bir rol oynar ve böylece oksidatif stres yüzünden zarar gören sinyal yollarını düzenler (3). Oksidatif stres sürecinde, GSH düzeyi azalırken GSSG artar. GSH/GSSG oranı, organizmadaki oksidatif stresin iyi bir ölçütüdür (8, 138). GSSG hücrelerin içinde biriktirilir ve çok yüksek konsantrasyonları oksidatif olarak bazı enzimlere zarar verebilir (138).

4.13.3.8. Lipoik Asit

α -Lipoik asit (ALA), metal şelasyonu ve antiglikasyon yetenekleri ile sülfür içeren bir antioksidandır (138). Bazı antioksidanların tersine, hem suda hem yağda çözünebilir ve bu yüzden hem hücre membranında hem de hücre içi sıvıda geniş bir alana dağılmıştır (8, 71). ALA kolayca sindirilir, emilir ve dokulara taşınır (138). Diyetten kolayca emilen ALA dokuların çoğunda NADH veya NADPH tarafından hızlıca dihidrolipoik aside (DHHLA) çevrilir (8, 138, 71).



Şekil 4.13. ALA'nın DHHLA'ya dönüşümü

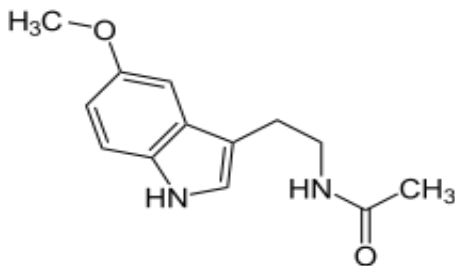
Hem ALA hem de DHLA güçlü antioksidanlardır. ALA ve DHLA'nın antioksidan fonksiyonları; reaktif oksijen türlerinin etkisiz hale getirilmesi, vitamin C, vitamin E ve GSH'ı içeren endojen ve eksojen antioksidanların yenilenmesi, bakır ve demiri kapsayan redoks metallerinin şelasyonu ve okside proteinlerin tamirini kapsamaktadır (8). Çalışmalar, ALA'ya kıyasla DHLA'nın antioksidan aktivitesinin daha üstün olduğunu göstermektedir (138). DHLA, biyolojik sistemlerdeki bilinen en güçlü antioksidan kuvvetlerden biridir (8).

4.13.3.9. Melatonin

Melatonin, epifiz bezinin pineolasit adı verilen hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Ancak epifiz bezi melatoninin sentezlendiği tek organ değildir, aynı zamanda retina, göz merceği, yumurtalık ve gastrointestinal sistemden de salgılanır (140).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), hidrojen peroksit, hidroksil radikali, peroksil radikali ve singlet oksijeni içeren ROT'ları ve nitrik oksit ve peroksinit gibi RNT'leri detoksifiye edebilen bir serbest radikal temizleyicisi ve hücre dışı antioksidandır (140, 141). Melatoninin antioksidan faaliyetleri, SOD, GSH, GPx ve glutatyon redüktaz gibi antioksidanlar üzerindeki uyarıcı etkileri ve nitrik oksit sentaz ve lipoksijenaz gibi pro-oksidan enzimler üzerindeki engelleyici etkilerinden de kaynaklanmaktadır (142, 143, 141).

Melatonin lipofilik olması nedeniyle hücrenin hemen hemen tüm organellerine ve birçok dokuya rahatça girerek geniş bir alanda aktivite gösterir. Hücre çekirdeğine de girebilmesi nedeniyle DNA'yı oksidatif hasara karşı korur. Aynı zamanda melatonin, pro-oksidan aktiviteye sahip değildir.



Şekil 4.14. Melatonin

Melatonin yaşlanma ile birlikte azaldığı için, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı bazı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği bildirilmiştir (140).

4.13.3.10. Albümin

Kanda en çok dolaşan protein olan albümin, önemli antioksidan faaliyetler göstermektedir. Albümin, yapısında bulunan çok sayıdaki sülfidril grubu aracılığıyla, bakır iyonlarını sıkı bir biçimde bağlar ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu ile hidroksil radikalının oluşumunu engeller. Aynı zamanda albümin, etkin bir hipoklöröz asit temizleyicisidir. Kanda serbest yağ asitlerini taşır ve bilirübini bağlar. Bu bağlı bilirübünün antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (144).

4.13.3.11. Haptoglobin

Hemoglobin, gerek ortama demir vererek, gerekse doğrudan peroksitlerle etkileşerek LPO'yu uyarabilir. Haptoglobin, hemoglobine bağlanabilme özelliğiyle bir antioksidan olarak görev yapmaktadır ve böylece serbest hemoglobin ile ilişkili olarak oluşabilecek oksidatif doku hasarını önleyebilmektedir (145).

4.13.3.12. Sistein

Sistein, süperoksit ve hidroksil radikallerinin temizleyicisidir (146).

4.13.3.13. Seruloplazmin

Seruloplazmin dolaşımdaki bakırın yaklaşık %95'ini taşıyan bir enzimdir (147). Başlıca karaciğerde sentezlenen seruloplazmin aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteindir (148). Seruloplazmin, ferrokسيداز aktivitesiyle ferröz demirin (Fe^{2+}) ferrik demire (Fe^{3+}) oksidasyonunu katalizleyerek, Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu önlemektedir (148, 147). Aynı zamanda, süperoksit ve diğer ROT'ları uzaklaştırabilme yeteneği ile de bir plazma antioksidanı olarak kabul edilmektedir (149).

4.13.3.14. Ferritin

Ferritin, yüksek moleküler ağırlıklı demir içeren bir proteindir (150). Başlıca fonksiyonu hücre içi demirin detoksifikasyonu ve depolanmasıdır (151). Dokulardaki demiri bağlayarak serbest radikal reaksiyonlarında yer almasını engeller. Bu özelliğiyle ferritin, enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemi içerisinde yer alır (150).

4.13.3.15. Transferin ve Laktoferrin

Transferrin dolaşımdaki, laktoferrin lökositlerdeki serbest demiri bağlar ve serbest radikal oluşumunu önler (152, 153).

4.13.3.16. Oksipurinol

Allopurinol metaboliti olup doğrudan hidroksil ve hipokloröz asit radikallerini azaltıcı etki gösterir (154).

4.13.3.17. Bilirübin

Hemoglobinin oksijen taşıyan bölümü olan hem'in katabolizması sonucu ortaya çıkan safra pigmenti olan bilirübinin LPO'yu inhibe ettiği ve hidroksil ve hidrojen peroksit radikallerinin temizleyicisi olduğu bilinmektedir (154).

4.13.3.18. Mannitol

Hidroksil radikalini temizleyici etki göstermektedir (155).

4.13.4. Total Antioksidan Kapasite

İnsan vücudu oldukça kompleks bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu yüzden, masraflı ve zaman alıcı bir yol olan antioksidan türlerinin ayrı ayrı ölçümü yerine total antioksidan kapasitenin (TAOK) değerlendirilmesi metodu geliştirilmiştir (109).

Total antioksidan kapasite; farklı antioksidan türleri arasındaki biyolojik ilişkilere ve oksidatif stres sürecinde bu türlerin konak hücre savunmasında nasıl etkili biçimde rol oynadıklarına genel bir bakış sağlar (156). TAOK, test örneklerindeki antioksidanlar tarafından temizlenen serbest radikallerin kapasitesini gösterir. Antioksidanların ayrı ayrı ölçümü zor olduğundan TAOK pratik olarak daha kullanışlıdır (157).

Farklı antioksidanlar arasındaki kooperasyon ROT'a karşı daha büyük bir koruma sağlar. Antioksidanlar arasındaki bu sinerji nedeniyle, TAOK'un ölçümü ayrı ayrı antioksidanların konsantrasyonlarının ölçümünden biyolojik olarak daha anlamlı bilgi verir (158). TAOK'un değerlendirilmesinde, katılan türlerin kombine etkinliği analiz edilmiş olur ve bu etki ayrı ayrı antioksidanların etkisinin toplamından daha büyük

olabilir. Ayrıca, TAOK ölçümü henüz keşfedilmemiş ya da ölçümü zor olan antioksidanların da etkinliğini göstermektedir ve ayrı ayrı çok sayıda deney yapılmasından daha kolay, daha etkili, daha ucuz bir yöntemdir (10).

4.14. Antibiyotikler

Antibiyotikler, aslen mikroorganizmalar tarafından üretilmekle beraber günümüzde kimyasal yollarla da sentezlenebilen, ve bakteriler üzerinde çoğalmalarını engelleyici yada öldürücü etkilere sahip maddelerdir. Bu özelliklerine göre bakteriyostatik yada bakterisit antibiyotikler olarak sınıflandırılırlar (159).

Bakteriyostatik antibiyotikler, bakteriyi doğrudan doğruya öldürmez, bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlerler. Gelişme ve üremesi duran bakteriler vücudun humoral ve hücrel savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilebilirler. Metronidazol, eritromisin, tetrasiklinler, ve sülfonamidler bakteriyostatik etkili antibiyotiklerdendir.

Bakterisit antibiyotikler, bakteri hücrelerini dolaysız olarak öldürürler. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, vankomisin ve fluorokinolonlar bu antibiyotiklere örnektir (160).

Antibiyotikler aynı zamanda antimikrobiyal spektrumlarına göre de gruplandırılır. Belirli bir antibiyotiğe duyarlı olan mikroorganizma türlerinin tümüne o ilacın “antimikrobiyal spektrumu” denmektedir. Bazı antibiyotikler sadece bir ya da birkaç bakteri türüne etkilidir ve dar spektrumlu antibiyotikler olarak adlandırılır. Bazıları ise fazla sayıda bakteri ve mikroorganizma türlerine karşı etkilidir ve bunlara geniş spektrumlu antibiyotikler denilmektedir (161).

Antibiyotikler etkilerini; bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu, bakteri hücre membranı geçirgenliğinin değişimi, hücrel komponentlerin bakteriyel sentezlerinin değişimi ve bakteri hücre metabolizmasının inhibisyonu gibi mekanizmalarla gerçekleştirirler.

İdeal bir antibiyotikte bulunması gereken özellikler şunlardır:

- Seçici olmalıdır ve konakta hasara neden olmaksızın mikroorganizmalar üzerinde etkili olmalıdır.
- Mikroorganizmalar üzerinde bakteriyostatik etkiden ziyade bakterisit etki göstermelidir.
- Bakteriyel direnç sonucunda etkisiz hale gelmemelidir.
- Enzimler, plazma proteinleri ya da vücut sıvıları nedeniyle etkinliğini yitirmemelidir.
- Vücutta kısa sürede bakterisidal seviyelere ulaşmalı ve uzun süre etkisini sürdürebilmelidir.
- Diğer ilaçlarla minimum düzeylerde etkileşime girmeli ve yan etki göstermemelidir (159).

4.14.1. Periodontitisin Tedavisinde Antibiyotik Kullanımı

Mekanik periodontal tedavi, periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatan ya da durduran ve klinik ataşman kazancı sağlanabilen etkin bir uygulamadır. Mekanik periodontal tedavinin, supragingival ve subgingival alanlarda bakteri yoğunluğunu azaltmasına rağmen, bazı durumlarda subgingival bölgedeki tüm periodontopatojenlerin uzaklaştırılmasında yetersiz kaldığı belirlenmiştir (162, 163, 14). Derin periodontal ceplere sahip dişler, furkasyon ilişkili çok köklü dişler ya da anormal morfolojili dişler bu durumlara örnektir (164). Aynı zamanda, gingival dokuların derinlerine ya da dental tübüllerin içerisine bakterilerin olası penetrasyonu başlangıç periodontal tedavinin bütün başarısını etkilemektedir (164). Ayrıca; dil dorsumu, tonsiller ve ağız mukozası gibi periodontal olmayan intraoral ortamlarda bulunan periodontopatojenik bakterilerin tedavi sonrası subgingival alanlarda tekrar kolonize olmaları yaygın gözlenen bir tablodur. Bu nedenlerle, mekanik tedavinin etkisini arttırmak amacı ile başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (15).

Haffajee ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları bir yayında, ilave antimikrobiyal kullanımının, antimikrobiyal kullanılmayan kontrol gruplarına göre, daha fazla klinik ataşman kazancı sağladığını belirtmişlerdir (165).

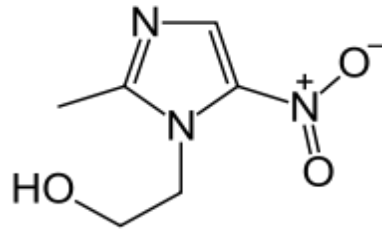
Periodontal tedavide antibiyotikler sistemik veya lokal olarak uygulanabilmektedir. Sistemik uygulamanın lokal uygulamaya göre avantajları,

sistemik antibiyotiğin diş çevresindeki dokulara penetre olması, aynı zamanda bütün ağız ortamındaki bakterilere ulaşabilmesi ve kolay uygulanabilmesidir. Dezavantajları ise, başka ilaçlarla etkileşebilmesi, ilaç yan etkileri, mikrobiyal direnç gelişimi ve ilacın düzenli kullanımının hastaya bağılı olmasıdır. Ayrıca sistemik antibiyotik kullanımında DOS antimikrobiyal ajan konsantrasyonunun lokal kullanıma göre daha düşük seviyelerde kaldığı da birçok çalışmada belirtilmiştir (161).

Penisilin (amoksisilin), tetrasiklin (doksisiklin), metronidazol (MET), linkozamidler (clindamisin), makrolidler (azitromisin, spiramisin, claritromisin) ve fluorokinolonlar (siprofloksazin, ofloksazin) gibi bazı gruplara ait antibiyotikler tek başına ya da kombine olarak periodontal tedavide kullanılmaktadır (164, 166). Tek çeşit antibiyotik kullanımı, supragingival ve subgingival patojenlerin sayısında azalma sağlarken, kombine antibiyotik tedavisi sinerjistik etki ile antimikrobiyal spektrumu genişleterek kompleks subgingival florada daha etkili olabilir (167).

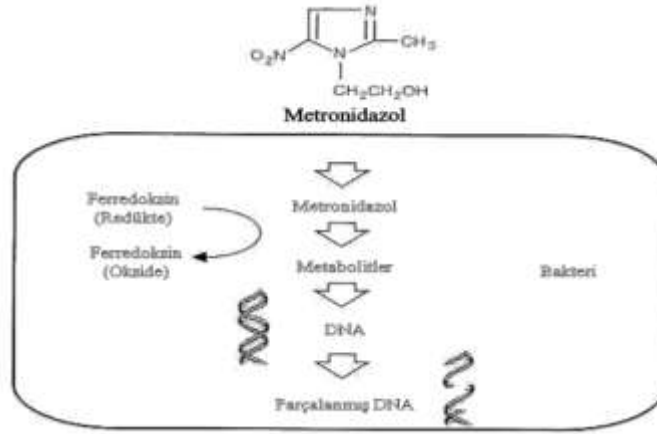
4.14.1.1. Metronidazol

Kronik periodontitisin tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotikler arasında MET tek başına ya da amoksisilin (AMO) ile kombine olarak kullanılan en avantajlı antibiyotik olarak görülür (23). MET özellikle, başlıca periodontal patojenleri de oluşturan, anaerobik bakterilere karşı etkili bir 5-nitroimidazoldür (168, 15).



Şekil 4.15. Metronidazol

Yüksek oranda okside olmuş bu ilaç, anaerobik organizmaların oksijen içermeyen sitoplazmalarında, redoks potansiyeline sahip proteinleri ara metabolitlere dönüştürür. Bu metabolitler hücre DNA'ya (Deoksiribonükleik Asit) bağlanarak DNA sentezini inhibe eder ve DNA sarmalının yıkımına neden olur. Böylece hücre ölümü gerçekleşir (169, 168).



Şekil 4.16. Metronidazolün etki mekanizması

Metronidazolün %100'e yakın biyoyararlanımı vardır ve hemen hemen tüm vücut dokularına çabucak difüze olur. Oral yolla alındığında plazmadaki en yüksek konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır ve bütün vücut sıvılarına eşit oranda dağılır (169, 170). DOS, uterus, pankreas, peritonel sıvı ve salyadaki konsantrasyonları plazma seviyesiyle neredeyse aynıdır (170).

Metronidazole karşı klinik ve mikrobiyolojik direnç gösterimi nadiren tanımlanmıştır. Bunun nedeni, güçlü penetrasyon yeteneği ve patojenlere basit difüzyonla girişidir (171, 170).

Metronidazol insan gingival fibroblastlarına da hızlı bir şekilde basit difüzyon yoluyla girer. Fibroblastlar ve dişetinde minimal inhibitör konsantrasyonuna kolayca ulaşır. MET'in diğer doku ve hücrelerdeki hücre içi konsantrasyonu plazma seviyesine yakındır ve diğer doku ve hücrelere de basit difüzyonla girdiği tahmin edilmektedir (170).

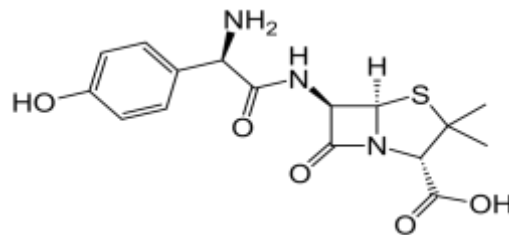
Metronidazolün DOS ve tükürük içerisine penetrasyonu oldukça iyidir. DOS'taki MET konsantrasyonları, plazmadaki proteine bağlanmamış ilaç konsantrasyonlarına eşdeğerdedir ve cep sıvısına dağılımı iyi sirkülasyonlu yumuşak dokular içerisine dağılımına uyumludur. Bu yüzden MET'in sayısız çalışmada belirlenmiş genel farmakokinetik verileri periodontal hastalıkların tedavisinde ve farklı tedavi yöntemlerinin şekillenmesinde de kullanılabilir (171).

İlk olarak 1950'lerin sonunda trikomonas enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmış olan MET'in terapötik kullanımı, sonradan anaerobik enfeksiyonları kapsayacak şekilde genişletilmiştir (171). İlk kez 1980'li yıllarda, Loesche ve arkadaşları, MET'in periodontal tedaviyle birlikte kullanımının yararlarına dikkat çekmişler ve onun AMO ile birlikte kullanımının, Aa ile enfekte, agresif ve inatçı periodontitis nedeniyle tedavi edilen hastalarda etkili olduğunu göstermişlerdir (23). Daha sonra başka çalışmalarda, kronik periodontitisin tedavisi için, MET ve AMO kombinasyonunun umut verici olduğu belirtilmiştir (172, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

4.14.1.2. Penisilinler

Penisilinler, bakteriyel hücre duvarının sentezi için zorunlu olan transpeptidazların enzimatik aktivitelerine engel olan, bakterisidal antibiyotiklerin geniş bir grubudur. Bütün penisilinlerde ortak yapı 6-aminopenisilanik asittir. Bu yapı bir tiyazolidin halkası ve bu halkaya bağlı dörtlü bir β -laktam halkasından oluşur. β -laktam halkasına bağlı sekonder amin grubuna ($-NH_2$) çeşitli radikaller bağlanarak amid bağı oluştururlar. Penisilinin bu bölümü, mide asidi karşısındaki kararlılığını, emilimini, serum konsantrasyonunu ve antimikrobiyal spektrumunu içeren gelişmiş özellikleri ile birbirinden ayrılan penisilin türlerini belirler. Özellikle AMO, oral bakterilere karşı mükemmel faaliyet gösteren, yarı sentetik bir penisilindir. Oral alınımını takiben çok iyi emilir ve DOS ya da periodotal cepte yüksek seviyelere ulaşır (168).

Amoksisilin, beta-laktam grubunda yer alan, ampisiline benzeyen, oral, yarı sentetik bir aminopenisilindir. Mide asidine karşı penisilinden daha dayanıklıdır. Bu nedenle aç veya tok alınması absorpsiyonunu etkilemez. Biyoyararlanımı ampisilinden daha yüksektir ve %74-92 arasında değişir. Kandaki en yüksek seviyesine 1-2,5 saatte ulaşır ve 8 saat etkili yoğunlukta kalır. Kan proteinlerine düşük oranda bağlanarak vücut doku ve sıvılarına etkili yoğunluklarda dağılır (173).



Şekil 4.17. Amoksisilin

Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı etkili bir penisilin olan AMO, bakterisit etkiye sahip geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. AMO, bakteri hücre duvarı içerisinde lokalize olmuş özel penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak, hücre duvarı sentezinin üçüncü ve son aşamasını engeller. Hücre duvar yapısı bozulan bakteride ozmotik direnç kaybı ve ölüm meydana gelir (173).

İn vitro olarak, AMO'nun birçok periodontal patojene karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiş olmakla beraber, literatürde bu ajanın klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (174).

Amoksisilin kullanımıyla ilgili başlıca iki problem vardır. Bunlardan birincisi alerjik reaksiyonların meydana gelebilmesi iken, diğeri β -laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiğin etkinliğini bozan bakteriyel β -laktamaza karşı gösterdiği yüksek duyarlılıktır. β -laktamaz periodontal ceplerde nispeten yaygındır. Bu nedenle başka antibiyotiklerle kombine kullanımı önerilmektedir (168).

4.14.1.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler yapıca birbirine çok benzeyen ve tetrasiklik bir birleşik olan naftasen karboksamid'den türeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki oluştururlar. Tetrasiklin antibiyotikler aslında gram (+) ve gram (-) bakterileri ve anaerobları da içeren geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir (175). Ancak, bazı patojenler bu antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilirler. Bir tetrasiklin türüne dirençli olan mikroorganizma genellikle diğerlerine karşı da dirençlidir. İlk olarak geliştirilen tetrasiklinler klortetrasiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin ve demeklosiklidir. Daha sonraki yıllarda ise doksisisiklin, metasiklin ve minosiklin geliştirilmiştir. Doksisisiklin ve minosiklin diğer tetrasiklinlere göre sistemik alımını takiben daha iyi emilir ve bakteri hücre duvarına penetrasyonu daha iyidir. Bu nedenlerle daha düşük ve daha seyrek dozlarda kullanılırlar. Tüm bu özelliklerinden dolayı, doksisisiklin ve minosiklin en çok tercih edilen tetrasiklin türleridir (159).

Tetrasiklinler DOS'ta yüksek konsantrasyonda bulunmaları ve Aa üzerine olan güçlü etkileri nedeniyle periodontal tedavide yaygın kullanıma sahip

antibiyotiklerdendir. Aynı zamanda tetrasiklinlerin anti-kollagenaz özelliği sayesinde, PMNL, makrofajlar, osteoblastlar, osteoklastlar, kondrositler ve malign melonoma hücrelerini de içeren birçok hücrede kollagenazı direkt olarak inhibe etmesi nedeniyle periodontal hastalıkların tedavisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (176).

Son literatürlerde tetrasiklinlere karşı direnç görülme sıklığının oldukça arttığından saptanması üzerine, tetrasiklinlerin biofilm enfeksiyonlarının tedavisinde uygun bakteriyostatik ilaçlar olarak kullanılmalarının uygun olmayabileceği belirtilmiştir (161).

4.14.1.4. Klindamisin

Klindamisin, antimikrobiyal etkisini bakteriyel protein sentezini inhibe ederek gerçekleştiren, genellikle bakteriyostatik olan ancak yüksek dozlarda kullanıldığında bakterisit etki de gösteren antimikrobiyal bir ajandır (159).

Kemiğe nüfuz etme yeteneğinden dolayı, özellikle dokulara bakteriyel invazyon olduğundan şüphelenilen periodontal hastalık olgularının tedavisinde kullanılabilir. DOS'taki konsantrasyonları, genellikle periodontal patojenler için gerekli olan minimum inhibitör konsantrasyondan yüksektir. Oral yolla alımını takiben, kemikte serumdakine benzer konsantrasyona ulaşmaktadır (161).

Klindamisin, penisiline alerjisi olan hastalarda ya da tetrasiklinlere direnç gösteren olgularda tercih edilebilecek bir antimikrobiyal ajandır (159).

4.14.1.5. Azitromisin

Azitromisin, Gram (-) anaerob bakterilere karşı etkili, geniş spektrumlu, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Yarı sentetik bir antibiyotik olan azitromisin, mide asidine karşı dayanıklı olduğundan dolayı oral absorpsiyonu oldukça yüksektir. Doku ve serumda uzun süreli ilaç konsantrasyonu sağlar ve doku konsantrasyonu serumdakinden 10-100 kat daha fazladır (161).

Azitromisin, fibroblast ve fagositik hücreler içerisine nüfuz ederek enfeksiyon bölgesine kolaylıkla taşınır. Bu özelliği sayesinde enfeksiyon bölgesinde sağlıklı bölgeye göre daha yüksek konsantrasyona ulaşabilmektedir. Bu özelliğinin sağladığı bir

diğer avantaj, salınımının fibroblast ve fagositik hücrelerin lizisini takiben oldukça yavaş meydana gelmesidir. Böylece, bu hücreler azitromisin için rezervuar görevi görürler ve ilaç daha uzun süre dokuda etkisini sürdürür (177).

Aynı zamanda azitromisin 3 günlük kullanım dozu ve minimum yan etkisi ile hastalara kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Azitromisin son yıllarda, bu özellikleri nedeniyle periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahisiz periodontal tedaviye yardımcı olarak sıklıkla tercih edilmektedir (178).

4.14.1.6. Spiramisin

Spiramisin, Gram (+) bakterilere karşı etkili, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Değişik doku ve organlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir ve serum seviyesi düşse bile doku konsantrasyonu uzun süre korunabilmektedir. Toksisitesi düşük bir antibiyotik olması nedeniyle hamilelerde bile güvenli kullanılabilir (159). Ancak yapılan duyarlılık testleri birçok periodontal patojenin ilacın serumdaki konsantrasyonuna dirençli olduğunu göstermiştir. Sistemik olarak verildiğinde gingivitis azalttığı belirlenmiştir (161). Yapılan bir çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi ile beraber kullanımının, plasebo grubuna göre periodontal parametrelerde daha üstün bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (179). Ancak başka bir çalışmada klinik parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme sağlamadığı belirtilmiştir (180).

4.14.1.7. Siprofloksasin

Bütün fakültatif anaerop ve bazı mutlak anaerobik Gram (-) çubuklar üzerine etkili florokinolon grubu geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Etkisini bakteri DNA sentezini inhibe ederek gösterir. Periodontal tedavideki kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. MET ile kombine kullanımı Aa üzerine oldukça etkilidir (159).

Yan etkileri; gastrointestinal bozukluklar, oral kandidiyazis, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk ve aşırı duyarlılıktır. Normal hücre gelişimine etkisinden dolayı adölesanlarda kullanılmamaktadır (161).

4.15. Periodontal Hastalıkta ROT Üretimi

Periodontal hastalık sırasında bakteriyel florada meydana gelen değişiklikler ve patojenik bakteriler ile konak immün cevabı arasındaki etkileşimler gingival dokularda sitokin salınımını ve immünolojik aktiviteyi artırır (181). Bunun sonucu olarak periodontitisde aşırı monosit ve nötrofil aktivitesi meydana gelmektedir. Özellikle nötrofiller, hastalıklı periodontal dokularda baskın olan inflamatuvar hücrelerdir (182) ve periodontitiste süperoksit, hidroksil, nitrik oksit, hidrojen peroksit ve hipoklorik asit gibi ROT üretimindeki artıştan sorumludurlar (120).

Nötrofiller mikroorganizmaları öldürmek için hem oksijene bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmaları kullanabilmektedir. Oksijene bağımlı mekanizmalarda, nötrofiller NADPH oksidaz enzim sistemi tarafından katalizlenerek, “solunum patlamasının” metabolik yolları aracılığıyla süperoksit radikali üretirler. Normal koşullarda, nötrofil plazma membranında inaktif halde bulunan NADPH oksidaz enzim sistemi, bir uyarı ile aktive olduğunda, NADP, elektron kaynağı olarak özellikle NADPH’ı kullanarak oksijeni süperoksit radikaline indirger ve bu radikali fagozomal alana ve ekstraselüler ortama verir. Fagozom içi pH hücreninkinden daha düşük olduğu için üretilen süperoksit radikalleri kendiliğinden dismutasyon ile hidrojen peroksite dönüşür. Fagozom içerisinde SOD ve katalaz bulunmadığından dolayı, fagozom içinde süperoksit ve hidrojen peroksit birikmektedir (7, 81, 183).

Nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan, lizozomal bir enzim olan myeloperoksidaz enzimi de ROT oluşumunda önemlidir (77). Myeloperoksidaz enzimi *solunum patlaması* sırasında salınarak hidrojen peroksitten hipoklorik asitin oluşumunu katalizler ve fagositik hücrelerin antibakteriyel aktivitelerinde önemli bir role sahiptir (184, 77).

Periodontal hastalıklarda, nötrofiller daha yüksek ROT üretebilme özelliğine sahip olduğundan, ROT’un doku hasarındaki rolü ile ilgili araştırmaların çoğu bu hücrelerin aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak periodontal dokular içinde bulunan diğer hücrelerin de lokal oksidatif strese katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3).

Sağlıklı gingiva ve periodontal ligamentte en geniş hücre popülasyonunu oluşturan fibroblastların, forbol miristat asetat ile ya da Ca^{2+} ile stimüle edildiğinde, stimüle edilmemiş granülositlerden yaklaşık olarak üç kat daha fazla süperoksit salgıladığı belirlenmiştir (116, 3). Ayrıca, akut inflamasyon sırasında nitrik oksit sentaz yoluyla makrofajlar tarafından nitrik oksit üretilmektedir (7).

Birleşim ve sulkus epiteli, plak bakterileri ve bunların ürünlerinin girişine karşı savunmanın ilk hattını oluştururlar. Epitelyal hücreler de çeşitli sitokinler üreterek immün/inflamatuvar cevapta rol alırlar ve direkt olarak oksidatif strese neden olurlar. Hem deri hem de gingival epitelyal hücreler NADPH oksidaz enzim aktivitesi ile süperoksit üretmektedir. Bu hücrelerin ROT üretme aktivitesi, fagositlerinkinden 20 kat az olsa da cep içerisinde epitel tarafından süperoksitin devamlı bir şekilde üretilmesi, lokal olarak bir ROT kaynağı oluşturabilmektedir (3).

Son yıllarda, ROT'un kemik yüzeyindeki osteoklastlar tarafından da üretildiği ve kemik rezorpsiyonunda rol oynayabileceği belirtilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, nitrik oksidin kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi ROT'ların ise kemik matriksin direkt degranülasyonundan ziyade, osteoklast aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (7).

4.16. Periodontal Doku Yıkımında Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü

Periodontal hastalıklarda doku yıkımı, patojenik bakteriler ve konak immün cevabı arasındaki kompleks etkileşimlerin bir sonucu olarak meydana gelmektedir (181). Hastalığın şiddeti birçok faktöre bağlı olmakla birlikte, ROT'un periodontitisin patogenezinde rolü olduğu son yıllarda kabul gören bir kavramdır (120).

Gingival inflamasyon boyunca bakteri invazyonuna karşı konak savunmasında önemli bir role sahip olan PMNL, diğer taraftan toksik oksijen radikallerinin oluşumu ve doku reaktif proteinlerinin salınımı yoluyla doku yıkımını artırabilir. Serbest oksijen radikallerinin gingival hyaluronik asit ve proteoglikanları depolimerize ettiği, özellikle hidroksil radikalının glikozaminoglikanları çeşitli derecelerde depolimerize ettiği ve modifikasyona uğrattığı ve hidrojen peroksinin fibroblastlar için sitotoksik olduğu gösterilmiştir (185, 116).

Stimüle nötrofiller, epitelyal hücrelerin yüzeydeki tutunmalarını proteolize dayalı bir mekanizmayla bozmaktadır. Nötrofil myeloperoksidaz, klorit, glukoz ve glukoz oksidaz sistemlerinden kaynaklanan ROT epitelyal hücrelerde lizise neden olurlar (3).

Reaktif oksijen türlerinin tip I kollajen üzerinde, fragmantasyon ve polimerizasyon gibi etkilerinin yanı sıra, oluşan oksidatif modifikasyonlarla molekülü proteolize yatkın hale getirdiği in vitro çalışmalarda gösterilmektedir (7).

Kronik periodontitisli bireylerin periferik kan nötrofillerinin in vitro olarak Fcγ-reseptör ile stimülasyonundan sonra, yaş ve cinsiyet açısından denk olan periodontal sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde ROT ürettikleri gösterilmiştir (3, 186). Bununla beraber, kronik periodontitis hastalarında tedavi sonrasında Fcγ-reseptör ile stimüle edilen nötrofillerden ROT salınımının azaldığı, ancak bu düzeyin, yine de kontrol grubundan fazla olduğu bulunmuştur (186). Yine in vitro olarak ekzojen stimülasyonun yokluğunda da kronik periodontitisli bireylerin periferik nötrofillerinde ekstraselüler ROT salınımında bir artış gözlenmiştir (186, 187).

Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi bazı ROT'ların, osteoklastları aktive ederek ve osteoklast oluşumunu hızlandırarak kemik yıkımında rol oynayabileceği düşünülmektedir (188, 7). Ayrıca osteoklastların, kemik rezorpsiyonuna komşu yüzeylerde ROT ürettiklerini ve dolayısıyla ROT'un kemik rezorpsiyonunda direkt bir etkisinin olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (188, 189).

4.17. Periodontal Hastalıkta Total Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Periodontal hastalıklarda antioksidan seviyelerindeki değişikliklerin sistemik olarak incelenmesinde serum ve plazma, lokal olarak incelenmesinde ise DOS ve tükürük gibi vücut sıvıları kullanılmaktadır (107).

Brock ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları araştırmada, kronik periodontitisli bireylerin DOS, tükürük, serum ve plazmalarındaki TAOK seviyeleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında, kronik periodontitisli bireylerde gerek lokal gerek sistemik tüm parametrelerde sağlıklılara oranla daha düşük değerler elde edilmiş olmasına rağmen, sadece DOS ve plazma değerlerinin istatistiksel olarak anlam taşıdığı bulunmuştur (107).

Chapple ve ark.'nın kronik periodontitisli bireylerin DOS ve plazma TAOK seviyelerini inceledikleri çalışmalarında, plazma seviyelerinde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı bir fark bulunmazken, DOS seviyelerinin kronik periodontitisli bireylerde anlamlı derecede daha düşük olduğu ve cerrahi olmayan tedaviyi takiben artarak sağlıklı bireylerdeki değerlere yaklaştığı belirtilmiştir (10).

Baltacıoğlu ve ark. 2006 yılında yaptıkları araştırmalarında, kronik periodontitisli bireylerin serum ve DOS TAOK seviyelerinin sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır (11).

İn vitro üretilen ROT'a karşı, periodontal hastalıklı bireylerden elde edilen tükürüğün TAOK değerlerinin incelendiği bir araştırmada, periodontitisli bireylerin TAOK değerlerinin, kontrol grubunun değerlerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (65). Benzer şekilde Sculley ve Langley-Evans tükürüğün antioksidan kapasitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, düşük CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) değerlerine sahip hastalarda düşük antioksidan değerlerine rastlandığını belirtmiştir. Araştırmacılar, elde ettikleri sonuçlara dayanarak, periodontal hastalığın artmış oksidatif hasar ve azalmış tükürük antioksidan seviyesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (190).

Yukarıdaki bulgulara zıt olarak, Kim ve ark 2010 yılındaki çalışmalarında, periodontitisli hastalardaki tükürük TAOK düzeyini sağlıklı ya da gingivitisli kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmacılar bu sonucu, kronik periodontitis durumunda tükürük TAOK seviyesinin patolojik koşullara adaptasyon göstererek yükselmiş olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (57).

Aynı zamanda, periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında tükürük ve serum TAOK seviyelerinde anlamlı bir farkın bulunmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. (191, 5).

4.18. Periodontal Hastalıkta Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesi

Süperoksit dismutaz insan periodontal ligamentinde de tespit edilmiştir ve gingival fibroblastlardan süperoksit salınımına karşı önemli bir defans mekanizması göstermektedir (120). Yeni çekilmiş insan dişlerinin çevresinden alınan periodontal

yumuşak dokuların biyokimyasal analizi, insan periodontal ligamentinin insan derisindekinin iki katı kadar, ancak kırmızı kan hücrelerinden daha az SOD aktivitesi içerdiğini göstermiştir (116, 120). Konsantrasyonlar sondalama derinliği ile negatif ya da pozitif olarak ilişkilidir ve hastalığın ilerlemesi ile aralarında bir korelasyon vardır. Periodontitisli ve gingivitisli sigara içen ve içmeyenlerdeki antioksidan seviyelerini karşılaştıran çalışmalar, sigara içenlerdeki antioksidan seviyelerinin sigara içmeyenlere göre azaldığını göstermişlerdir (120).

Oral dokulardaki inflamasyon ve SOD arasındaki ilişki üzerine az sayıda çalışma vardır ve bunların sonuçları çelişkilidir (57).

Ellis ve arkadaşları derin periodontal ceplere komşu dişeti dokularında SOD aktivitesinde istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (192, 57). Marton ve ark. benzer SOD aktivitelerini periapikal granuloma ve sağlıklı dişetinde bulmuşlardır (193). Tulunoğlu ve arkadaşları geri dönüşümü olmayan pulpitiste SOD aktivitesinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermişler ve inflamasyonun ilerlemesi ile SOD aktivitesinin arttığını ileri sürmüşlerdir (194, 57).

Baltacıoğlu ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları araştırmalarında, kronik periodontitisli bireylerin DOS ve serumlarındaki SOD konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (11).

Kim ve ark. da tükürüğün SOD aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, şiddetli kronik periodontitisli bireylerdeki SOD değerlerinin sağlıklı ve gingivitisli bireylerdekinden daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar, bu sonuca dayanarak, tükürük SOD seviyesinin, şiddetli kronik periodontisteki oksidatif hasarın tespiti için bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (57).

Elde edilen bu bulgulara karşın, Akalın ve ark. kronik periodontitisli hastalardan alınan inflame dişetinde kontrol grubundan alınan sağlıklı dişetine göre daha yüksek SOD aktivitesi belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, Akalın ve ark. DOS SOD aktivitesinin, periodontal olarak sağlıklı bireylerde kronik periodontitisli bireylere göre daha yüksek olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğunu bulunmuşlar ve DOS

SOD aktivitesinin periodontal hastalık durumundan önemli derecede etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir (195).

4.19. Kronik Periodontitisin Tedavisi

Kronik periodontitis (KP), periodontal patojenik mikroorganizmaların barındığı intraoral biofilme bağlı olarak meydana gelen, kompleks bir hastalıktır (196, 15). KP'in tedavisinin başlıca amacı, periodontal patojenlerin azaltılması ve faydalı türlerin artırılmasıdır (197, 15). Ancak bu biofilm yapı, bakterileri antimikrobiyal ajanlardan olduğu kadar konağın immün sisteminden de korur. Bu nedenle, biofilm zor bir terapötik hedeftir (197, 198). Son yıllarda periodontal mikrobiyoloji alanında yapılan çalışmalar gösterilmiştir ki, biofilm formundaki organizmaları öldürmek için, serbest halde olanlara göre 500 kat daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu kullanmak gerekmektedir. Dental biofilm günlük oral hijyen yöntemleriyle ortadan kaldırılamaz (14). Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini (KYD) içeren mekanik tedavi, dental biofilmi uzaklaştırmanın şimdiye kadar bilinen en etkin yoludur (14, 198).

Mekanik plak kontrolü yani KYD işlemini kapsayan başlangıç periodontal tedavi, periodontal tedavinin ilk basamağı ve vazgeçilmez fazıdır (14, 166). Periodontal tedavinin başlangıç fazında amaç, biofilm tabakasını bozmak, periodontopatojen bakterileri uzaklaştırarak sağlıklı bölgelerdekine benzer bir mikroflora oluşturmak, kök yüzeyindeki pürüzlülük ve düzensizlikleri ortadan kaldırarak etkin plak kontrolü için uygun ortam hazırlamak ve böylece periodontal cep ve dişeti iltihabını azaltmak ve klinik ataşman kazancı sağlanmaktır (14, 199, 166).

Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri birer hafta ara ile yarımsar çene, yani bölgesel (BKDYD) yapılabileceği gibi; güncel bir alternatif mekanik tedavi seçeneği olan, antiseptik içermeyen tüm ağız dezenfeksiyonu (TAD) olarak da bilinen, tüm ağız diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi (TAKYD) ile de yapılabilir (16).

Quirynen ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, tüm ağız tedavi yaklaşımının BKDYD'ye göre, klorheksidin kullanımından bağımsız olarak, klinik sonuçlar ve mikrobiyal etkiler açısından üstün olduğunu belirtmişlerdir (200).

Buna karşın, Swierkot ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada, BKYD, TAD ve TAKYD tedavilerinin her üçünün de, tedaviden 8 ay sonra klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde düzelmeye yol açtığı, ancak aralarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (201).

Aynı şekilde, Jervøe-Storm ve arkadaşları da, TAKYD ile karşılaştırıldığında, BKYD işlemindeki henüz tedavi edilmemiş alanların varlığının, tedavi edilmiş bölgelerin tekrar bakterilerle enfekte olma riskini arttırdığını teyit edememişler ve iki tedavi yöntemi arasında mikrobiyolojik sonuçlar açısından bir fark bulamamışlardır (202).

Eberhard ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir derlemede, BKYD, TAD ve TKYD'nin klinik sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini ve gelecekte bu konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasına gerek olmadığını belirtmişlerdir (203).

Teughels ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı derlemede ise, hiçbir çalışmada TAKYD'nin BKYD'ye göre olumsuz sonuçlarının belirtilmediğini ve çalışmaların çoğunda tedavi zamanının ve maliyetinin anlamlı düzeyde azaldığının gösterildiğini bildirmişlerdir (204).

4.20. Periodontal Hastalıkların Tedavisinde Metronidazol Amoksisilin Kombinasyonunun Kullanımı

Periodontal tedavide TAKYD ile birlikte kullanılan MET + AMO kombinasyonu, tek başına TAKYD'ye göre önemli derecede yarar sağlamaktadır (168). Birçok şiddetli periodontitis vakasında, MET + AMO kullanımının klinik parametrelerdeki düzelmeye beraber patojen sayısında da önemli miktarda azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Slots ve Ting 2002 yılında yaptıkları bir derlemede, MET + AMO kombinasyonunu erişkin periodontitis hastalarının yaklaşık %70'i için uygun antibiyotik olarak önermişlerdir (205).

Silva ve arkadaşları, sigara içmeyen, generalize KP'li, 51 bireyde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, MET'in yalnız ya da AMO ile kombine TAKYD'den sonra sistemik olarak uygulanmasının, TAKYD üzerine klinik ve mikrobiyolojik

yararlarını değerlendirmişlerdir. Bireyleri rastgele üç gruba ayırmışlar; 1. gruba yalnızca TAKYD, 2. gruba TAKYD ile birlikte MET ve 3. gruba TAKYD ile birlikte MET + AMO kombinasyonu uygulamışlardır. Klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler başlangıçta ve TAKYD sonrası 3. ayda yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda her üç grupta da klinik parametrelerde önemli düzeltilmeler kaydedilmekle beraber MET + AMO uygulanan grup, sadece TAKYD yapılan gruba göre, klinik ve mikrobiyolojik açıdan önemli gelişmeler göstermiştir (23).

Silva ve arkadaşlarının bu çalışmalarına çok benzer bir çalışmayı, Matarazzo ve arkadaşları 2008 yılında, sigara içen KP'li bireylerle yapmışlar ve onlar da diğer çalışmadakine benzer bir şekilde klinik ve mikrobiyolojik olarak en fazla ilerlemeyi TAKYD sonrası kombine MET + AMO uygulanan grupta elde etmişlerdir (20).

Cionca ve arkadaşları 2009 yılında, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik MET + AMO uygulamasının klinik yararlarını değerlendirdikleri, plasebo kontrollü çalışmalarında, sistemik antibiyotik uygulamasının, klinik sonuçlarda önemli gelişmeler sağladığını ve cerrahi periodontal tedavi gereksinimini önemli derecede azalttığını bulmuşlardır (21). Aynı çalışmanın, 2010 yılında yayımlanan mikrobiyolojik sonuçlarında ise, antibiyotik kullanan grupta önemli periodontopatojenler olan, *Aa*, *F. nucleatum spp.*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, ve *T. forsythia* miktarlarının tespit edilebilir seviyelerin altına düştüğü belirlenmiştir (22).

Rooney ve ark., 2002 yılında yaptıkları, ileri KP'li bireylerde, sistemik MET + AMO kullanımının klinik ve mikrobiyolojik parametreler üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada bireyler, MET + AMO, MET + plasebo, AMO + plasebo ve sadece plasebo kullandırılan toplam dört gruba ayrılmıştır. Bu grupların klinik ve mikrobiyolojik parametreleri başlangıçta ve tedaviden sonraki 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik sonuçlarda, *P.intermedia* 3. ay analizlerinde MET + AMO ve MET gruplarında anlamlı oranda daha az bulunmuştur. Bu çalışmada, kanama, süpürasyon ve cep derinliğindeki azalma ile ataşman miktarındaki artış açısından en iyi sonuçlar MET + AMO grubunda elde edilmiş ve bunu sırasıyla MET grubu ve AMO grubu takip etmiştir. Her üç grupta da, plasebo grubu ile kıyaslandığında, bu klinik parametrelerde önemli ölçüde fark tespit edilmiştir. Araştırmacılar, diğer çalışmalarla uyumlu olarak,

MET + AMO kombinasyonunun klinik ve mikrobiyolojik açıdan dikkate değer yararlar sağladığını bildirmişlerdir (18).

Moeintaghavi ve ark. tarafından orta şiddette ya da şiddetli KP hastalarında, başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak MET+AMO kombinasyonunun sistemik kullanımının etkileri incelenmiştir. Klinik ve mikrobiyolojik veriler, başlangıçta ve tedaviden 2 ay sonra toplanmıştır. Tedaviyi takiben MET+AMO grubunda periodontal durum anlamlı bir düzelme gösterirken, test grubundaki klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler, kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar vermiştir (19).

Şiddetli KP'nin tedavisinde MET + AMO kombinasyonunun sistemik kullanımının etkisini araştıran bir diğer çalışmada, hastalar rastgele iki gruba ayrılmış, her iki gruba da tüm ağız ultrasonik debridman yaptıktan sonra, bir gruba plasebo, diğerine MET + AMO kombinasyonu verilmiştir. 6. ayın sonunda antibiyotik grubunda sondalamada kanama yüzdesi anlamlı oranda daha düşük ve cep derinliğindeki azalma daha fazla iken ataşman kazancı açısından anlamlı bir fark gözlenememiştir. Ancak, 2 mm den büyük ataşman kazancının sağlandığı bölgelerin yüzdesi, antibiyotik grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek çıkmıştır. Mikrobiyolojik ve immünolojik değerlendirmelerin sonucunda ise, antibiyotik kullanımının herhangi gelişme sağlamadığı tespit edilmiştir (206).

Winkel ve ark'nın çalışmalarında, plak indeksi dışında bütün klinik ölçümlerde MET + AMO grubu plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde daha iyi sonuçlar verirken, mikrobiyolojik değerlendirmelerde de *P. gingivalis*, *B. forsythus* (*T. forsythia*) ve *Peptostreptococcus micros* için pozitif olan hastaların sayısında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle *P. gingivalis* tespit edilen hastaların antibiyotik tedavisinden yararlandıkları belirtilmiştir (17).

Lopez ve arkadaşları, tedavi edilmemiş KP hastalarında, MET + AMO kullanımının klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 22 kişilik hasta grubunu rastgele ikiye ayırarak, 1. gruba sadece MET + AMO, 2. gruba ise TAKYD işlemi uygulamışlardır. Klinik olarak, her iki grupta da 12. ayın sonunda anlamlı düzelmeler gözlenirken, iki grup arasında hiçbir ölçüm zamanında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Mikrobiyolojik değerlendirmede, 12. ayın sonunda,

her iki grupta kırmızı kompleks patojenlerinin miktarında önemli bir azalma bulunduğu ve farklı ölçüm zamanlarındaki azalma miktarlarının iki grupta oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir (207).

5. BİREYLER VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi ve Klinik Çalışmalar

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal sorunları ya da dişeti sağlığı kontrolü nedeniyle başvuran 72 birey dahil edildi. Tüm bireylere aydınlatılmış onam formu kapsamında çalışmanın içeriği ve yapılacak işlemler ile ilgili bilgi verildi ve onayları alındı. Aynı zamanda, çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2009/43 nolu etik kurul onayı elde edildi.

5.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen bireylerde aşağıdaki belirtilen kriterlere uygun olma şartı arandı:

- Sistemik olarak sağlıklı olmaları,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi almamış olmaları,
- Son 1 yıl içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmaları,
- Sigara içmemeleri,
- Kadın hastaların hamile veya laktasyon döneminde olmamaları.

5.1.2 Çalışma Gruplarının Seçimi

5.1.2.1 Kronik Periodontitis Grupları

Klinik ve radyografik inceleme sonucunda, generalize kronik periodontitis tanısı konulmuş 50 birey, rastgele iki gruba ayrıldı.

- I. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirmesi (TAKYD) + Amoksisilin 375mg ve Metronidazol 250mg kombine antibiyotik verilen grup (Antibiyotik Grubu): Yaş ortalaması $41,68 \pm 1,83$ olan 15 kadın, 10 erkek toplam 25 birey dahil edildi.
- II. Tüm Ağız Kök Yüzeyi Düzleştirmesi (TAKYD) + Plasebo verilen grup (Plasebo Grubu): Yaş ortalaması $38,80 \pm 1,33$ olan 16 kadın, 9 erkek toplam 25 birey dahil edildi.

5.1.2.2 Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubuna periodontal açıdan sağlıklı, yaş ortalaması $39,95 \pm 1,79$ olan 14 kadın, 8 erkek 22 birey dahil edildi.

5.1.3. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal cep derinliği (CD), klinik ataşman düzeyi (KAD), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ) ve plak indeksi (Pİ) ölçümleri kaydedildi. Klinik parametreler periodontitis gruplarında başlangıç periodontal tedavi (Faz 1 Tedavi) öncesi, TAKYD işleminden bir ve üç ay sonra ölçülürken, kontrol grubunda periodontal sağlık tanısı konulduktan hemen sonra belirlendi. Tüm ölçümler tek kişi tarafından (P.Y.), Williams Periodontal Sondu (Hu-Fridey, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

5.1.3.1. Periodontal Cep Derinliği ve Klinik Ataşman Düzeyi Ölçümleri

Periodontal cep derinliği ve klinik ataşman düzeyi ölçümleri her dişin distobukkal, bukkal, meziobukkal, distolingual, lingual ve meziolingual bölgelerinden olmak üzere 6 noktasından yapıldı ve milimetrik olarak kaydedildi. Kaydedilen değerlerin toplamı toplam bölge sayısına bölünerek o birey için ortalama CD ve ortalama KAD değerleri hesaplandı.

5.1.3.2. Gingival İndeks

Dişetin klinik durumunu belirlemek amacıyla Löe ve Silness'in gingival indeksi (Gİ) kullanıldı (208). Her dişe ait Gİ değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek o birey için ortalama Gİ değeri hesaplandı.

5.1.3.3. Kanama İndeksi

Dişeti kanaması Ainamo ve Bay'ın gingival kanama indeksi (Kİ) kullanılarak belirlendi (209). Kuvvet uygulamaksızın hafifçe yapılan sondalamayı takiben on saniye içerisinde kanama oluşması pozitif, oluşmaması negatif skor olarak kaydedildi. Pozitif skorların yüzdesi hesaplanarak her birey için Kİ değerleri belirlendi.

5.1.3.4. Plak İndeksi

Bakteri plağı miktarının belirlenmesi için Silness ve Löe'nin Modifiye Plak İndeksi (Pİ) kullanıldı (210). Her dişe ait Pİ değerleri toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek o birey için ortalama Pİ değeri hesaplandı.

5.1.3.5. Radyografik Değerlendirmeler

Çalışmaya katılan tüm bireylerden ortopantomograf ve periapikal radyograflar alındı.

5.1.4. Örneklemeye İşlemleri

5.1.4.1. Tükürük Örnekleri

Klinik periodontal parametrelerin ölçümünden bir hafta sonra tükürük örnekleri alındı. Örneklemeye işlemi, sabah erken saatte yapıldı. Hastaların en az 12 saat yemek yememesi, su dışında herhangi bir içecek içmemesi ve o sabah oral hijyen uygulamalarını yapmamış olmalarına dikkat edildi. Hastalar beş dakika süreyle ağızları açık şekilde bekletilerek stimüle edilmemiş tükürük örnekleri damlalık yardımıyla toplandı ve eppendorf tüplere aktarıldı. Elde edilen örnekler araştırma gününe kadar -80 derecede saklandı.

5.1.4.2. Serum Örnekleri

Kan örnekleri, tükürük örneklerinin alınmasının ardından aynı seansta ve kan örneklerinin standardizasyonunun sağlanması amacı ile bireyler oturur pozisyondayken alındı. Örnekler 3000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri eppendorf tüplere aktarılarak araştırma gününe kadar -80 derecede saklandı.

5.1.5. Çalışma Planı

Çalışma süresince yapılan klinik ölçümler ve biyokimyasal değerlendirmelerin sırası şekil 3.1. de görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal tedavileri aynı hekim (P.Y.) tarafından yapıldı.

Bireylere herhangi bir tedavi prosedürü uygulanmadan önce; periodontal hastalıkların nasıl meydana geldiği ve nasıl ilerlediği, yapılması düşünülen periodontal tedaviler, serum ve tükürük örneklerinin nasıl alınacağı ve kullanılacak antibiyotikler hakkında detaylı bilgi verilerek sözlü ve yazılı onayları alındı.

Başlangıç gününde tüm bireylerin klinik ölçümleri yapıldı ve seri radyografları alındı. Sonraki seans tükürük ve kan örnekleri alındı. Tüm bireylere diş yüzeyi temizleme işlemi yapıldı ve maket üzerinde Modifiye Bass fırçalama yöntemi, diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi (211). Günde iki kez, sabah ve akşam dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben arayüz temizliği yapmaları istendi. Bireyler bir hafta sonra kontrole çağırılarak ağız hijyeni kontrolü yapıldı.

Kronik periodontitis gruplarında yeterli ağız hijyeni sağlanan hastalara tüm ağız kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemi (TAKYD) yapıldı. Bu işlemlerde ultrasonik cihazlar (EMS miniPiezon) ve Gracey küretler (Hu-Friede) kullanıldı. TAKYD yapılan hastalar Antibiyotik ve Plasebo grubunu oluşturmak üzere rastgele 25'er kişilik 2 gruba ayrıldı.

Antibiyotik grubundaki hastaların her birine TAKYD işlemi sonrasında, içinde özel olarak hazırlanmış 375mg amoksisilin ve 250mg metronidazol içeren antibiyotik kapsüllerinden 30 adet bulunan bir ilaç şişesi, Plasebo grubundaki hastaların her birine ise

antibiyotiklerle aynı görünümüne sahip 30 adet plasebo kapsülü içeren diğer gruptakiler ile aynı görünümde ilaç şişesi verildi. Kapsüllerden 10 gün boyunca, 8 saatte bir olacak şekilde, günde 3 adet almaları söylendi.

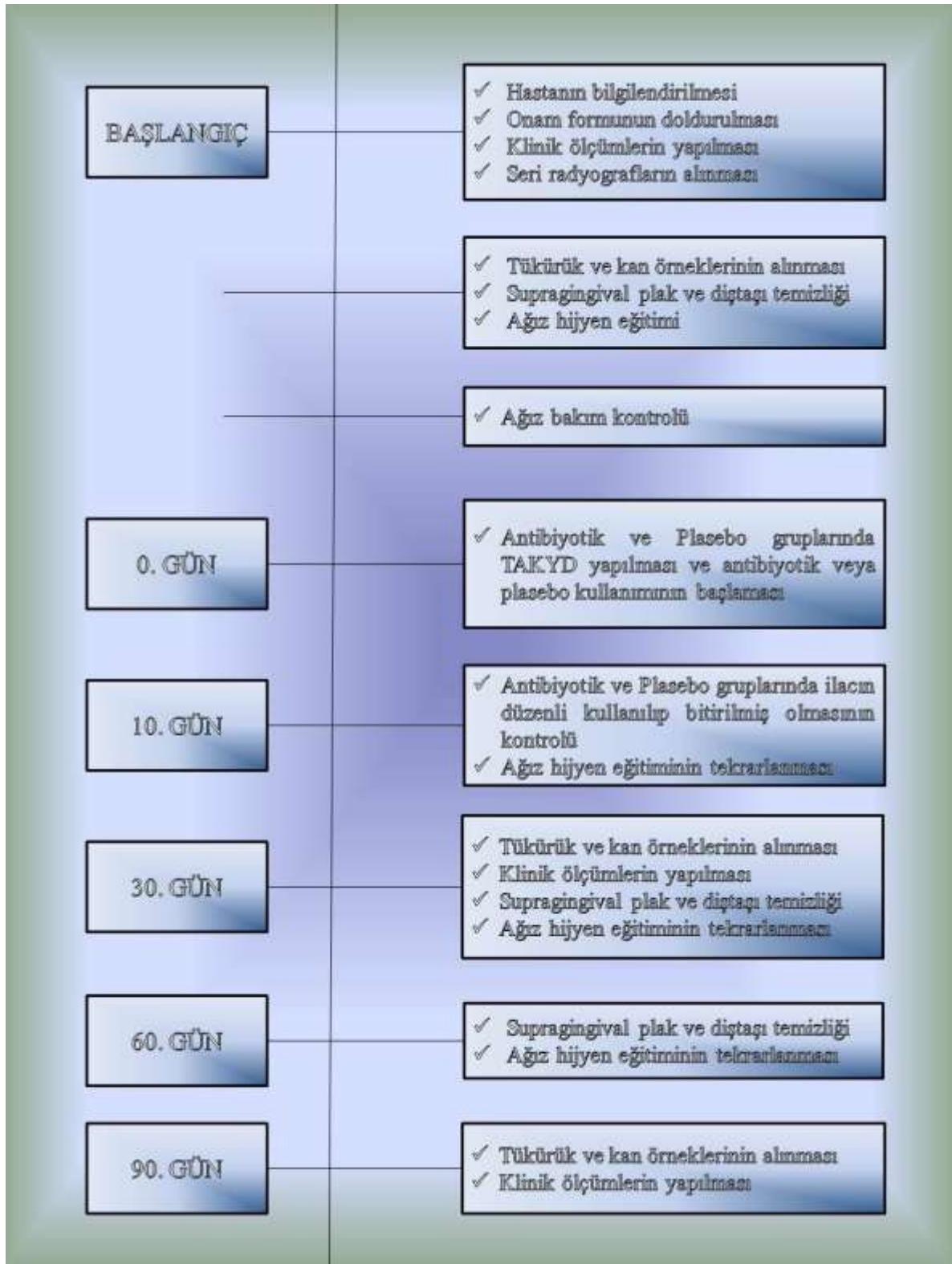


Resim A: Antibiyotik kapsülü ve şişesi



Resim B: Plasebo kapsülü ve şişesi

Hastalar 10 gün sonra kontrole çağırılarak boş ilaç şişelerini yanlarında getirmeleri istendi. Bu kontrolde hastaların ağız bakım yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı, ilacı kullanıp kullanmadıkları ve ilaçla ilgili herhangi bir yan etki görülüp görülmediği değerlendirildi. Tedaviden sonraki 30, 60 ve 90. günlerde bütün hastaların ağız hijyen seviyeleri kontrol edildi, cila ve profesyonel temizlik işlemleri yapıldı. 30. ve 90. günlerde klinik ölçümler tekrarlandı, tükürük ve kan örnekleri alındı. Daha sonra bu hastalar flap cerrahisi ve rejeneratif yöntemler açısından değerlendirilip, gerekli görülen tedavi işlemleri yapıldı.



Şekil 5.1. Çalışma Planı

5.2. Laboratuvar Çalışmaları

Laboratuvar çalışmalarının tümü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

5.2.1. Total Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

TAOK, Erel ve ark. (Erel 2004) tarafından geliştirilen yöntem ile Rel Assay kitleri kullanılarak belirlendi. Kitler, araştırma gününe kadar 4 derecede muhafaza edildi.

Kitin temel prensibi, örnek içindeki antioksidanların, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürmesine dayanmaktadır. 660nm'de absorpsiyonun değişmesi, örnekteki total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir.

TAOK standardı olarak E vitamini analogu olan Trolox kullanıldı.

Komponentler

Analiz tamponu (Reaktif 1): 80ml

Renkli ABTS Radikal Solüsyonu (Reaktif 2): 15ml

Standart 1 (0.0mmol Trolox Equiv./L) Solüsyonu: 5ml

Standart 2 (1.0mmol Trolox Equiv./L) Solüsyonu: 5ml

Çalışma Prosedürü

- 160 mikrolitre Reaktif 1 Elisa kuyucuğuna konuldu ve 10 mikrolitre standart ve örnek eklendi. 660nm'deki başlangıç absorpsiyonu okunarak ilk absorpsiyon noktası belirlendi.
- 25 mikrolitre Reaktif 2 üniteye eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. 660nm'de ikinci kez absorpsiyon değeri okundu.

Sonuçların hesaplanmasında;

- Δ Standart 1 Absorpsiyonu= (Standart1'in 2. Absorpsiyonu- Standart1'in ilk S
 - Δ Standart 2 Absorpsiyonu= (Standart2'nin 2. Absorpsiyonu- Standart2'nin ilk Absorpsiyonu)
 - Δ Örnek Absorpsiyonu= (Örneğin 2. Absorpsiyonu- Örneğin ilk Absorpsiyonu)
- formülleri kullanıldı.

5.2.2. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Süperoksit dismutaz aktivitesini belirlemek üzere uygulanan yöntem, ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksit radikali SOD enziminin ortadan kaldırılamadığında reaksiyon ortamında bulunan nitroblue tetrazolium (NBT) bileşiğinin indirgenmesi esasına dayanmaktadır (11). İndirgenmiş NBT 560 nm dalga boyunda en iyi absorban veren menekşe rengi oluşumuna neden olur. Ortamda bulunan SOD, NBT bileşiğinin indirgenmesini inhibe ederek bu rengin oluşumunu önler. Buna göre SOD enzim aktivitesi (1 U), NBT'nin indirgenmesini % 50 inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır (212).

Hem tükürük hem de serum için SOD aktivite birimi U/ml olarak ifade edildi.

Reaktifler

SOD Standartları: 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 ve 10 U/ml

Ksantin Oksidaz Çözeltisi: 160 U/l

SOD Deney Reaktifi: Bu reaktif 40 ml 0,3 mmol/l ksantin, 20 ml 0,6 mmol/μl EDTA çözeltisi, 20 ml 150 μmol/l NBT çözeltisi, 12 ml 400 mmol/l Na₂CO₃ çözeltisi ve 6 ml % 0,1 sığır serum albumini içermektedir.

Çalışma Prosedürü

0,5 ml serum/tükürük etanol-kloroform karışımı (5:3) ile işleme tabi tutuldu ve vortex cihazında kuvvetli bir biçimde 1 dakika karıştırıldı. Bu işlemde sonra örnekler, 60 dakika 18,000 g'da santrifuj edildi ve deney için üst fazı kullanıldı. 0,250 ml numune 1,25 ml SOD

deney reaktifi ile karıştırıldı. 25 µl ksantin oksidaz çözeltisi (167 U/l) eklendi ve tüpler 25°C’de 20 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 0,5 ml 0,8 mmol/l CuCl₂ eklenerek sonlandırıldı. Oluşan formazan 560 nm’de spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

5.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, SPSS programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows, version 13,0, SPSS Inc, Chicago). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve tüm verilerin normal dağılıma sahip oldukları görüldü. Her üç grup için gruplararası karşılaştırmalar Tek Yönlü Varyans Analizi ile yapıldı. Tek Yönlü Varyans Analizi sonucunda anlamlı fark bulunduğu durumlarda, farklı grupları tespit etmek amacı ile Bonferroni Testi kullanılarak çoklu karşılaştırmalar yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda, Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi kullanılarak her üç zaman dilimdeki ölçümlerin ortalamaları arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu durumlarda, farklı grupları tespit etmek için Bonferroni Testi kullanıldı. Klinik parametreler ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyon analizi kullanılarak incelendi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Bulgular

Araştırmamıza katılan bireylerin yaşları 21 ile 58 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $40,15 \pm 0,95$ 'tir. Grupları incelediğimizde, Antibiyotik Grubundaki bireylerin yaşlarının 21 ile 54 arasında, Plasebo Grubundaki bireylerin yaşlarının 30 ile 58 arasında ve kontrol grubundaki bireylerin yaşlarının 27 ile 55 arasında olduğu görülmektedir. Bireylerin yaşlarının aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma değerleri tablo 6.1'de verilmiştir.

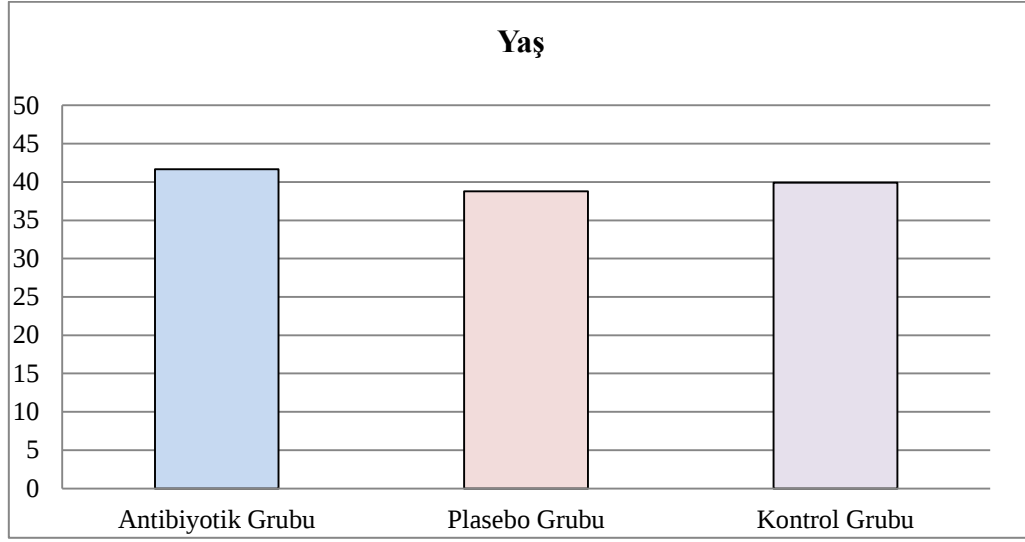
Tablo 6.1. Gruplararası yaş dağılımları

	Genel	Antibiyotik	Plasebo	Kontrol
N	72	25	25	22
$\bar{X} \pm \text{Std. Sapma}$	$40,15 \pm 8,11$	$41,68 \pm 9,16$	$38,80 \pm 6,68$	$39,95 \pm 8,41$

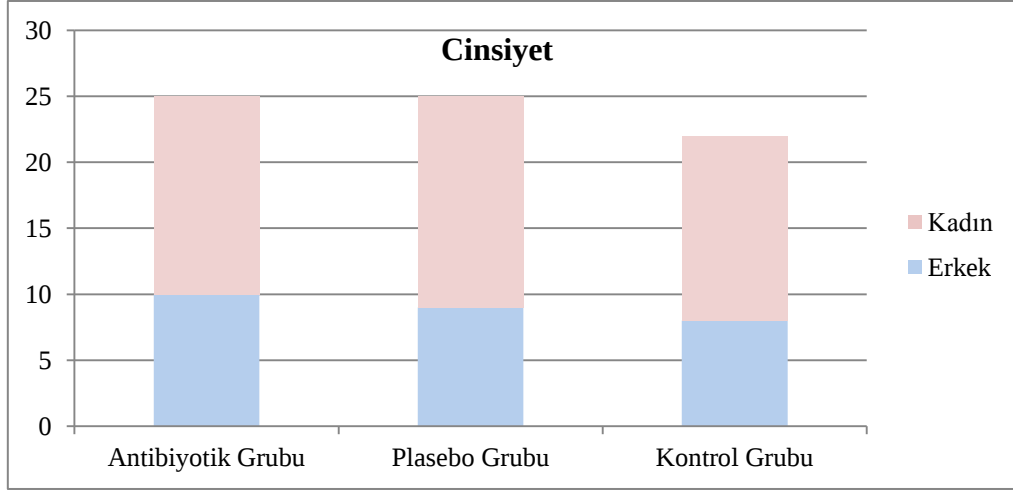
Çalışmamıza 45'i kadın, 27'si erkek toplam 72 birey katılmıştır. Antibiyotik grubunda 15 kadın 10 erkek bulunmakta iken, Plasebo grubunda 16 kadın 9 erkek ve kontrol grubunda 14 kadın 8 erkek yer almıştır. (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Gruplararası cinsiyet dağılımları

	Genel	Antibiyotik	Plasebo	Kontrol
Kadın	45	15	16	14
%	%62,5	%60	%64	%63,6
Erkek	27	10	9	8
%	%37,5	%40	%36	%36,3



Şekil 6.1. Gruplararası yaş dağılımları



Şekil 6.2. Gruplararası cinsiyet dağılımları

6.2. Klinik Bulgular

Klinik parametrelerin aritmetik ortalama değerleri Tablo 6.3'te verilmiştir. KP'li hastaların [(Antibiyotik Grubu), (Plasebo Grubu)] başlangıç, 1. ve 3. ay klinik periodontal parametreleri, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksekti ($p < 0.05$).

Aynı zamanda; KP gruplarındaki tüm klinik parametreler, başlangıç, 1. ve 3. ay zaman dilimlerinde gruplar arası ve grup içi değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda; Antibiyotik ve Plasebo Grubunun başlangıç klinik periodontal parametre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$) (Tablo 6.3). Bununla birlikte 1. ve 3. ay CD ve KAD değerleri Antibiyotik ve Plasebo Grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken, 1. ve 3. ay Gİ ve Kİ değerleri ve 3. ay Pİ değeri Antibiyotik Grubunda Plasebo grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşüktü ($p < 0.05$).

Grup içi karşılaştırılmalarda; Antibiyotik ve Plasebo Gruplarındaki tüm klinik periodontal parametrelerin 1. ve 3. ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalırken ($p < 0.05$), her iki grubun 1. ve 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemişti ($p > 0.05$).

Tablo 6.3. Klinik bulguların grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

Klinik Parametreler	Gruplar	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$			F	p
CD	Kontrol	1,18±0,85				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	3,30 ± 0,10**†‡	2,70 ± 0,07*	2,68 ± 0,11*	18,924	0,001
	Plasebo Grubu	3,33 ± 0,11**†‡	2,72 ± 0,08*	2,63 ± 0,07*	73,732	0,001
		F = 146,243 p = 0,001	F = 116,164 p = 0,001	F = 84,087 p = 0,001		
KAD	Kontrol	1,50 ± 0,13				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	3,80 ± 0,15**†‡	3,18 ± 0,15*	3,05 ± 0,16*	61,912	0,001
	Plasebo Grubu	3,76 ± 0,16**†‡	3,14 ± 0,14*	3,09 ± 0,12*	68,626	0,001
		F = 75,663 p = 0,001	F = 21,033 p = 0,001	F = 40,771 p = 0,001		
Gİ	Kontrol	0,06 ± 0,02				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	1,63 ± 0,07**†‡	0,26 ± 0,04*†	0,25 ± 0,03*†	352,502	0,001
	Plasebo Grubu	1,55 ± 0,07**†‡	0,40 ± 0,04*	0,47 ± 0,07*	146,246	0,001
		F = 211,726 p = 0,001	F = 21,490 p = 0,001	F = 20,036 p = 0,001		
Kİ	Kontrol	2,73 ± 1,17				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	82,25 ± 2,88**†‡	30,24 ± 3,17*†	29,49 ± 3,09*†	157,673	0,001
	Plasebo Grubu	85,18 ± 2,64**†‡	48,534 ± 3,48*	49,18 ± 4,87*	36,978	0,001
		F = 352,539 p = 0,001	F = 61,210 p = 0,001	F = 42,462 p = 0,001		
Pİ	Kontrol	0,02 ± 0,01				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	1,76 ± 0,11**†‡	0,20 ± 0,03*	0,24 ± 0,03*†	217,549	0,001
	Plasebo Grubu	1,68 ± 0,08**†‡	0,27 ± 0,03*	0,34 ± 0,03*	224,571	0,001
		F = 139,426 p = 0,001	F = 21,801 p = 0,001	F = 31,277 p = 0,001		

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

† Plasebo Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

‡ 1. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

§ 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks;

Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi

6.3. Laboratuvar Bulguları

Kronik periodontitis gruplarının başlangıç, 1. ve 3. ay serum ve tükürük TAOK değerleri ve kontrol grubunun serum ve tükürük TAOK değerleri tablo 6.4'te, aynı grupların serum ve tükürük SOD değerleri tablo 6.5'te verilmiştir.

TAOK Değerleri

Kronik periodontitis grupları ve kontrol grubunun serum ve tükürük TAOK değerlerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırılmaları Tablo 6.4'te verilmiştir.

Gruplararası karşılaştırmalarda; serum TAOK başlangıç değerleri periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken ($p > 0.05$), en düşük başlangıç değerleri Antibiyotik Grubunda gözlenmiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte 1. ay serum TAOK değerleri periodontitis grupları arasında fark göstermemekle birlikte, üç grup değerlendirildiğinde en düşük TAOK değerlerinin kontrol grubunda, en yüksek değerlerin Plasebo Grubunda olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$). 3. ay serum TAOK değerleri, Antibiyotik Grubunda Plasebo Grubu ve kontrol grubundan önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$), Plasebo Grubu ve Kontrol Grubu arasında önemli bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$). Tükürük TAOK Antibiyotik Grubu başlangıç değeri, kontrollerinkine göre önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$), periodontitis gruplarındaki 1. ay ve 3. ay tükürük TAOK değerleri kontrollere göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir ($p > 0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda; serum TAOK Antibiyotik Grubunda 3. ayda istatistiksel olarak önemli derecede artarken, tükürük TAOK Antibiyotik Grubunda 3. Ayda istatistiksel olarak önemli derecede azalmış ($p < 0.05$), serum ve tükürük TAOK 1. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Ayrıca, Plasebo Grubu 1. ve 3. ay serum ve tükürük TAOK değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir ($p > 0.05$).

SOD Değerleri

Kronik periodontitis grupları ve kontrol grubunun serum ve tükürük SOD değerlerinin gruplararası ve grup içi karşılaştırılmaları Tablo 6.5'te verilmiştir.

Gruplararası karşılaştırmalarda; serum SOD başlangıç değerleri periodontitis gruplarında kontrollere göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken, en düşük değerler kontrol grubunda en yüksek değerler Plasebo Grubunda gözlenmiştir ($p > 0.05$) . Ayrıca Plasebo Grubundaki 1.ay serum SOD değerleri kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede artarken ($p < 0.05$), 1. ve 3. ay Antibiyotik Grubu serum SOD değerleri ile 3. ay Antibiyotik ve Plasebo Grupları serum SOD değerleri kontrollere göre önemli derecede fark göstermemiştir ($p > 0.05$). Bununla birlikte, başlangıç, 1. ve 3. ay tükürük SOD değerleri her iki periodontitis grubunda kontrollere göre, Antibiyotik Grubunda Plasebo Grubuna göre önemli bir fark göstermemiştir ($p > 0.05$).

Grup içi karşılaştırmalarda, Antibiyotik ve Plasebo Gruplarındaki serum ve tükürük SOD başlangıç değerleri 1. ve 3. ay değerlerine göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken, Antibiyotik ve Plasebo Gruplarındaki serum ve tükürük SOD değerlerinin 3. ayda başlangıca göre azaldığı ve bu azalmanın Antibiyotik Grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir ($p > 0.05$) .

Tablo 6.4. Serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$			F	p
Serum TAOK	Kontrol	1,46 $\pm$ 0,06				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	1,43 $\pm$ 0,11 ^q	1,59 $\pm$ 0,07	1,88 $\pm$ 0,10*†	6,822	0,002
	Plasebo Grubu	1,58 $\pm$ 0,06	1,73 $\pm$ 0,11	1,47 $\pm$ 0,15	1,265	0,285
		F = 0,963 p = 0,387	F = 2,548 p = 0,086	F = 4,643 p = 0,013		
Tükürük TAOK	Kontrol	0,21 $\pm$ 0,033				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	0,31 $\pm$ 0,02* ^q	0,29 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,02	3,755	0,031
	Plasebo Grubu	0,28 $\pm$ 0,03	0,29 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,03	1,664	0,206
		F = 3,280 p = 0,044	F = 2,556 p = 0,085	F = 0,346 p = 0,709		

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

† Plasebo Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

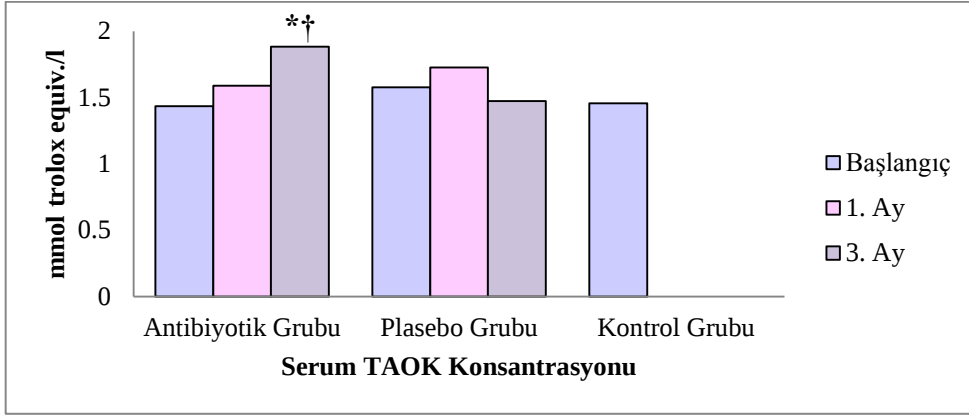
^q 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

TAOK, total antioksidan kapasite

Tablo 6.5. Serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar	$\bar{X} \pm \text{Standart Sapma}$			F	p
Serum SOD	Kontrol	0,21 $\pm$ 0,04				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	0,34 $\pm$ 0,05	0,32 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,04	0,090	0,914
	Plasebo Grubu	0,36 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,04*	0,35 $\pm$ 0,06	0,162	0,851
		F = 2,175 p = 0,121	F = 5,126 p = 0,008	F = 1,960 p = 0,149		
Tükürük SOD	Kontrol	0,13 $\pm$ 0,02				
		Başlangıç	1. Ay	3. Ay		
	Antibiyotik Grubu	0,19 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,04	0,813	0,449
	Plasebo Grubu	0,23 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,04	0,755	0,476
		F = 1,514 p = 0,227	F = 0,884 p = 0,418	F = 1,347 p = 0,267		

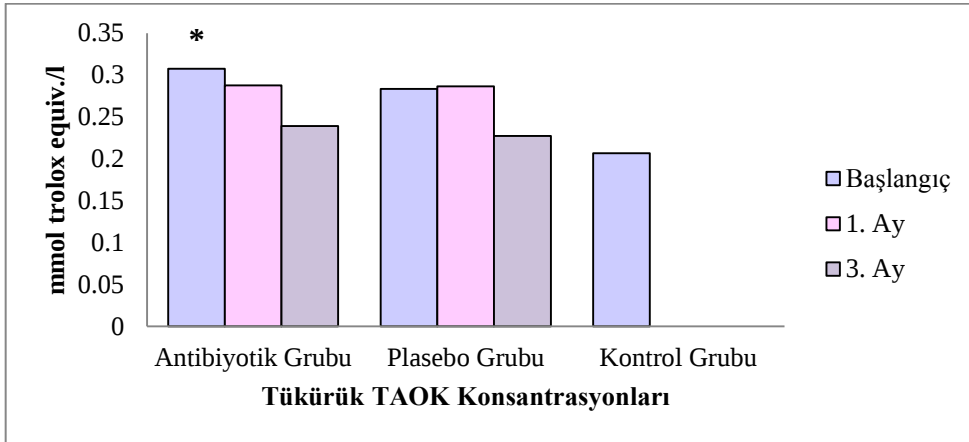
* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).
SOD, süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyi



Şekil 6.3. Serum TAOK konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

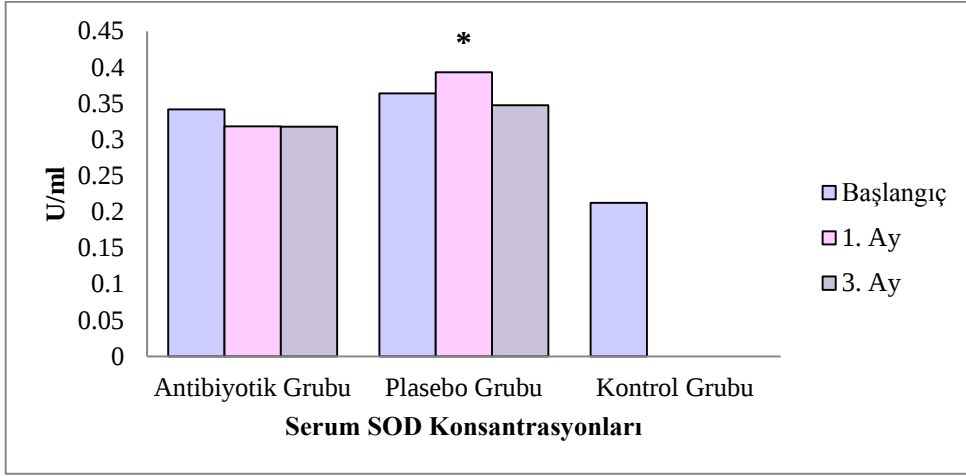
* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).

† Plasebo Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



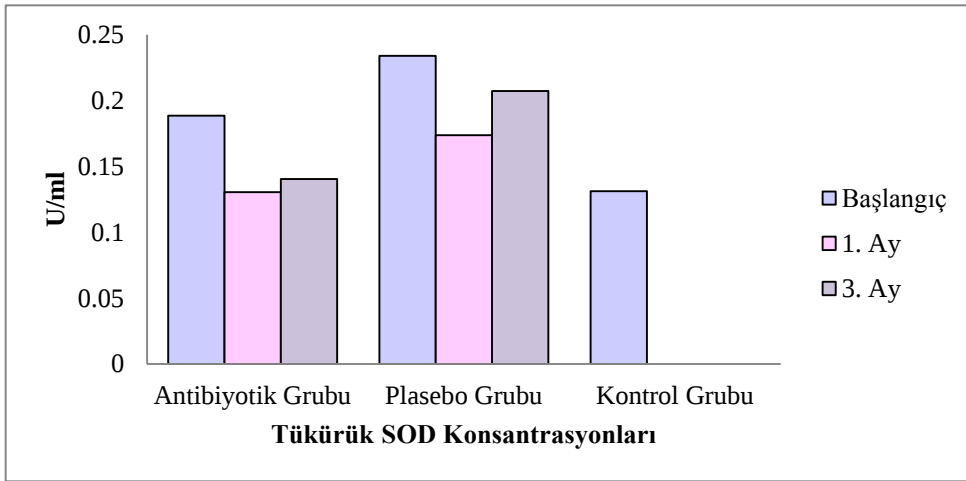
Şekil 6.4. Tükürük TAOK konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



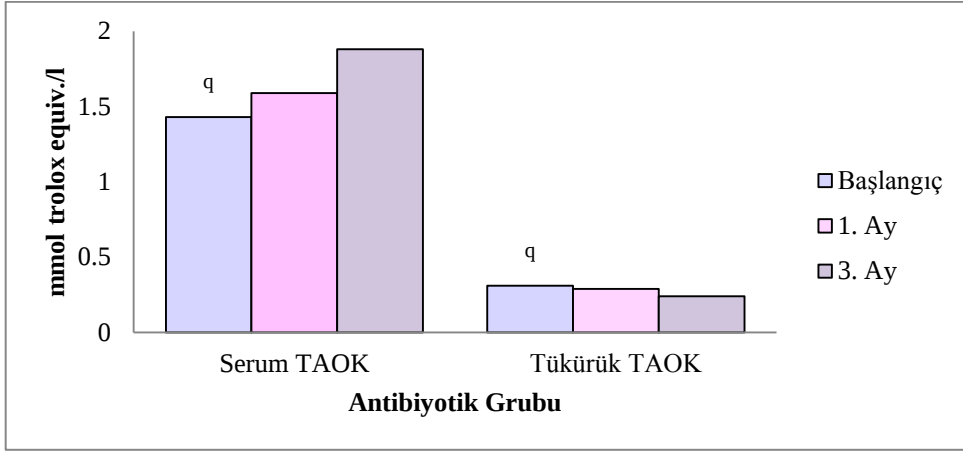
Şekil 6.5. Serum SOD konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

* Kontrol Grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



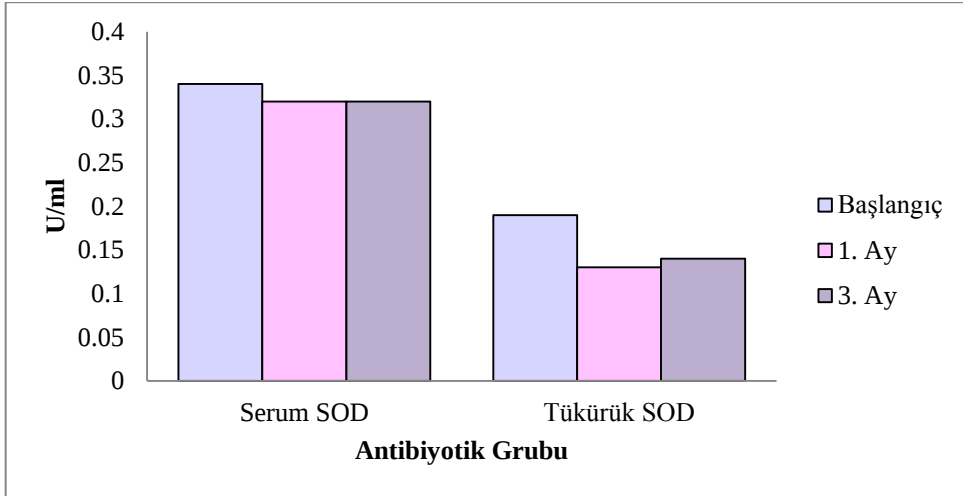
Şekil 6.6. Tükürük SOD konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırılması

Tükürük SOD konsantrasyonları açısından grup içi ve gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



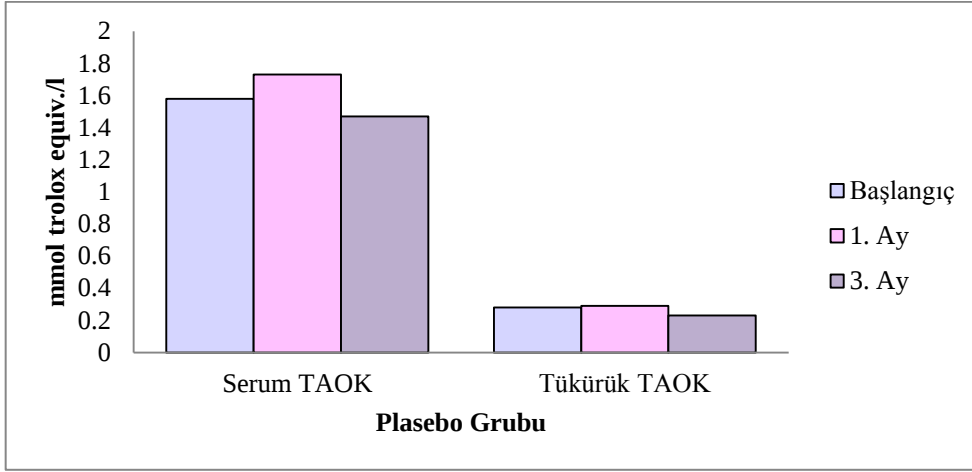
Şekil 6.7. Antibiyotik Grubundaki serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması

^q 3. ay değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0.05$).



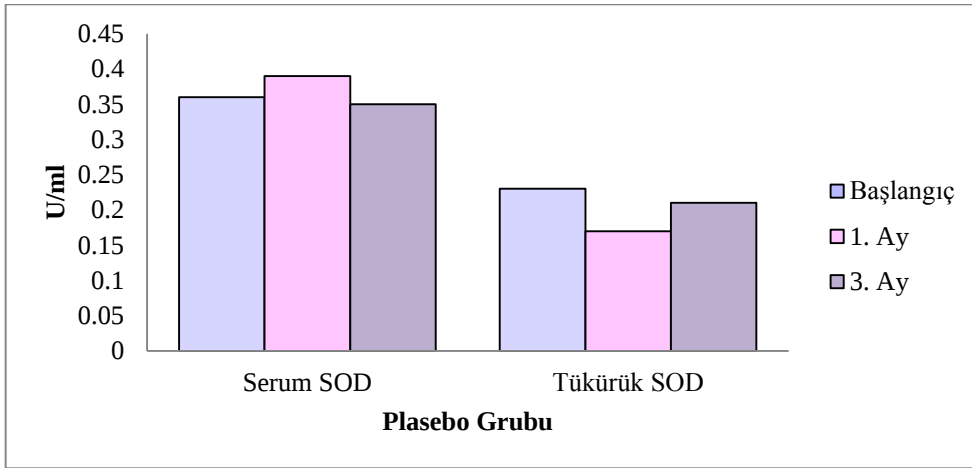
Şekil 6.8. Antibiyotik Grubundaki serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması

Serum ve tükürük SOD konsantrasyonları açısından Antibiyotik Grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).



Şekil 6.9. Plasebo Grubundaki serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması

Serum ve tükürük TAOK konsantrasyonları açısından Plasebo Grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).



Şekil 6.10. Plasebo Grubundaki serum ve tükürük SOD konsantrasyonlarının grup içi karşılaştırılması

Serum ve tükürük SOD konsantrasyonları açısından Plasebo Grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

6.4. Korelasyonlar

Klinik parametreler ve serum ve tükürük TAOK ve SOD konsantrasyonları arasındaki korelasyonlarda tüm bireyler bir arada ve gruplar ayrı olarak değerlendirildi. Klinik parametreler ve tüm oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyonlar tablo 6.6, 6.7, 6.8 ve 6.9’da verilmiştir.

Tüm bireyler birarada değerlendirildiğinde;

Klinik parametreler ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde zayıf ilişkiler gözlemlendi. Bu ilişkilere göre başlangıç serum TAOK değerleri klinik parametreler ile herhangi bir ilişki göstermez iken, başlangıç tükürük TAOK düzeyleri tüm klinik periodontal parametreler ile pozitif yönde zayıf ilişki gösterdi. Ayrıca, başlangıç serum SOD değerleri ile tüm klinik parametreler arasında pozitif yönde zayıf ilişki bulunmaktaydı. Bununla birlikte; 1. ay serum TAOK değerleri ile Kİ arasında ve tükürük TAOK değerleri ile Pİ arasında istatistiksel olarak pozitif zayıf ilişkiler saptandı. 1. ve 3. ay değerleri arasında serum SOD CD ile zayıf ilişki göstermekte idi ($p < 0.05$).

Tüm bireyler birarada değerlendirildiğinde, serum ve tükürük TAOK ile tükürük SOD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf ilişkiler bulunmuştur ($p < 0.05$).

Gruplar ayrı değerlendirildiğinde;

Antibiyotik Grubunda, istatistiksel olarak önemli pozitif ve negatif yönde göreceli olarak orta kuvvette korelasyonlar gözlemlenmiştir. Serum TAOK CD ile istatistiksel olarak önemli negatif yönde orta derecede ilişki gösterirken, 1. ay serum SOD değerleri GI ve PI ile negative yönde orta derecede, 3. ay tükürük SOD değeri Gİ ile pozitif yönde orta derecede ilişki gösterdi ($p < 0.05$). Ayrıca Antibiyotik Grubunda başlangıç serum TAOK ile serum SOD değerleri arasında negative, 1. ay tükürük TAOK ve SOD arasında pozitif orta derecede ilişkiler gözlemlendi ($p < 0.05$).

Plasebo Grubunda başlangıç tükürük TAOK ile KAD arasında istatistiksel olarak önemli pozitif yönde ve 1. ay tükürük SOD ile Kİ arasında istatistiksel olarak önemli

negative yönde orta düzeyde ilişkiler saptanırken ($p < 0.05$), klinik ve laboratuvar parametreleri arasında herhangi bir başka ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda tükürük TAOK CD ve KAD ile istatistiksel olarak negative yönde zayıf ilişki gösterirken, tükürük TAOK ve tükürük SOD arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 6.6. *Tüm bireyler için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar*

	Ölçüm Zamanı	r	p
CD- tükürük TAOK	Başlangıç	0,291	0,013
CD- serum SOD	Başlangıç	0,242	0,041
KAD- tükürük TAOK	Başlangıç	0,296	0,012
KAD- serum SOD	Başlangıç	0,235	0,047
Gİ- tükürük TAOK	Başlangıç	0,331	0,005
Gİ- serum SOD	Başlangıç	0,257	0,029
Kİ- tükürük TAOK	Başlangıç	0,319	0,006
Kİ- serum SOD	Başlangıç	0,249	0,035
Pİ- tükürük TAOK	Başlangıç	0,309	0,008
Pİ- serum SOD	Başlangıç	0,260	0,027
CD- serum SOD	1. ay	0,304	0,009
Kİ- serum TAOK	1. ay	0,251	0,034
Pİ- tükürük TAOK	1. ay	0,277	0,019
CD- serum SOD	3. ay	0,235	0,047

CD, cep derinliği; KAD, klinik ataçman düzeyi; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; TAOK, total antioksidan kapasite; SOD, süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyi; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.7. Tüm bireyler için serum ve tükürük TAOK ve SOD değerleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	p
Serum TAOK- tükürük SOD	Başlangıç	0,268	0,023
Tükürük TAOK- tükürük SOD	1. ay	0,330	0,005

TAOK, total antioksidan kapasite; SOD, süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyi; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.8. Antibiyotik Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Ölçüm Zamanı	r	p
CD- serum TAOK	Başlangıç	-0,431	0,031
CD- tükürük TAOK	Başlangıç	0,422	0,036
Gİ- serum SOD	1. ay	-0,424	0,035
Pİ- serum SOD	1. ay	-0,465	0,019
Gİ- tükürük SOD	3. ay	0,592	0,002

CD, cep derinliği; Gİ, gingival indeks; Kİ, kanama indeksi, Pİ, plak indeksi; TAOK, total antioksidan kapasite; SOD, süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyi; r, Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.9. *Plasebo Grubu için klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyonlar*

	Ölçüm Zamanı	r	p
KAD- tükürük TAOK	Başlangıç	0,412	0,040

KAD, klinik ataçman düzeyi; Kİ, kanama indeksi; TAOK, total antioksidan kapasite; SOD, süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyi; r, Pearson korelasyon katsayısı

7. TARTIŞMA

Toplumun en sık görülen hastalıklarının başında gelen periodontitis, periodontopatojenik bakteriler ve konağın immünoinflamatuvar yanıtı arasındaki kompleks etkileşime bağlı olarak oluşur ve bağ dokusu ve kemik yıkımı ile karakterizedir (24, 25, 26, 27). Konağın mikroorganizmalara karşı duyarlılığını arttıracak çeşitli çevresel ve sistemik faktörler bulunmakla birlikte; immün sistem aktivasyonu ve ROT üretimi hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (35, 120). Periodontal hastalığın etyopatojenik mekanizmasında etkili faktörlerin tespit edilmesi ve elimine edilmesi, hastalığın oluşumunun veya ilerlemesinin önlenmesinde son derece önem taşımaktadır.

Periodontitisin oluşumunda her ne kadar konak duyarlılığının çok önemli olduğu bilinse bile, hastalığın oluşmasındaki temel faktör periodontopatojenik bakterilerdir (37). Bu nedenle periodontal hastalıkların tedavisinde temel hedef öncelikle mikroorganizmaların periodontal dokulardan mekanik yada kimyasal yöntemler ile uzaklaştırılması olmalıdır (16, 15). Mekanik tedavinin son yıllarda yetersiz olduğu ve daha derin dokulara invaze olan mikroorganizmaların eliminasyonu için antibiyotiklerin kullanımının klinik yararlılığı bilimsel çalışmalar ile desteklenmiş olmakla birlikte (163, 14, 164, 15), periodontitisin multifaktöriyel doğası nedeni ile günümüzde etkin bir tedavi seçeneği henüz oluşturulamamıştır (16). Son yıllarda yapılan araştırmalar, özellikle başlangıç periodontal tedavi kapsamında mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotiklerin klinik ve mikrobiyolojik başarısını göstermektedir (18, 165, 19, 20, 21, 22, 23, 15). Bununla birlikte; literatürde antibiyotiklerin mekanik tedavi ile kombine kullanımının oksidatif stres parametrelerinde üzerinde nasıl bir klinik etki gösterdiğini inceleyen herhangi çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma; MET+AMO tedavisinin TAKYD işlemi ile kombine uygulananın KP'li bireylerdeki klinik periodontal parametreler üzerindeki etkisi incelemektedir. Aynı zamanda, KP'li bireylerde sistemik MET+AMO tedavisinin sistemik ve lokal TAOK ve SOD düzeylerine etkisinin incelendiği ilk çalışmadır.

Periodontal hastalığın farklı formlarının tedavi protokolü genel prensipler yönünden benzerlikler taşımaktadır. Temel olarak tüm periodontal hastalıklarda tedaviye başlangıç periodontal tedavi (Faz 1 tedavi) ile başlanmaktadır. Faz 1 tedavi, periodontal tedavi kritiğinin değerlendirildiği fazdır. Çalışmalar periodontal tedavinin uzun süreli başarısının Faz 1 tedavide ulaşılan sonuçlar ile ilişkili olduğu ve spesifik cerrahi prosedürlerin Faz 1 tedaviden sonra azaldığını göstermiştir (213). Periodontal hastalığın iltihabi tablosu Faz 1 tedavi ile baskılandığında ya da hastalığın şiddeti azaltılıp ilerlemesi durdurulduğunda, klinik parametrelerde ve sert ve yumuşak dokularda kazanç sağlamak amacı ile farklı rejeneratif yada plastik cerrahi yaklaşımlar uygulanabilmektedir (213, 214). Periodontal hastalıklarda önerilen standart tedavi protokolü; mekanik tedavi (diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme veya periodontal cerrahi), mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisi ve düzenli aralıklar ile uygulanan destekleyici periodontal tedavidir (16). Bu çalışmaya dahil edilen KP'li bireylerin tedavisinde, Faz 1 periodontal tedavi kapsamında diştaşı temizliği ve ağız hijyen motivasyonunu takiben, TAKYD'ye ilave olarak sistemik MET+AMO uygulanmıştır.

Tüm ağız kök yüzeyi düzleştirme işlemi, kök yüzey düzleştirme işleminin tüm ağız aynı anda yapıldığı ve BKYD'ye göre avantajları olduğu çeşitli araştırmalar ile desteklenen, güncel bir tedavi seçeneğidir (200, 204, 16). TAKYD; rutinde periyodik olarak yarımşar çene BKYD uygulanan bölgelerin, tedavi edilmemiş bölgelerdeki mikroorganizmalar ile tekrar enfekte olabilme ihtimalini engellemeyi amaçlar. Sistemik antibiyotikler ile kombine uygulanabilir (215, 16).

Quirynen ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, TAKYD'nin klorheksidinin etkisinden bağımsız olarak, klinik ve mikrobiyolojik açıdan BKYD'ye göre üstün olduğunu belirtmişlerdir (200). Yashima ve ark., 3 günlük sistemik azitromisin kullanımından hemen sonra TAKYD uygulanan bireylerde, 6 seans BKYD uygulanan bireylere göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar elde etmişlerdir (216).

Bununla birlikte, Jervøe-Storm ve arkadaşları, periyodik uygulanan BKYD işleminin, tedavi edilmiş bölgelerin bakterilerle tekrar enfekte olma riskini arttırdığını teyit edememişler ve TAKYD ve BKYD arasında mikrobiyolojik sonuçlar açısından bir fark bulamamışlardır (202). Benzer sonuçların gözlendiği Swierkot ve ark.'nın çalışmasında; TAKYD, BKYD ve tüm ağız dezenfeksiyonu uygulanan hastalarda (TAD; antiseptikler ile birlikte uygulanan TAKYD) tedavilerden 8 ay sonra, klinik ve mikrobiyolojik parametrelerde belirgin düzelme

gözlenmekle birlikte, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (201).

Ribeiro ve ark., KP'nin tedavisinde TAKYD ve BKYD yöntemlerinin her ikisinde de CD'de azalmada ve KAK'da eş zamanda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Mikrobiyolojik incelemede, *P. gingivalis* miktarında her iki grupta, *T. forsythia* miktarında ise sadece TAKYD grubunda başlangıca göre anlamlı bir azalma tespit edilmiş, Aa'da ki azalma ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Her üç patojen tür, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Aynı çalışmada, DOS'da PGE₂, IL-1 β , IFN- γ ve IL-10 değerlendirilmiş ve gruplar arasında hiç bir parametrede anlamlı bir fark bulunmamıştır. (217).

Zanatta ve ark. çalışmalarının kısa dönem sonuçlarına dayanarak, BKYD işlemine göre daha kısa sürede bitirilen TAKYD işleminin, alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülebileceğini, ancak uzun dönem sonuçlarının da değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (218). TAKYD ve povidon iyodinin kronik periodontitis tedavisindeki etkilerini inceleyen bir diğer çalışmada TAKYD'nin BKYD'ye göre kanama indeksi ve derin ceplerin sayısındaki azalma ve tedavi süresinin kısalması gibi üstünlüklerinin olduğu belirtilmiştir (219).

Wennström ve ark. TAKYD ve BKYD arasında anlamlı bir fark bulamazken, TAKYD'nin tedavinin seans sayısını ve süresini kısaltmasının yanı sıra hastanın tedavi esnasında duyduğu rahatsızlığı ve lokal anestezi ihtiyacını azalttığını da belirtmişlerdir (220). Teughels ve arkadaşları hiçbir çalışmada TAKYD'nin BKYD'ye göre olumsuz sonuçlarının belirtilmediğini ve çalışmaların çoğunda tedavi zamanının ve maliyetinin anlamlı düzeyde azaldığını gösterildiğini bildirmişlerdir (204).

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları özet olarak TAKYD'nin BKYD'ye göre klinik ve mikrobiyolojik açıdan üstün olmadığını göstermiş olsa da, TAKYD'nin enfeksiyonu daha iyi kontrol etmesi, tedavi periyodunu ve zamanını kısaltması ve maliyetinin daha düşük olması gibi avantajlar göz önüne alınarak (215, 221, 16), bu çalışmada mekanik tedavi seçeceği olarak TAKYD uygulanmıştır.

Çalışmamızın bulguları, TAKYD 'nin MET+AMO ile kombine kullanıldığı antibiyotik grubu ve TAKYD'den hemen sonra plasebo tabletlerin verildiği plasebo grubunun her ikisinde de 1. ve 3. ay klinik parametre değerlerinin başlangıca göre istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Sonuçlarımıza göre, TAKYD işlemi antibiyotik ile kombine

uygulandığında yada tek başına başarılı klinik sonuçlar vermektedir. Her ne kadar periyodik uygulanan BKYD çalışmaya dahil edilmese de, TAKYD bazı avantajları göz önüne alarak bu çalışmada uygulandı. Sonuç olarak, klinik parametrelerde TAKYD tek başına uygulandığında bile belirgin bir azalma meydana geldiğini gözlemledik. Bizim bulgularımız diğer çalışmaların bulguları ile uyumlu olacak şekilde, TAKYD'nin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve bazı avantajları nedeniyle BKYD'ye alternatif olarak uygulanabileceğini göstermektedir.

Periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotikler ile ilgili kesin bir tedavi protokolü bulunmamakla birlikte, periodontolojide antibiyotik kullanımı daha derin dokulara invaze olan periodontopatojenik bakterilerin eliminasyonunda etkin bir tedavi seçeneğidir (163, 222, 14). Antibiyotiklerin, mekanik tedavinin etkisini arttırmak amacı ile Faz 1 periodontal tedaviye ilave olarak kullanımı önerilmektedir (15). Bunun yanı sıra, kombine antibiyotik tedavisi sinerjistik etki ile antimikrobiyal spektrumu genişleterek, kompleks subgingival florada tek kullanılan antibiyotiklere göre daha etkili olabilir (167). Şiddetli periodontitis vakalarında, MET+AMO kullanımının klinik parametrelerdeki düzelmeye beraber patojen sayısında da önemli miktarda azalmaya yol açtığı rapor edilmiş (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23) ve bu kombinasyon erişkin periodontitis hastalarının yaklaşık %70'i için uygun antimikrobiyaller olarak önerilmiştir (205).

Literatürde KP'li bireylerde MET+AMO tedavisinin tek başına ya da mekanik tedaviye ilave etkilerini klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik yönden inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (172, 223, 224, 17, 18, 207, 19, 20, 21, 22, 23).

Periodontolojide MET+AMO kombinasyonunun incelendiği ilk çalışmalarda; mekanik tedavi sonrası uygulanan MET+AMO kombinasyonu ile *Aa*, *P. gingivalis* ve *P. intermedia* gibi putatif periodontal patojenlerin elimine edildiği veya baskılandığı, sistemik MET+AMO, metranidazol ve amoksisilin kullanımında, tüm klinik parametrelerde en iyi sonuçların MET+AMO grubunda olduğu ve bu kombinasyonunun klinik parametrelerde belirgin bir düzelme sağladığı bildirilmiştir (172, 17, 18). Aynı zamanda, MET+AMO kombinasyonu iltihabi lezyonun boyutlarının azalmasında etkili olabilmektedir (172).

Sonraki çalışmalarda; sigara içen ve içmeyen KP'li bireylerde BKYD ile birlikte MET+AMO kullanımının, BKYD'nin tek başına ya da metranidazol ile kombine kullanımına göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği ve kırmızı kompleks (*T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T.*

denticola) ve turuncu kompleks bakterilerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma olduğu gözlenmiştir (20, 23). Bununla birlikte, MET+AMO tedavisi sonrası konak-uyumlu mikroorganizmaların sayısındaki belirgin artış, önemli bir bulgu olarak kaydedilmiştir (20). Cionca ve arkadaşları, cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak sistemik MET+AMO uygulamasının klinik parametrelerde belirgin düzelme sağladığını ve cerrahi periodontal tedavi gereksiniminin önemli derecede azaldığını saptamıştır (21). Aynı çalışmanın, mikrobiyolojik sonuçlarında ise, antibiyotik kullanan grupta, *Aa*, *F. nucleatum* spp., *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, ve *T. forsythia* miktarlarının tespit edilebilir seviyelerin altına düştüğü, ancak 6 klasik periodontal patojenin sadece üçünde (*Aa*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*) belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir (22).

MET+AMO ve TAKYD kombinasyonlarının incelendiği çoğu çalışmada; TAKYD'ye ilave MET+AMO'nun sadece TAKYD'ye göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik sonuçları olduğu rapor edilmiştir (19). Araştırmacılar, CD'deki azalmanın inflamasyonun azalması ve kollojenin organize olması ile ilişkili olabileceğini ve *Aa*'daki ve *P. gingivalis*'deki azalmanın periodontal hastalığın ilerleme riskini azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Lopez ve arkadaşları, 22 kişilik hasta grubunu rastgele ikiye ayırarak, birinci gruptaki bireylere sadece MET+AMO, ikinci gruba TAKYD işlemi sonrası plasebo kullandırmışlardır. Klinik parametrelerde, her iki grupta da 12. ayın sonunda anlamlı düzelmeler gözlenirken, hiçbir ölçüm zamanında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca, 12. ay kırmızı kompleks patojenlerinin miktarında dikkat çeken bir azalma olmakla beraber, farklı ölçüm zamanlarındaki azalma miktarlarının iki grupta da oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir (207).

MET + AMO kombinasyonu sadece KP hastalarında değil, aynı zamanda agresif periodontitisli (AP) bireylerde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Casarin ve ark. AP'nin cerrahi olmayan tedavisinde MET+AMO kombinasyonunun etkilerini inceledikleri çalışmalarında, özellikle derin ceplerde plasebo grubuna göre anlamlı bir azalma elde etmişlerdir. (225). Mestnik ve ark., MET + AMO kullanımının bütün klinik sonuçlarda plasebo grubuna göre anlamlı bir düzelme sağladığını, kırmızı ve turuncu kompleks bakterilerde plasebo grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendiğini belirtmiştir (226). Yek ve ark.'nın TAKYD ve MET + AMO kombine tedavisinin 3. ve 6. ay klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı elde edilmiştir. Bu çalışmada, total bakteri miktarının 3. ayda test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalırken, 6. ayın sonunda başlangıç seviyesine tekrar

döndüğü gözlenmiştir (227). Bir diğer çalışmada, generalize AP tedavisinde TAKYD ile beraber kullanılan sistemik MET+AMO'nun sadece TAKYD'ye göre anlamlı klinik düzelmeler sağladığı belirtilmiştir (228).

Sonuç olarak, elde edilen çalışmaların bulguları, MET + AMO grubunun kronik ve AP'li bireylerde sadece BKYD uygulanımına göre klinik parametrelerde ve subgingival mikrobiyal kompozisyonda yararlı değişimler meydana getirdiğini ve periodontal hastalıkların tedavisinde farklı dozlarda uygulanmakla birlikte, ideal bir antimikrobiyal kombinasyon olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar BKYD'ye ilave uygulanan sistemik MET + AMO kombinasyonunun ilave bir yararı olmadığını rapor etmişlerdir (224, 207). Bazı araştırmacılar ise bu antibiyotiklerin ilave yararlarının sadece cep derinliğinin 6 mm'nin üzerinde olduğu şiddetli vakalarda gözlendiğini belirtmişlerdir (229, 230).

MET+AMO antibiyotik kombinasyonunun TAKYD'ye ilave etkisini değerlendiren bulgularımız, inflamatuvar klinik markırlar olarak kabul edilen Gİ ve Kİ değerlerinin, antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre önemli derecede azaldığını göstermektedir. Bulgularımız literatürdeki çoğu çalışmaların bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda aynı zamanda 1. ve 3. ay CD ve KAD'de gruplar arasında herhangi bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Periodontal hastalıkların tedavisi, CD ve KAD'de belirgin klinik iyileşmenin gözlenmesi ve periodontal dokulardaki inflamasyonun çözülmesi ile ilişkilidir. Çalışmamızda, inflamasyonun antimikrobiyal kombinasyon sayesinde azalmasına rağmen, periodontal dokularda CD ve KAD'da kazanç elde edilmemesi düşündürücüdür. Bu durum, MET+AMO'nun periodontal dokulardaki mikrobiyolojik ve immünolojik profil üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir. Bilindiği gibi, immünolojik değerlendirme; mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasındaki etkileşimi en iyi şekilde vurgulamaktadır. Bu çalışmada mikrobiyolojik çalışma yapılmadığı için konak-mikroorganizma arasındaki etkileşimin tam olarak nasıl gerçekleştiğinden söz etmek mümkün değildir. Bununla birlikte, tüm ağız ultrasonik debridmana ilave kullanılan MET+AMO kombinasyonunun 3. ve 6. aylardaki klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik etkilerini değerlendirilen Ribeiro ve ark.'nın çalışmasında, 6. ayın sonunda MET+AMO ilave edilen grupta CD ve Kİ'nin azaldığı, KAK'ın değişmediği rapor edilmiştir. Ayrıca MET+AMO kullanımının mikrobiyolojik ve immünolojik profilde gelişme sağlamadığı ve 3 önemli periodontopatojenin yanı sıra, DOS'taki PGE₂, IL-1 β ve IFN- γ düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (206).

Cianco ve ark. MET+AMO kombinasyonunun periodontopatojenlerin tamamının üzerinde etkili olamamasının antibiyotiklere karşı gelişen direnç ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Aynı zamanda; antibiyotiklerin, mekanik tedavi ya da iyi oral hijyene alternatif olmadığı ve mekanik tedavi ile kombine kullanımının yararlılığı vurgulanmıştır (22). Lopez ve ark. 2006 yılındaki çalışmalarında, tek başına MET+AMO kullanımının, mekanik tedaviye göre klinik ve mikrobiyolojik açıdan üstünlük göstermemesini yine direnç gelişimine bağlamış, uygulanan tedavi modellerinde bakteriyel direnç gelişip gelişmediğini inceleyecek uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (207).

Literatürde mekanik tedavi ve MET+AMO kombinasyonu ile ilgili çalışmalarda, bireylerdeki periodontal hastalığın şiddeti, çalışma gruplarındaki bireylerin sayısı, uygulanan tedavi yöntemleri ve incelenen mikrobiyal profil farklılık göstermektedir. Her ne kadar çoğu çalışmada MET+AMO'nun üstünlük gösterdiği saptanmış olsa bile, zaman içinde bu kombine antibiyotiklere karşı da direnç gelişmiş olacağı sonuçları değerlendirirken göz önüne alınmalıdır. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sadece MET+AMO kombinasyonu için değil, aynı zamanda özellikle AP'li bireylerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan tetrasiklinler için de üzerinde durulan bir sorundur (16). Bu nedenle, azitromisin yada siprofloksasin gibi yeni kuşak antibiyotiklerin periodontal hastalıkların tedavisinde kullanımına başlanmıştır. Sonuç olarak, bulgularımıza göre MET+AMO'nun CD ve KAD'de mekanik tedaviye ilave etkisinin olmaması hastalığın şiddet derecesine, hasta faktörüne ya da bu antimikrobiyal kombinasyona karşı hastalarda direnç gelişmesine bağlı olabilir.

Bu çalışmada aynı zamanda MET + AMO ile kombine yada tek başına uygulanan TAKYD tedavisinin klinik parametreler üzerindeki etkisinin yanı sıra, oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisinin sistemik ve lokal olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Periodontal hastalığın uyguladığımız tedavi seçeneklerinden sistemik olarak ne şekilde etkilendiği, serum örnekleri ile belirlenirken, lokal etkilenim için total stimule edilmemiş tükürük örnekleri analiz edilmiştir. Stimule edilmiş tükürüğün, stimülasyon sırasında periodontal cepten DOS akışını artırdığı bilinmektedir. Bu durum, tükürükteki antioksidanların ve plazma ile ilişkili elementlerin miktarını arttırabilmektedir (12). Aynı zamanda, periodontitisli bireylerde tükürük akış hızının tükürük biyomarkır konsantrasyonlarını belirgin derecede etkilediği rapor edilmiştir (107). Bununla birlikte, stimule edilmemiş tükürük, ağız içi fizyolojik ve patolojik durumu daha doğru yansıtır ve analiz için daha doğru kompozisyon sağlar (231, 190, 232).

Çalışmamızda mekanik tedavinin tek başına ya da MET+AMO ile kombinasyonunun oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisi, TAOK ve SOD düzeylerinde değerlendirilmiştir. TAOK; antioksidanların tümünün antioksidan kapasitelerinin toplamı sonucunda elde edilen biyokimyasal bir parametredir. TAOK'un ölçülmesinin güvenilir bir yöntem olduğu ve henüz keşfedilmemiş antioksidan türlerinin etkilerini de yansıttığı düşünülmektedir (10). Ayrıca, TAOK hastalığa bağlı değiştiği kabul edilen güncel antioksidan mekanizmaların kapasitesini yansıtmaktadır (108).

Sistemik ve lokal TAOK ve SOD'un orta düzeydeki KP'in patojenik mekanizmasında nasıl bir etkiye sahip olduğunu gözlemlemek amacı ile, periodontal olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak; serum TAOK başlangıç değerleri periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermez iken ($p > 0.05$), en düşük başlangıç değerleri antibiyotik grubunda gözlenmiştir ($p > 0.05$). Aynı zamanda, tükürük TAOK antibiyotik grubu başlangıç değeri, kontrollerinkine göre önemli derecede yüksek gözlenmiştir ($p < 0.05$). Başlangıç bulgularımız genel olarak, sistemik TAOK'un periodontitiste sağlığa göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermezken, lokal TAOK'un periodontitiste sağlığa göre arttığını ortaya koymaktadır.

Günümüzde, periodontal hastalığın patogenezinde antioksidan mekanizmaların rolünü inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır (65, 190, 107, 233, 195, 11, 10, 108, 2, 120, 57, 96, 109, 234). Bu çalışmalar; TAOK ve enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların serum, plazma, tükürük ve DOS'da incelenmesi şeklindedir. Araştırmalarda, KP'de serum, plazma, tükürük ve DOS TAOK düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük ya da yüksek olduğunu ya da değişmediğini gösteren farklı sonuçlar elde edilmiştir (191, 5, 65, 190, 107, 11, 10, 108, 57, 109, 234).

Baltacıoğlu ve ark. (11) pre ve post menapozal periodontitis hastalarının serum ve DOS TAOK'larını inceledikleri çalışmalarında, KP'de serum ve DOS TAOK'larının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Sculley ve ark. (190) tükürük TAOK'unun periodontal hastalık şiddetiyle ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Abou Sulaiman ve ark. (109) KP'li bireylerde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında plazma TAOK'unun belirgin derecede düşük olduğunu ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden bir ay sonra önemli derece arttığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, plazma TAOK konsantrasyonu ile klinik periodontal parametreler arasında önemli bir korelasyon gözlenemediği bildirilmiştir. Konopka ve ark. (108) KP'li bireylerin periferik ve gingival kan örneklerinde, TAOK'un belirgin derecede düştüğünü rapor etmişlerdir. Buduneli ve ark. (235) gingivitisli bireylerde,

dişeti inflamasyonunun ve/veya sigara kullanımının, tükürük TAOK'unu değıştirmediğini rapor etmişlerdir.

Konopka ve ark., KP ve AP'li hastalarda gingival ve periferel kanda oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG konsantrasyonunu ve TAOK'u incelediklerinde, her iki periodontitis grubunun periferel kan 8-OHdG konsantrasyonlarında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca gingival kandaki TAOK seviyelerinde KP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edilirken AP grubunda anlamlı bir azalma olmadığı, periferel kandaki TAOK seviyelerinde ise her iki periodontitis grubunun kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (108).

İn vitro üretilen ROT'a karşı, periodontal hastalıklı bireylerden elde edilen tükürüğün TAOK değęlerinin incelendiği bir araştırmada ise periodontitisli bireylerin TAOK değęlerinin, kontrol grubunun değęlerinden daha düşük olduğu bulunmuştur (65). Benzer şekilde Sculley ve Langley-Evans da tükürüğün antioksidan kapasitesini değęlendirdikleri çalışmalarında, düşük CPITN değęlerine sahip hastalarda düşük antioksidan değęlerine rastlandığını belirtmiştir. Bu sonuçlar, periodontal hastalığın artmış oksidatif hasar ve azalmış tükürük antioksidan seviyesi ile ilişkili olması şeklinde açıklanmıştır (190).

Liteatürde bizim bulgularımız ile uyumlu olacak şekilde, sistemik ve lokal TAOK'un periodontitiste periodontal sağlığa göre değışmediği ya da arttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. İlk TAOK araştırmaları periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında tükürük ve serum TAOK seviyelerinde anlamlı bir farkın bulunmadığını göstermektedir (191, 5). Brock ve ark. 2004 yılındaki çalışmalarında (107) periodontitisli bireylerde serum ve tükürük TAOK konsantrasyonlarını sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığını, ancak DOS ve plazma antioksidan konsantrasyonlarının ise belirgin derecede azaldığını rapor etmişlerdir.

Esen ve arkadaşları KP ve romatoid artrit (RA) serum ve DOS TAOK ve diğer oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, DOS TAOK'ta sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontroller ile KP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamazken, serum TAOK'un KP'de istatistiksel olarak önemli derecede düşük olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmada, antioksidan ve oksidan durumun bireyin yaşam süresi boyunca sürekli değışkenlik gösterdiği ve asıl önemli noktanın bu iki durum arasındaki denge olduğu vurgulanmıştır (234).

Kim ve ark, periodontitisli hastalardaki tükürük TAOK düzeyini, periodontal olarak sağlıklı ya da gingivitisli gruplara göre daha yüksek bulmuşlardır (57). Benzer şekilde, Su ve ark. (103) periodontitisli hastaların tükürüğünde TAOK'un yükseldiğini saptamışlardır. Araştırmacılar bu bulguları, KP durumunda tükürük TAOK seviyesinin patolojik koşullara adaptasyon göstererek yükselmiş olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Periodontitiste antioksidan savunma mekanizmasının özellikle de antioksidan enzimlerin azalmasının ve/veya artmasının, antioksidan sistemin dinamik bir seyir göstermesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Serum ve plazmadaki oksidatif hasarın ilk aşamasında, antioksidan konsantrasyonunda adaptif bir artış gözlenirken, artışı devam eden ROT antioksidan savunma sistemlerini tüketir ve TAOK'ta azalma meydana gelebilir (108). Bununla birlikte periodontitiste TAOK'un arttığını ya da değişmediğini gösteren bizim çalışmamızın bulguları ve diğer çalışmalar, ROT'un artışına paralel olarak TAOK'un da adaptif bir artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (191, 5, 103, 57). KP'de; TAOK'taki adaptif artışın tükürükte istatistiksel olarak önemli olurken, serumda istatistiksel olarak önemli olmaması lokal etkenimin sistemiğe göre daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum ve tükürük SOD başlangıç değerleri periodontitis gruplarında kontrollere göre yüksek iken, en düşük değerler kontrol grubunda en yüksek değerler plasebo grubunda gözlenmiştir ($p > 0.05$). Sonuçlarımız toplu olarak sistemik ve lokal SOD düzeyinin periodontal hastalıkta periodontal sağlığa göre yüksek olduğunu, ancak farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını ortaya koymaktadır.

Oral dokulardaki inflamasyon ve SOD arasındaki ilişki üzerine az sayıda çalışma vardır ve bunların sonuçları çelişkilidir (193, 192, 236, 98, 195, 11, 2, 120, 57, 96). Ellis ve arkadaşları derin periodontal ceplere komşu dişeti dokularında SOD aktivitesinde önemli bir azalma bulmuşlardır (192, 57). Marton ve ark. benzer SOD aktivitelerini periapikal granuloma ve sağlıklı dişetinde bulmuşlardır (193). Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska (236), ligatür ile indüklenen periodontitisli hayvan modellerinde, serum antioksidan enzim düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Baltacıoğlu ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları araştırmalarında ise KP'li bireylerin DOS ve serumlarındaki SOD konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (11). Çanakçı ve ark. (111) periodontal hastalıklı preekleptik gebelerin, DOS ve serum SOD aktivitelerinin belirgin derecede düştüğünü rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Kim ve ark. da tükürüğün SOD aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, şiddetli KP'li bireylerdeki SOD değerlerinin sağlıklı ve gingivitisli bireylerdekinden daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar, bu sonuca

dayanarak, tükürük SOD seviyesinin, şiddetli KP'deki oksidatif hasarın tespiti için bir markır olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (57).

Bu sonuçlara karşılık, SOD aktivitesinin periodontitiste ve inflamasyonda arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tulunoğlu ve arkadaşları geri dönüşümü olmayan pulpitisde SOD aktivitesinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermişler ve inflamasyonun ilerlemesi ile SOD aktivitesinin arttığını ileri sürmüşlerdir (194, 57). Akalın ve ark. KP'li hastalardan alınan inflame dişetinde, kontrol grubundan alınan sağlıklı dişetine göre daha yüksek SOD aktivitesi belirlemişlerdir. Aynı çalışmada DOS SOD aktivitesinin, periodontal olarak sağlıklı bireylerde KP'lilere göre daha yüksek olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu ve DOS SOD aktivitesinin periodontal hastalık durumundan önemli derecede etkilenmediği ileri sürülmüştür (195). Panjamurthy ve ark. (98) periodontitisli bireylerin plazma vitamin C, vitamin E ve GSH düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük, antioksidan enzim düzeylerinin ise yüksek olduğunu ve enzim seviyelerindeki bu artışın oksidatif strese karşı koruyucu bir yanıt olabileceğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum ve tükürükte genel olarak değişmeyen SOD aktivitesi, Akalın ve arkadaşlarının bulgularına benzerlik göstermektedir ve sistemik ve lokal SOD'un periodontitisten etkilenmediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda mekanik tedavi sonrası 3 aylık zaman içinde TAOK ve SOD'da meydana gelen değişiklik/değişmezlik, bu parametrelerin tedaviden nasıl etkilendiğini ve bu etkilenimin hastalığın patojenik mekanizmasındaki rolünü anlamamıza yardımcı olabilir.

Tedavi sonrası TAOK bulgularımızı gruplar arası incelediğimizde; 1. ay serum TAOK değerleri her üç grup arasında fark göstermemekle birlikte, periodontitis gruplarında başlangıca göre artmıştır ($p > 0.05$). 3. ay serum TAOK değerleri antibiyotik grubunda plasebo ve kontrol grubundan önemli derecede yüksek iken ($p < 0.05$), plasebo ve kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ayrıca, 1. ve 3. ay tükürük TAOK değerleri, antibiyotik grubunda plasebo grubuna göre, periodontitis gruplarında kontrollere göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir ($p > 0.05$). Bunun yanı sıra, 3. ayda antibiyotik tedavisi alan gruplarda tek başına mekanik tedavi alan gruba göre sistemik TAOK'taki artış daha belirgindir. Bulgularımız toplu olarak, mekanik tedavi ile kombine uygulanan antibiyotik tedavisinin 3. ayında, sistemik TAOK'un sadece mekanik tedaviye göre arttığını, lokal TAOK'ta herhangi bir önemli değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tedavi sonrası SOD bulgularımızı gruplar arası incelediğimizde; 1. ay serum SOD plasebo grubunda kontrollere göre yüksek ($p < 0.05$) ve her iki periodontitis grubunda

istatistiksel olarak önemli fark göstermez iken, 3. ay değerlerinde her üç grupta da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca, 1. ve 3. ay tükürük SOD değerleri her üç grup arasında fark göstermemektedir ($p > 0.05$). Her ne kadar istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark sadece 1. ay plasebo grubu ve kontroller arasında gözlenirse de, her iki zaman grubunda en yüksek serum ve tükürük SOD plasebo grubunda, en düşük SOD kontrollerde bulunmakta idi. Aynı zamanda, 3. aydaki SOD değerleri antibiyotik grubunda daha azalmıştı. Bulgularımız toplu olarak, serum ve tükürük SOD'un mekanik periodontal tedavi ve antimikrobiyal kombinasyonun ilave etkisinden anlamlı derecede etkilenmemekle birlikte, antibiyotik tedavisinin sistemik ve lokal SOD üzerinde tek başına mekanik tedaviye göre daha belirgin bir azalmaya sahip olduğunu düşündürmektedir. Özetle, mekanik tedaviye ilave antibiyotik tedavisi sonrası istatistiksel olmamakla birlikte, SOD enzim aktivitesinde azalma, tek başına mekanik tedaviye göre daha belirgindir.

TAOK bulgularımızın başlangıç değerleri ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlerini grup içi karşılaştırdığımızda, mekanik tedaviye ilave MET+AMO kombinasyonu uygulanan antibiyotik grubunda, başlangıç değerlerine göre 1. ayda serum ve tükürükte istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte artış, 3. ayda serumda artış ve tükürükte azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Antibiyotik grubundaki bu değerler başlangıca göre 1. ayda düzenli olarak artmaya/azalmaya başlamış ve 3. ayda artış/azalma devam ederek istatistiksel olarak önemli olmuştur. Bununla birlikte, istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte sadece mekanik tedavi uygulanan plasebo grubunda serum ve tükürükte TAOK düzeyi farklı bir seyir göstermiştir. Plasebo grubundaki serum ve tükürük TAOK 1. ayda başlangıca göre artarken, 3. ayda azalmıştır. Bulgularımız toplu olarak, ilave antibiyotik tedavisi sonucunda 3. ayda sistemik TAOK'un arttığını ve lokal TAOK'un azaldığını ($p < 0.05$), ancak sadece mekanik tedavide 3. ayda istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte sistemik ve lokal olarak azaldığını göstermektedir.

SOD bulgularımızın başlangıç değerleri ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlerini grup içi karşılaştırdığımızda, her iki grupta da istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte 3. ay serum ve tükürük SOD değerlerinin başlangıca göre azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte bu azalma ilave antimikrobiyal tedavide daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bulgularımız toplu olarak, mekanik tedaviye ilave antimikrobiyal tedavide ya da tek başına mekanik tedavide serum ve tükürük SOD değerlerinde tedavi öncesine göre azalma olduğunu ve bu azalmanın istatistiksel olarak önemli olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda aynı zamanda, klinik parametreler ve serum ve tükürük TAOK ve SOD arasındaki korelasyonlar tüm bireyler bir arada ve gruplar ayrı olarak değerlendirilmiş, klinik

parametreler ve oksidatif stres parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ve negatif yönde zayıf ya da orta derecede kuvvetli ilişkiler gözlenmiştir. Tüm bireyler bir arada değerlendirildiğinde, başlangıç klinik parametrelerinin tükürük TAOK ile serum ve tükürük SOD arasında pozitif yönde gösterdiği zayıf ilişkiler, periodontal hastalığın şiddetine bağlı olarak TAOK ve SOD aktivitesinde zayıf düzeyde bir artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte tedavi sonrası zaman içindeki değişim incelendiğinde, pozitif ilişki miktarının daha az olduğu gözlenmiştir. Başlangıç TAOK ve SOD değerlerinin kontrollere göre daha yüksek olması klinik parametreler ve oksidatif stres arasındaki bu ilişkiler nedeniyle olabilir.

Gruplar ayrı değerlendirildiğinde, antibiyotik grubunda tüm bireyler bir arada değerlendirilmesine göre daha güçlü pozitif ve negatif ilişkiler tespit edilmiştir ($p < 0.05$). CD ile serum TAOK arasındaki negatif yöndeki orta düzeyde kuvvetli ilişki, antibiyotik grubunun serum başlangıç değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte daha düşük olmasını açıklayabilir, yani periodontal hastalığın şiddeti arttıkça sistemik TAOK azalabilir. CD ile tükürük TAOK arasındaki pozitif ilişki ise tükürük TAOK'un periodontal hastalığa bağlı adaptif mekanizma ile arttığını düşündürmektedir. Plasebo grubunda ise sadece başlangıç değerlerinde KAD ile tükürük TAOK arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Bu durum yine antibiyotik grubundaki başlangıç değerlerinde olduğu gibi, periodontal hastalığın şiddeti arttıkça TAOK'un adaptif mekanizma ile artabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde sınırlı sayıda olmakla birlikte, mekanik tedavinin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur (232, 10, 237, 2, 96):

Tsai ve arkadaşları (232) oksidatif stresin önemli bir parametresi olarak kabul edilen lipid peroksidasyonunun periodontitisli bireylerde tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını rapor etmiştir.

Chapple ve ark. tarafından KP'de mekanik periodontal tedavinin DOS ve plazma TAOK düzeylerine etkileri incelendiğinde; başlangıç plazma TAOK seviyelerinde KP ile periodontal sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmazken, DOS seviyelerinin KP'li bireylerde önemli derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Başarılı periodontal tedaviyi takiben 3. ayda yapılan ölçümlerde, plazma TAOK seviyesinde belirgin bir değişim gözlenmezken, DOS TAOK'un artarak sağlıklı bireylerdeki değerlere yaklaştığı belirtilmiştir (10).

Guentsch ve ark. sigara ve/veya periodontitis gruplarında sağlıklı kontrollere göre TAOK düzeyinin azaldığını, GSHPx enzim aktivitesinin arttığını ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra GSHPx aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken, TAOK düzeylerinin değişmediğini rapor etmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sadece klinik periodontal parametrelerde düzelme yapmakla kalmayıp, aynı zamanda oksidatif stres parametrelerinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmaktadır (237).

Patel ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında, periodontal olarak sağlıklı ve gingivitisli bireyler ile cerrahi olmayan periodontal tedavi uyguladıkları periodontitis hastalarının tedavi öncesi ve sonrası DOS eGPx konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, en düşük eGPx konsantrasyonu sağlıklı bireylerde, en yüksek değerler periodontitisli hastalarda tespit edilmiş olup, tedavi sonrası değerlerin azalarak periodontal olarak sağlıklı kontrollere yaklaştığı görülmüştür (2).

Wei ve ark. 2010 yılındaki çalışmalarında KP'li bireylerin cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası serum, tükürük ve DOS MDA, TOD ve SOD değerlerini periodontal olarak sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlardır. Klinik sonuçlarda, periodontitisli bireylerde tedavi sonrası tüm klinik parametrelerde sağlıklı bireylere göre fark olmadığı gözlenmiştir. Serum ve tükürükteki MDA periodontal tedaviye bakılmaksızın iki grup arasında benzer iken, DOS MDA konsantrasyonu periodontitis grubunda tedavi öncesinde kontrollere göre daha yüksek, tedavi sonrası anlamlı bir fark göstermemektedir. Bununla birlikte, periodontitisli bireylerdeki tedavi öncesindeki serum, tükürük ve DOS SOD ve TOD konsantrasyonları kontrol grubundan önemli derecede yüksek iken, tedavi sonrasında azalarak kontrol grubuna yaklaşmıştır. Gruba ve tedaviye bakılmaksızın SOD konsantrasyonu DOS'da en yüksek, serum da ise en düşük bulunmuştur. Çalışmada korelasyonlar incelendiğinde, klinik parametreler, tükürük ve DOS MDA, TOD ve SOD düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonuçları periodontitis varlığında hem lokal hem sistemik olarak önemli derecede oksidatif stres oluştuğunu ve cerrahi olmayan tedavi sonrasında bu tablonun normale döndüğünü göstermektedir (96).

Çalışmamızın mekanik tedavinin tek başına ya da antibiyotik ile kombine uygulandığında oksidatif stres markırlarındaki değişiklik/değişmezlikleri gösteren bulguları, sistemik TAOK'un antibiyotik grubunda tedavinin 3. ayında arttığını, lokal TAOK'un başlangıca göre azaldığını göstermektedir ($p < 0.05$). Bununla birlikte, sadece mekanik

tedavinin uygulandığı plasebo grubunda ise başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak önemli bir değişiklik olmamıştır. Aynı zamanda klinik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak önemli pozitif ya da negatif yönde kuvvetli ilişkiler gözlenmiştir. Mekanik tedavi bulgularımız, daha önce mekanik tedavi sonrası TAOK'un azaldığını yada değişmediğini gösteren çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (237, 96).

Literatürde antimikrobiyal tedavilerin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisini inceleyen, sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Antimikrobiyal ilaçların farklı bakterilerde ROT üretebildiği ileri sürülmüştür (238, 239, 240). Ayrıca, bazı antibiyotiklerin oksidatif stresi başlatarak, ROT'u bakterilerin öldürülmesinde kullandığı rapor edilmiştir (240). Düşük antibiyotik konsantrasyonları antioksidan sistemleri harekete geçirir ve bu durum bakterilerin direncinin artması ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda, antioksidan potansiyeldeki artış, ROT üretimi yoluyla bakterileri etkileyen antibiyotiklere karşı dirençli olan yeni bakteri türlerinin oluşumuna neden olabilir (239, 240). Özetle; antibiyotiklerin antimikrobiyal etkisinin yanı sıra, ROT üretimini arttırıcı özelliği bulunmakta, böylelikle antibiyotikler mikroorganizmaları öldürücü etki gösterebilmektedir.

Güncel çalışmalar, farklı antibiyotiklerin farklı bakteriyel türlerde süperoksit radikali artışına neden olabileceğini göstermektedir. Siprofloksasin, seftazidim, piperasilin ve kloramfenikolün bakterilerdeki oksidatif stresi uyarması, henüz netliğe kavuşmamış antibakteriyel etkilerin açıklanmasında üzerinde düşünülmesi gereken bir konu olarak kabul edilmektedir (238, 239, 240). Oksidatif mekanizmanın değişimi ve süperoksidin artması çeşitli antibiyotiklerin etki mekanizmasını etkileyebilmektedir. Ancak oksidatif stres ve antibiyotiklerin etki mekanizmaları arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mekanik tedavi ve MET+AMO 'nun kombine kullanıldığı antibiyotik grubundaki, antibiyotikler ile ilgili oksidatif stres bulguları bu çalışmada ilk defa elde edilmiştir. MET+AMO grubunun sadece mekanik tedaviye göre klinik inflamatuvar markırlar (Gİ ve Kİ) üzerindeki üstünlüğü ve inflamasyon ve ROT arasındaki pozitif ilişki göz önüne alındığında; 3. ay sonunda TAOK'un başlangıca göre sistemik olarak artması antibiyotik kombinasyonunun sistemik etkisi nedeniyle olabilir. Bununla birlikte; lokal TAOK'taki azalmanın, yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi, bazı antimikrobiyallerin ROT üretme yetenekleri ve buna bağlı TAOK'daki azalma ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Reaktif oksijen türlerinin çeşitli hastalıklar/durumlarda artması ve antioksidan kapasitenin azalması sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin periodontitisin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların patojenik mekanizmasında önemli rol oynadığı düşüncesi, son yıllarda güçlenerek kabul gören bir kavramdır. Periodontal hastalıkların mekanik, kimyasal ya da rejeneratif tedavisinde oksidatif stres parametrelerinde ne tür değişikliklerin meydana geldiğinin saptanması, klinik başarısı üst düzeyde farklı tedavi yaklaşımlarını gündeme getirecektir. Antibiyotiklerin mekanik tedavi ile kombine uygulanımının, farklı periodontal hastalıkların tedavisinde ideal bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte periodontolojide çeşitli antimikrobiyallerin oksidatif stres parametrelerinde ne tür etki gösterdiği ve buna bağlı gözlenen klinik bulgular konusunda literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim sınırlı bulgularımıza göre; mekanik tedaviye ilave MET+AMO kombinasyonu sadece mekanik tedaviye göre, sistemik antioksidan kapasite ve klinik inflamatuvar markırlarda belirgin bir düzelmeye neden olmaktadır. Bununla birlikte, periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyallerin oksidatif stres üzerindeki etkisinin daha net anlaşılması için, mikrobiyolojik ve immünolojik bakış açısının da bulunduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde;

1. Bütün klinik periodontal parametreler başlangıç, 1. ve 3. ayda, KP'li hastalarda [(Antibiyotik Grubu), (Plasebo Grubu)], periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur.
2. CD ve KAD değerlerinde, 1. ve 3. ayda Antibiyotik ve Plasebo Grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.
3. Gİ ve Kİ değerleri 1. ve 3. ayda Antibiyotik Grubunda Plasebo Grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur.
4. Pİ değeri 3. ayda Antibiyotik Grubunda Plasebo Grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulunmuştur..
5. Antibiyotik ve Plasebo gruplarındaki tüm klinik periodontal parametrelerin 1. ve 3. ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azalırken, her iki grubun 1. ve 3. ay değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.
6. Serum TAOK başlangıç ve 1. ay değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.
7. Serum TAOK 3. ay değerleri, Antibiyotik Grubunda Plasebo Grubu ve Kontrol Grubundan önemli derecede yüksek iken, Plasebo Grubu ve Kontrol Grubu arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

8. Tükürük TAOK Antibiyotik Grubu başlangıç değeri, kontrollerinkine göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.

9. Tükürük TAOK 1. ay ve 3. ay değerlerinde periodontitis grupları ile kontroller arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

10. Serum TAOK Antibiyotik Grubunda 3. ayda istatistiksel olarak önemli derecede artarken, tükürük TAOK Antibiyotik Grubunda 3. Ayda istatistiksel olarak önemli derecede azalmış, serum ve tükürük TAOK 1. ay değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

11. Serum ve tükürük TAOK değerlerinde, Plasebo Grubunda 1. ve 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

12. Serum SOD değerleri, Plasebo Grubunda 1.ayda kontrollere göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Bunun dışında, serum SOD değerlerinde diğer zamanlarda gruplararası fark bulunmamıştır.

13. Tükürük SOD değerlerinde tüm zamanlarda her üç grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

14. Serum ve tükürük SOD değerlerinde her iki periodontitis grubunda da, başlangıç değerleri ile 1. ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; KP' nin tedavisinde, TAKYD'nin tek başına ya da MET+AMO ile kombine kullanımı klinik periodontal parametrelerde belirgin düzelme sağlamaktadır. Aynı zamanda, çalışmamızın sınırlı bulgularına göre MET+AMO'nun TAKYD'ye ilave kullanımı sadece TAKYD'ye göre, periodontal dokulardaki inflamasyonda azalmaya ve sistemik TAOK'ta artışa neden olmaktadır. Artan sistemik TAOK'un oksidatif stres mekanizması üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alındığında, MET+AMO tedavisinin sadece mekanik tedaviye göre daha üst düzey başarı gösterdiği düşünülebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR (2010). Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol* 2000 53: 55-69.
2. Patel SP, Pradeep AR, Chowdhry S (2009). Crevicular fluid levels of plasma glutathione peroxidase (eGPx) in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol* 54(6): 543-548.
3. Chapple ILC, Matthews JB (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 43: 160-232.
4. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N (2010). Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis. *J Dent Res* 89(11): 1241-1246.
5. Chapple ILC (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 24: 287-296.
6. Halliwell B (2000). Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? *Oral Dis.* 2000 6(3): 136-7.
7. Waddington RJ, Moseley R, Embery G (2000). Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 6(3): 138-151.
8. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160(1): 1-40.
9. Maxwell SR (1995). Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 49(3): 345-61.

10. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB (2007). Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect. *J Clin Periodontol* 34: 103-110.
11. Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E (2006). Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 33: 385-392.
12. Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 34: 558-565.
13. Sies H (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82(2):291-5.
14. Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I (2004). Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol 2000* 36: 98-120.
15. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A (2012). Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. [Epub ahead of print]
16. Baltacioglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P (2011). Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* 77: b97.
17. Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA (2001). Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 28(4): 296-305.
18. Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M (2002). Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 29(4): 342-50.
19. Moeintaghavi A, Talebi-ardakani MR, Haerian-ardakani A, Zandi H, Taghipour S, Fallahzadeh H, Pakzad A, Fahami N (2007). Adjunctive effects of systemic

amoxicillin and metronidazole with scaling and root planing: a randomized, placebo controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 8(5): 51-9.

20. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Faveri M, Feres M (2008). Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 35(10): 885-96.
21. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A (2009). Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. *J Periodontol* 80(3): 364-71.
22. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A (2010). Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol* 81(1): 15-23.
23. Silva MP, Feres M, Siroto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, Figueiredo LC (2011). Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 38(9): 828-37.
24. Tatakis DN, Kumar PS (2005). Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am* 49: 491-516.
25. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Chronic periodontitis. Carranza's *Clinical Periodontology* 10.edition (Ed: Carranza FA). China, 494-499.
26. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD (2007). Periodontal Disease at the Biofilm-Gingival Interface. *J Periodontol* 78: 1911-1925.
27. Kornman KS (2008). Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *J Periodontol* 79: 1560-1568.
28. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A (2011). Salivary and Plasma Levels of Toll-Like Receptor 2 and Toll-Like Receptor 4 in Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 82: 878-884.
29. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD (2008). Rethinking Periodontal Inflammation. *J Periodontol* 79: 1577-1584.

30. Benoist HM, Seck-Diallo A, Diouf A, Yabbre S, Sembene M, Diallo PD (2011). Profile of Chronic and Aggressive Periodontitis Among Senegalese. *J Periodontal Implant Sci* 41(6): 279-284.
31. Armitage GC (2002). Classifying periodontal diseases-a long standing dilemma. *Periodontol* 2000 30: 9-23.
32. Armitage GC (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4: 1-6.
33. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A (2012). Interleukin-33 Levels in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, or Plasma Do Not Differentiate Chronic Periodontitis. *J Periodontol.*, 83: 362-368.
34. Han B, Emingil G, Özdemir G, Tervahartiala T, Vural C, Atilla G, Baylas H, Sorsa T (2012). Azithromycin as an adjunctive treatment of generalized severe chronic periodontitis; clinical, microbiological and biochemical parameters. *J Periodontol*. [Epub ahead of print]
35. Highfield J (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J* 54: 11-26.
36. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemming T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R, Seymour G, Somerman M (1999). Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Annals of Periodontology* 4(1): 38-38.
37. Caton J, Ryan ME (2011). Clinical Studies on the Management of Periodontal Diseases Utilizing Subantimicrobial Dose Doxycycline (SDD). *Pharmacol Res* 63(2): 114-120.
38. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 54: 2-10.
39. Buduneli N, Larsson L, Biyikoglu B, Renaud DE, Bagaitkar J, Scott DA (2011). Fatty acid profiles in smokers with chronic periodontitis. *J Dent Res* 90(1): 47-52.
40. Pussinen PJ, Paju S, Mantyla P, Sorsa T (2007). Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem* 14: 2402-2412.

41. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Noronha S, Mota P, Bascones- Ilundain C, Campo-Trapero J (2009). Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14(12): 680-685.
42. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile WV (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 1098: 230-251.
43. Dumitrescu, Alexandrina L. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Disease 1st edition. 2010; Berlin: eStudio Calamar
Media:<http://www.springer.com/medicine/dentistry/book/978-3-642-03009-3>
44. Ebersole JL (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol* 2000 31: 135-166.
45. Kinane DF, Attström R (2005). European Workshop in Periodontology group B.: Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol* 32(6): 130-131.
46. Kinane DF, Lappin DF (2002). Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol* 7: 62-71.
47. Lamster IB, Karabin SD (1992). Periodontal disease activity. *Curr Opin Dent* 2: 39-52.
48. Reddy MS, Geurs NC, Jeffcoat RL, Proskin H, Jeffcoat MK (2000). Periodontal disease progression. *J Periodontol* 71(10): 1583-1590.
49. Gilthorpe MS, Zamzuri AT, Griffiths GS, Maddick IH, Eaton KA, Jahnsen NW (2003). Unification of the "burst" and "linear" theories of periodontal disease progression: a multilevel manifestation of the same phenomenon. *J Dent Res* 82(3): 200-5.
50. Greenstein G, Caton J (1990). Periodontal disease activity: a critical assessment. *J Periodontol* 61(9): 543-52.
51. Ralls SA, Cohen ME (1986). Problems in identifying "bursts" of periodontal attachment loss. *J Periodontol* 57(12): 746-52.

52. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ (2002). Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med* 32: 268-277.
53. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K, Zilmer M (2007). Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clin Oral Implants Res* 18(1): 27-33.
54. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* 29: 189–194.
55. Mashayekhi F, Aghahoseini F, Rezaie A, Zamani MJ, Khorasani R, Abdollahi M (2005). Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 6: 46-53.
56. Khalili J, Biloklytska HF (2008). Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis* 14(8): 754-760.
57. Kim SC, Kim OS, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ (2010). Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontol* 81(4): 164-71.
58. Mirrieles J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS (2010). Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 37(12): 1068-74.
59. Adkins JN, Varum SM, Auberry KJ, Moore RJ, Angell NH, Smith RD, Springer DL, Pounds JG (2002). Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 1(12): 947-55.
60. Chapple ILC (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 49: 247-255.
61. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H (1999). Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 10: 458-476.

62. Valko M, Morris H, Cronin MT (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 12(10): 1161-1208.
63. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39(1):44-84.
64. Akkuş İ (1995) Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
65. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R (2003). Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Invest* 7: 103-107.
66. Kılınç K, Kılınç A (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 33(2): 110-118.
67. Zimmerman BJ, Granger DN (1994). Mechanisms of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 307(4): 284-92.
68. Halliwell B (2006). Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends Biochem. Sci* 31: 509-515.
69. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M (2000). A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBPDNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J. Mol. Biol* 304: 55-68.
70. Halliwell B (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev* 70(5): 257-65.
71. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M (2010). Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 345(1-2): 91-104.
72. Gutteridge JM (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 41(12 Pt 2): 1819-28.
73. Miyasaki KT (1991). The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol* 62(12): 761-74.

74. Halliwell B (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91: 14-22.
75. Aikens J, Dix T A (1991). Perhydroxyl radical (HOO•) Initiated lipid-peroxidation-The role of fatty-acid hydroperoxides. *J Biol Chem* 266: 15091-15098.
76. Sun W, Wu J, Lin L, Huang Y, Chen Q, Ji Y (2010). *Porphyromonas gingivalis* stimulates the release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthases and inhibiting endothelial nitric oxide synthases. *J Periodontal Res* 45(3): 381-388.
77. Herrera BS, Martins-Porto R, Campi P, Holzhausen M, Teixeira SA, Mendes GD, Costa SK, Gyurko R, Van Dyke TE, Spolidório LC, Muscará MN (2011). Local and cardiorenal effects of periodontitis in nitric oxide-deficient hypertensive rats. *Arch Oral Biol* 56(1): 41-47.
78. Klatt P, Lamas S (2000). Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem* 267(16): 4928-44.
79. Pendyala G, Thomas B, Kumari S (2008). The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 12(3): 79-83.
80. Coşkun MÜ (2008). Şizofreni etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
81. Toklu E (2001). Erişkin periodontitisli bireylerde dişeti ve dişeti oluşu sıvısı süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyleri ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç etkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Hacettepe Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
82. Halliwell B (2009). The wanderings of a free radical. *Free Radic Biol Med* 46(5): 531-542.
83. Akkoç H (2008). Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi* 35(3): 211-215.

84. Çiçek E (2005). Nükleer Tıp uygulamalarının hastalardaki serbest radikaller üzerine etkileri. Doktora tezi, Fizik Anabilim Dalı, Isparta.
85. Hamurcu Z, Sarıtaş N, Demirtaş H (2010). Yoğun sportif egzersiz ile indüklenen nükleer protein içeriğinin akım sitometrisi ile ölçümü. Erciyes Tıp Dergisi 32(3): 155-160.
86. İlkılıç C, Behçet R (2006). Hava kirliliğinin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkisi. Anadolu Bölge Araştırması.
87. Atagün ÖS (2011) Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının, serum ve tükürük total antioksidan kapasite, total oksidatif durum ve lipid peroksidasyon düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
88. Canakci CF, Tatar A, Canakci V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R (2006). New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. J Periodontol 77(11): 1894-1900.
89. Hoffman DL, Brookes PS (2009). Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions. J Biol Chem 284(24): 16236-45.
90. Lim KS, Jeyaseelan K, Whiteman M, Jenner A, Halliwell B (2005). Oxidative damage in mitochondrial DNA is not extensive. Ann N Y Acad Sci 1042: 210-20.
91. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA (2005). Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. Chem Biol Interact 152(2-3): 107-17.
92. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K (2002). New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. J Periodontol 73: 551-554.
93. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT (2003) Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. Clin Chim Acta 334: 87-94.

94. Canakci CF, Canakci V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Cicek Y, Oztas S (2009). 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* 57(3): 205-211.
95. Little RE, Gladen BC (1999). Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 13(5): 347-52.
96. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G (2010). 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* 55: 70-78.
97. Saintot M, Astre C, Pujol H, Gerber M (1996). Tumor progression and oxidant-antioxidant status. *Carcinogenesis* 17(6): 1267-71.
98. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR (2005). Lipid peroxidation and anti-oxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett* 10: 255-264.
99. Thomas MJ (2000). The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 16(7-8): 716-8.
100. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nava I, Fiorelli G, Cappellini MD (2002). Oxidative status and malondialdehyde in beta-thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest* 32(1): 55-60.
101. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A (2006). Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J Cell Mol Med* 10: 389-406.
102. Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, Colombo R, Rossi R, Milzani A (2005). Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 24(1): 55-99.
103. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM (2009). Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med* 46: 914-921.

- 104.** Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V (2009). Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent* 3(2): 100-106.
- 105.** Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY (2010). Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol* 16(48): 6035-43.
- 106.** Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J, Aruoma OI (1995). The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 33(7): 601-17.
- 107.** Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 31: 515-521.
- 108.** Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H (2007). Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp* 55: 417-425.
- 109.** Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM (2010). Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 81(11): 1547-1554.
- 110.** Sculley DV, Langley-Evans SC (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 61(1): 137-43.
- 111.** Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H (2007). Total Antioxidant Capacity and Antioxidant Enzymes in Serum, Saliva, and Gingival Crevicular Fluid of Preeclamptic Women With and Without Periodontal Disease. *J Periodontol* 78: 1602-1611.
- 112.** Halliwell B (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91: 14-22.
- 113.** Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med* 14(4): 840-60.

114. Rahman K (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2: 219-36.
115. Halliwell B (1990). How to characterise biological antioxidants. *Free Radic Res Commun* 9: 1-31.
116. Skaleric U, Manthey CM, Mergenhagen SE, Gaspirc B, Wahl SM (2000). Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 108(2): 130-5.
117. Bödör C, Matolcsy A, Bernath M (2007). Elevated expression of Cu, Zn-SOD and Mn-SOD mRNA in inflamed dental pulp tissue. *Int Endod J* 40(2): 128-32.
118. Halliwell B, Gutteridge JMC (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 280: 1-8.
119. McCord JM (1993). Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 26(5): 351-7.
120. Agnihotri R, Pandurang P, Kamath SU, Goyal R, Ballal S, Shanbhogue AY, Kamath U, Bhat GS, Bhat KM (2009). Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol* 80: 657-662.
121. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R (1999). Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol* 37(9-10): 949-62.
122. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 32(8): 595-603.
123. Szaleczky E, Prechl J, Feher J, Somogyi A (1999). Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus- a rational approach. *Postgrad Med J* 75(879): 13-7.
124. Fridovich I (1997). Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 272(30): 18515-7.

125. Papaccio G, Frascatore S, Pisanti FA, Latronico MV, Linn T (1995). Superoxide dismutase in the nonobese diabetic (NOD) mouse: a dynamic time-course study. *Life Sci* 56(25): 2223-8.
126. Corti A, Casini AF, Pompella A (2010). Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch Biochem Biophys* 500(2): 107-15.
127. Bergendi L, Benes L, Durackova Z, Ferencik M (1999). Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 65(18-19): 1865-74.
128. Svardal AM, Mansoor MA, Ueland PM (1990). Determination of reduced, oxidized, and protein-bound glutathione in human plasma with precolumn derivatization with monobromobimane and liquid chromatography. *Anal Biochem* 184(2): 338-46.
129. Griffiths HR, Lunec J (2001). Ascorbic acid in the 21st century - more than a simple antioxidant. *Environ Toxicol Pharmacol* 10(4): 173-82.
130. Faruque MO, Khan MR, Rahman MM, Ahmed F (1995). Relationship between smoking and antioxidant nutrient status. *Br J Nutr* 73(4): 625-32.
131. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD (2004). The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 58(2): 100-10.
132. Tsubono Y, Tsugane S, Gey KF (1996). Differential effects of cigarette smoking and alcohol consumption on the plasma levels of carotenoids in middle-aged Japanese men. *Jpn J Cancer Res* 87(6): 563-9.
133. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R (1996). Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334(18): 1145-9.
134. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334(18): 1150-5.

- 135.** Xia L, Björnstedt M, Nordman T, Eriksson LC, Olsson JM (2001). Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase. An antioxidant regenerating pathway. *Eur J Biochem* 268(5): 1486-90.
- 136.** So A, Thorens B (2010). Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 120(6): 1791-1799.
- 137.** Pietta PG (2000). Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 63(7): 1035-42.
- 138.** Flora SJ (2009). Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev* 2(4): 191-206.
- 139.** Gutteridge JM (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact* 91(2-3): 133-40.
- 140.** Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E (2000). Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 7(6): 444-58.
- 141.** Jindal M, Garg GR, Mediratta PK, Fahim M (2011). Protective role of melatonin in myocardial oxidative damage induced by mercury in murine model. *Hum Exp Toxicol* 30(10): 1489-500.
- 142.** Reiter RJ (1998). Melatonin, active oxygen species and neurological damage. *Drug News Perspect* 11(5): 291-296.
- 143.** Mathes AM (2010). Hepatoprotective actions of melatonin: possible mediation by melatonin receptors. *World J Gastroenterol* 16(48): 6087-97.
- 144.** Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 582(13): 1783-7.
- 145.** Melamed-Frank M, Lache O, Enav BI, Szafrank T, Levy NS, Ricklis RM, Levy AP (2001). Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood* 98(13): 3693-8.
- 146.** Levonen AL, Landar A, Ramachandran A, Ceaser EK, Dickinson DA, Zanoni G, Morrow JD, Darley-Usmar VM (2004). Cellular mechanisms of redox cell

signalling: role of cysteine modification in controlling antioxidant defences in response to electrophilic lipid oxidation products. *Biochem J* 378(2): 373-82.

147. Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Gaudino C, Palazzo P, Tibuzzi F, Lupoi D, Cortesi M, Rossini PM, Vernieri F (2009). Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. *Stroke* 40(4): 1282-8.
148. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK (2000). Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 28(12): 1735-44.
149. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G (2000). The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem Pharmacol* 60(12): 1735-41.
150. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P (2009). Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta* 1790(7): 589-99.
151. Yoon JH, Lee MS, Kang JH (2010). Reaction of ferritin with hydrogen peroxide induces lipid peroxidation. *BMB Rep* 43(3): 219-24.
152. Aruoma OI, Halliwell B (1987). Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem J* 241(1): 273-8.
153. Ghio AJ, Carter JD, Samet JM, Reed W, Quay J, Dailey LA, Richards JH, Devlin RB (1998). Metal-dependent expression of ferritin and lactoferrin by respiratory epithelial cells. *Am J Physiol* 274(5-1): L728-36.
154. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 91(3C): 2S-13S.
155. Halliwell B (1989). Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol* 70(6): 737-57.
156. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T (2007). The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr* 137(3): 657-64.

157. Niki E (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 49(4): 503-15.
158. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 29(11): 1106-14.
159. Rose LF, Genco RJ, Cohen DW, Mealey BL. *Periodontal Medicine*. 2000; Hamilton: B.C. Decker Inc
Media:<http://www.amazon.com/Periodontal-Medicine-CD-Rom-Loise-Rose/dp/1550091204>
160. Ciancio SG, Bourgault PC. *Clinical Pharmacology for Dental Professionals*. 1989; Chicago: Year Book Medical Publisher ISBN: 0884165868.
Media:http://isbndb.com/d/book/clinical_pharmacology_for_dental_professionals_a01.html
161. Dumitrescu, Alexandrina L. *Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy*. 2011; Berlin: eStudio Calamar
Media: <http://www.springer.com/medicine/dentistry/book/978-3-642-13210-0>
162. van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J (1996). Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 10: 45-78.
163. Slots J, Jorgensen MG (2002). Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol* 2000 28: 298-312.
164. Pradeep AR, Kathariya R (2011). Clarithromycin, as an adjunct to non surgical periodontal therapy for chronic periodontitis: a double blinded, placebo controlled, randomized clinical trial. *Arch Oral Biol* 56(10): 1112-9.
165. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC (2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 8(1): 115-81.
166. Pradeep AR, Kalra N, Naik SB (2012). "Systemic Ornidazole as an Adjunct to Non Surgical Periodontal Therapy in the Treatment of Chronic Periodontitis- a

Randomized, Double Blinded Placebo Controlled Clinical Trial" J Periodontol. [Epub ahead of print]

167. Walker C, Karpinia K (2002). Rationale for use of antibiotics in periodontics. J Periodontol 73(10): 1188-96.
168. Horz HP, Conrads G (2007). Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis. Expert Rev Anti Infect Ther 5(4): 703-15.
169. Poulet PP, Duffaut D, Lodter JP (1999). Metronidazole susceptibility testing of anaerobic bacteria associated with periodontal disease. J Clin Periodontol 26(4): 261-3.
170. Yu L, Liu H, E L, Wu X, Wang D (2009). Uptake of metronidazole by human gingival fibroblasts. J Periodontol 80(6): 993-8.
171. Pähkla ER, Koppel T, Saag M, Pähkla R (2005). Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. J Clin Periodontol 32(2): 163-6.
172. Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J (1998). The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. J Clin Periodontol 25(5): 354-62.
173. Katzung B, Masters S, Trevor A Basic and Clinical Pharmacology 12/E. 2012, Los Altos, Calif: McGraw-Hill Medical
Media:<http://www.abebooks.com/9780071764018/Basic-Clinical-Pharmacology-12E-Katzung-0071764011/plp>
174. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Socransky SS (2001). Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. J Clin Periodontol 28(7): 597-609.
175. Preus HR, Lassen J, Aass AM, Christersson LA (1993). Prevention of transmission of resistant bacteria between periodontal sites during subgingival application of antibiotics. J Clin Periodontol 20(4): 299-303.

176. Baltacıoğlu E, Akalın A (2006). Tetrasiklinler ve anti-kollagenaz özellikleri, periodontal tedavide kullanımlarına yeni bir yaklaşım. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 30(1): 97-107.
177. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, Giuca MR, Campa M, Del Tacca M, Senesi S (1999). Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. J Periodontol 70(9): 960-6.
178. Gomi K, Yashima A, Iino F, Kanazashi M, Nagano T, Shibukawa N, Ohshima T, Maeda N, Arai T (2007). Drug concentration in inflamed periodontal tissues after systemically administered azithromycin. J Periodontol 78(5): 918-23.
179. Bain CA, Beagrie GS, Bourgojn J, Delorme F, Holthuis A, Landry RG, Roy S, Schuller P, Singer D, Turnbull R (1994). The effects of spiramycin and/or scaling on advanced periodontitis in humans. J Can Dent Assoc 60(3): 209, 212-7.
180. Al-Joburi W, Quee TC, Lautar C, Iugovaz I, Bourgojn J, Delorme F, Chan EC (1989). Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. J Periodontol 60(10): 533- 9.
181. Canakçi CF, Çiçek Y, Canakçi V (2005). Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. Biochemistry (Mosc) 70(6): 619-28.
182. Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple IL (2010). Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. J Clin Periodontol 37(1): 17-23.
183. Nussbaum G, Shapira L (2011). How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? J Clin Periodontol 38(11): 49-59.
184. Dennison DK, Van Dyke TE (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000 14: 54-78.
185. Moseley R, Waddington RJ, Embery G (1997). Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. Biochim Biophys Acta 1362(2-3): 221-31.

- 186.** Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple ILC (2007). Neutrophil Hyper-responsiveness in Periodontitis. *J Dent Res* 86(8): 718-722.
- 187.** Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Cooper PR, Chapple ILC (2007). Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol* 147: 255-264.
- 188.** Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR (1990). Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 85(3): 632-9.
- 189.** Steinbeck MJ, Appel WH Jr, Verhoeven AJ, Karnovsky MJ (1994). NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *J Cell Biol* 126(3): 765-72.
- 190.** Sculley DV, Langley-Evans SC (2003). Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 105: 167-172.
- 191.** Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA (1994). Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res* 21(6): 417-25.
- 192.** Ellis SD, Tucci MA, Serio FG, Johnson RB (1998). Factors for progression of periodontal diseases. *J Oral Pathol Med* 27(3): 101-5.
- 193.** Marton IJ, Balla G, Hegedus C, Redi P, Szilagyi Z, Karmazsin L, Kiss C (1993). The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 8(4): 254-257.
- 194.** Tulunoglu O, Alacam A, Bastug M, Yavuzer S (1998). Superoxide dismutase activity in healthy and inflamed pulp tissues of permanent teeth in children. *J Clin Pediatr Dent* 22(4): 341-5.
- 195.** Akalin FA, Toklu E, Renda N (2005). Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol* 32(3): 238-43.

- 196.** Ehmke B, Moter A, Beikler T, Milian E, Flemmig TF (2005). Adjunctive antimicrobial therapy of periodontitis: long-term effects on disease progression and oral colonization. *J Periodontol* 76(5): 749-59.
- 197.** Socransky SS, Haffajee AD (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 28:12-55.
- 198.** Walter C, Weiger R (2006). Antibiotics as the only therapy of untreated chronic periodontitis: a critical commentary. *J Clin Periodontol* 33(12): 938-9.
- 199.** Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS (2006). The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol 2000* 42: 219-58.
- 200.** Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D (2000). The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*. 2000 27(8): 578-89.
- 201.** Swierkot K, Nonnenmacher CI, Mutters R, Flores-de-Jacoby L, Mengel R (2009). One-stage full-mouth disinfection versus quadrant and full-mouth root planing. *J Clin Periodontol* 36(3): 240-9.
- 202.** Jervøe-Storm PM, AlAhdab H, Semaan E, Fimmers R, Jepsen S (2007). Microbiological outcomes of quadrant versus full-mouth root planing as monitored by real-time PCR. *J Clin Periodontol* 34(2): 156-63.
- 203.** Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV (2008). Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004622.
- 204.** Teughels W, Dekeyser C, Van Essche M, Quirynen M (2009). One-stage, full-mouth disinfection: fiction or reality? *Periodontol 2000* 50: 39-51.
- 205.** Slots J, Ting M (2002). Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000* 28: 106-76.
- 206.** Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, Bovi Ambrosano GM, Sallum EA, Nociti FH, Gonçalves RB, Casati MZ (2009). Full-mouth ultrasonic debridement

associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 80(8): 1254-64.

207. López NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD (2006). Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 33(9): 648-60.
208. Løe H, Silness J (1963). Periodontal diseases in pregnancy. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 21: 533-551.
209. Ainamo J, Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25: 229-235.
210. Løe H (1967). The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *J Clin Periodontol* 38: 61-70.
211. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Plaque control for the periodontal patient. *Carranza's Clinical Periodontology* 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 728-749.
212. Sun Y, Oberley LW, Li Y (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 34(3): 497-500.
213. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Phase I periodontal therapy. *Carranza's Clinical Periodontology* 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 722-728.
214. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR (2006). Phase II periodontal therapy. *Carranza's Clinical Periodontology* 10. edition. (Ed: Carranza FA). China, 881-887.
215. Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M (2008). A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 35(8): 8-21.
216. Yashima A, Gomi K, Maeda N, Arai T (2009). One-stage full-mouth versus partial-mouth scaling and root planing during the effective half-life of systemically administered azithromycin. *J Periodontol* 80(9): 1406-13.

217. Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ (2008). Periodontal debridement as a therapeutic approach for severe chronic periodontitis: a clinical, microbiological and immunological study. *J Clin Periodontol* 35(9): 789-798.
218. Zanatta GM, Bittencourt S, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ (2006). Periodontal debridement with povidone-iodine in periodontal treatment: short-term clinical and biochemical observations. *J Periodontol* 77(3): 498-505.
219. Koshy G, Kawashima Y, Kiji M, Nitta H, Umeda M, Nagasawa T, Ishikawa I (2005). Effects of single-visit full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant-wise ultrasonic debridement. *J Clin Periodontol* 32(7): 734-43.
220. Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E (2005). Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 32(8): 851-9.
221. Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 35(8): 45-66.
222. Slots J (2002). The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. *Periodontol* 2000 28:9-11.
223. Flemmig TF, Milián E, Karch H, Klaiber B (1998). Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicillin in patients harboring *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and/or *Porphyromonas gingivalis*. *J Clin Periodontol* 25(5): 380-387.
224. Flemmig TF, Milián E, Kopp C, Karch H, Klaiber B (1998). Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol* 25(1): 1-10.
225. Casarin RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ (2012). The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol* 83(8): 988-998.

226. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M (2010). Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 37(4): 353-365.
227. Yek EC, Cintan S, Topcuoglu N, Kulekci G, Issever H, Kantarci A (2010). Efficacy of amoxicillin and metronidazole combination for the management of generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 81(7): 964-974.
228. Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L, Suvan J, Moles DR, Laurell L, Tonetti MS (2005). Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 32(10):1096- 1107.
229. Xajigeorgiou C, Sakellari D, Slini T, Baka A, Konstantinidis A (2006). Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 33(4): 254-264.
230. Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G (2012). Full-mouth disinfection and systemic antimicrobial therapy in generalized aggressive periodontitis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol* 39(3): 284-294.
231. Edgar WM (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 172: 305–312.
232. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC (2005). Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 40: 378-384.
233. Pavlica Z, Petelin M, Nemec A, Erzen D, Skaleric U (2004). Measurement of total antioxidant capacity in gingival crevicular fluid and serum in dogs with periodontal disease. *Am J Vet Res* 65: 1584-1588.
234. Esen C, Alkan BA, Kırnap M, Akgül O, Işıkoğlu S, Erel O (2012). The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. *J Periodontol* 83(6): 773-779.

- 235.** Buduneli N, Kardesler L, Isik H, Willis CS, Hawkins SI, Kinane DF, Scott DA (2006). Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol* 33: 159-164.
- 236.** Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska ME (2000). Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit* 6: 875-881.
- 237.** Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW (2008). Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Invest* 12(4): 345-352.
- 238.** Albesa I, Becerra MC, Battán PC, Páez PL (2004). Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem Biophys Res Commun* 317(2): 605-609.
- 239.** Koutsolioutsou A, Peña-Llopis S, Demple B (2005). Constitutive *soxR* mutations contribute to multiple-antibiotic resistance in clinical *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 49(7): 2746-2752.
- 240.** dos Santos SG, Diniz CG, da Silva VL, Souza NC, de Lima FL, Bomfim MR, de Carvalho MA, Farias LM (2007). The influence of molecular oxygen exposure on the biology of *Prevotella intermedia*, with emphasis on its antibiotic susceptibility. *J Appl Microbiol* 103(4): 882-891.

10. EKLER

EK 1. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

1. Siz “*Kronik periodontitisli bireylerde metranidazol+amoksisilin tedavisinin serum ve tükürük Total Antioksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine etkisinin incelenmesi.*” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

2. Bana, Dt Pınar YUVA tarafından:

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir?

Kronik periodontitis, dişlerin çevresindeki dokuların yıkımına ve sonuçta diş kayıplarına neden olabilen inflamatuvar bir dişeti hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde ana tedavi diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi olarak bilinen mekanik tedavi olmakla birlikte, son yıllarda bazı antibiyotiklerin özellikle amoksisilin ve metronidazol kombinasyonunun yardımcı tedavi olarak başarılı sonuçlar verdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Biz çalışmamızda yardımcı antibiyotik tedavisinin, iyileşmenin klinik sonuçlarını ve bu hastalıkta etkili olduğu düşünülen bazı kan değerlerini (Total antioksidan kapasitesi ve Süperoksit Dismutaz enzim aktivite düzeyleri) nasıl etkilediğini araştıracağız.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

EK 1. (Devam) Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?

Alternatif tedavi seçeneği olarak antibiyotik kullanmadan mekanik tedavi uygulanabilir.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışma ile sadece diş taşı temizliği ve kök düzeltmesi yapılan hastalar ile yardımcı tedavi olarak kombine antibiyotik tedavisi alan hastaların klinik iyileşmeleri ve kan ve salyalarındaki bazı değerlerin (Total antioksidan kapasitesi ve Süperoksit dismutaz enzim aktivite düzeyleri) arasındaki farklar incelenecektir. Bu amaçla gönüllülerden başlangıçta ve tedaviden sonraki 1. ve 3. aylarda klinik ölçümler yapılacak, kan ve salya örnekleri alınacaktır. Kontrol grubundaki gönüllülerde bu işlemler sadece başlangıçta yapılacaktır.

Ne yapmam gerekiyor?

- Çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu vizit tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız.
- Çalışma ilacını size söylenen şekilde almanız çok önemlidir.
- Doktorunuza çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz gerekmektedir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Preoperatif ve Postoperatif hasta takip formlarıyla hastalar normal olmak ve yapılan diş tedavisine ait bir komplikasyon olmamak kaydıyla taburcu etme kriterleri gerçekleşene kadar izlenecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

EK 1. (Devam) Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Pınar YUVA
GÖREVİ : Arş. Gör.
TELEFON : 0-462-377 47 54

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

KTÜ Periodontoloji Anabilim dalında, Arş. Gör. Dt. Pınar YUVA tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

EK 1. (Devam) Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Dt. Pınar YUVA'yı 0.462 377 47 54 no'lu telefondan ve KTÜDHF Periodontoloji ABD' dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK 1. (Devam) Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, ünvanı: Arş. Gör. Dt. Pınar YUVA

Adres: KTÜDHF Periodontoloji Anabilim Dalı TRABZON

Tel: 0-462- 377 47 54

İmza:

Tarih:

11. ETİK KURUL ONAYI

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YEREL
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL

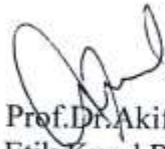
Sayı : 633
Konu:

Tarih: 26.06.2009

Sayın; Arş.Gör.Dt.Pınar YUVA,
Periontoloji AbD.

“Generalize Kronik Periodontitisli Bireylerde
Metranidazol+Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan
Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisinin
İncelenmesi” başlıklı etik kurul 2009/43 olan tez çalışmasının raportör ve etik
kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar
verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Akif CİNEL
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi





KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı: “Generalize Kronik Periodontitisli Bireylerde Metranidazol+Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi”
Çalışmacılar: Arş.Gör.Dr.Pınar YUVA, Doç.Dr.Esra BALTACIOĞLU, Prof.Dr.Orhan DEĞER, Doç.Dr.Ahmet ALVER
Anabilim Dalı: Periontoloji AbD.

**Etik Kurul
Dosya No**
2009/43

**Etik Kurul
Toplantı Tarihi**
24.06.2009

**Etik Kurul
Toplantı No**
2009/16

**Etik Kurul
Karar No**
1

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Akif CİNEL'in başkanlığında: “Generalize Kronik Periodontitisli Bireylerde Metranidazol+Amoksisilin Tedavisinin Serum ve Tükürük Total Antioksidan Kapasite ve Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivite Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Etik Kurul üyelerinin oybirliğiyle karar vermiştir. (24.06.2009)

Prof.Dr. Akif CİNEL

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



12. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik No : 32381024092
Soyadı, Adı : YUVA, Pınar
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 02.03.1981 / Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 05324912722
E-Posta : pinaryuva@hotmail.com
Yazışma adresi : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD TRB

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet yılı
Lisans ve Y. Lisans	Ankara Üniv. Diş Hekimliği Fak.	2003
Lise	Ankara Aydınlikevler Lisesi	1998

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Araş. Gör.	KTÜ Diş Hekimliği Fak Periodontoloji AD	2005-Halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Periodontoloji

YAYINLAR / BİLDİRİLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

A1. Baltacıoğlu E, Tasdemir T, Yuva P, Celik D, Sukuroğlu E (2011). Intentional replantation of periodontally hopeless teeth using a combination of enamel matrix derivative and demineralized freeze-dried bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent* 31(1):75- 81.

A2. Baltacıoğlu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P (2011). Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. *J Can Dent Assoc* 77: b97.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :

B1. Baltacıoğlu E, Aslan Kehribar M, Göker (Yuva) P, Saraç Atagün Ö, Alver A, Kahraman C, Karabulut E (2012). Relationship between total oxidant status and bone resorption markers in serum and gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 39(13): 89.

B2. Baltacıoğlu E, Aslan Kehribar M, Göker (Yuva) P, Saraç Atagün Ö, Alver A, Aydın G, Karabulut E, Akalın A (2012). Protein Carbonyl Levels in Serum, Saliva and Gingival Crevicular Fluid in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients. *J Clin Periodontol* 39(13): 258.

B3. Saraç Atagün Ö, Baltacıoğlu E, Göker (Yuva) P, Alver A, Balaban Yücesan F, Aslan Kehribar M, Aydın G (2012). Effect of smoking on total antioxidant capacity, total oxidant status and lipid peroxidation levels in serum and saliva in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 39(13): 272.

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

C1. Baltacıoğlu E, Yuva P, Sezer U, Saraç Ö (2007). Tip III Osteogenesis Imperfecta: Periodontal bulgular ve tedavi: Olgu Sunumu. *Ankara Dişhekimleri Odası Klinik Bilimler Dergisi* 2(3): 190-194.

C2. Baltacıoğlu E, Taşdemir T, Yuva P, Saraç Ö (2010). Generalize Agresif Periodontitis'te Kombine Rejeneratif Cerrahi ve Bilinçli Replantasyonun Kısa Dönem Takip Sonuçları: Olgu Raporu. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 34(3-4): 46-52.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler :

D1. Baltacıoğlu, E., F.A. Akalın, A. Alver, E. Şüküroğlu ve P. Yuva, “Kronik periodontitiste serum ve dişeti oluğu sıvısında protein oksidasyonu”, 36. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 36, İzmir, 2006.

D2. Baltacıoğlu, E., F.Ç. Şenel, E. Tosun, E. Şüküroğlu, İ. Saygın ve P. Yuva, “Olgu sunumu: Rekürren pyojenik granuloma gravidarum ve eşlik eden aktinomikozis”, 36. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 87, İzmir, 2006.

D3. Baltacıoğlu, E., T. Taşdemir, E. Şüküroğlu ve P. Yuva, “Olgu Sunumu: Enamel matrix protein (EMDOGAIN) kullanılarak, periodontal olarak umutsuz bir kesici dişin intentional replantasyonu”, 36. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 86, İzmir, 2006.

D4. Şüküroğlu, E., E. Baltacıoğlu, E. Yuluğ, P. Yuva ve F.A. Akalın, “Hipofosfatazya ile ilişkili şiddetli periodontal hastalığın klinik ve histolojik incelemesi”, 36. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 88, İzmir, 2006.

D5. Baltacıoğlu, E., E. Şüküroğlu, T. Çakmak, P. Yuva ve B. Bağış, “Sistemik hastalıkların periodontal bulguları”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 36, Antalya, 2007.

D6. Baltacıoğlu E., T. Taşdemir, P. Yuva, D. Çelik ve E. Şüküroğlu, “Periodontal olarak umutsuz dişlerin kombine rejeneratif teknikler ile intentional replantasyonu”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 37, Antalya, 2007.

D7. Baltacıoğlu, E., T. Taşdemir, P. Yuva, U. Sezer ve Ö. Saraç, “Olgu sunumu: İntra-alveolar horizontal kök kırığında Emdogain ve EDTA kullanılarak uygulanan intentional replantasyon”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 85, Antalya, 2007.

D8. Baltacıoğlu, E., T. Taşdemir, P. Yuva, E. Şüküroğlu ve D. Çelik, “Generalize agresif periodontitis’te kombine rejeneratif cerrahi ve intentional replantasyon”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 86, Antalya, 2007.

D9. Yuva, P., E. Baltacıoğlu, U. Sezer, Ö. Saraç ve E. Baltacıoğlu, “Olgu Sunumu: Tip III Osteogenezis imperfekta’nın periodontal bulguları”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 110, Antalya, 2007.

- D10.** Sezer, U., E. Baltacıoğlu, S. Kayıpmaz, P. Yuva ve Ö. Saraç, “Mukopolisakkaridozis tip VII (SLY Sendromu)’nin oral bulguları: Bir olgu sunumu”, 37. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, 118, Antalya, 2007.
- D11.** Yuva, P., Ö. Saraç, A. Şaybak, U. Sezer ve E. Baltacıoğlu, “KTÜ Dişhekimliği Fakültesine başvuran bireylerin periodontal durumlarının değerlendirilmesi”, 38. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2008.
- D12.** Saraç, Ö., E. Baltacıoğlu, P. Yuva, A. Kuşgöz ve U. Sezer, “Juvenil Hyalin Fibrinmatozis”, 38. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2008.
- D13.** Baltacıoğlu, E., M. Aslan, Ö. Saraç, A. Şaybak, P. Yuva, “Generalize agresif periodontitisin cerrahi-olmayan tedavisinde sistemik antimikrobiyal yaklaşımların klinik etkinliğinin incelenmesi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.
- D14.** Şaybak, A., M. Aslan, P. Yuva, Ö. Saraç, O. Köse, E. Baltacıoğlu, “Böbrek transplantasyonu uygulanacak kronik böbrek yetmezliği hastalarının klinik ve periodontal durumlarının değerlendirilmesi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.
- D15.** Baltacıoğlu, E., P. Yuva, Ö. Saraç, M. Aslan, “Siklosporine bağlı dişeti büyümelerinin periodontal tedavisi: Olgu Serisi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.
- D16.** Baltacıoğlu, E., P. Yuva, Ö. Saraç, “Lokalize dişeti çekilmelerinin serbest dişeti grefti ve mine matriks proteini kombinasyonu ile tedavisi”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.
- D17.** Baltacıoğlu, E., M. B. Özel, P. Yuva, U. Sezer, “Ortodontik anomali nedeniyle meydana gelen periodontal yıkımın tedavisinde periodontal rejeneratif tedaviyle kombine ortodontik tedavi yaklaşımı”, 39. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, Ankara, 2009.
- D18.** Saraç, Ö., E. Baltacıoğlu, P. Yuva, M. Aslan, “Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik sonuçları üzerindeki etkisi”, 40. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İzmir, 2010.
- D19.** Yuva, P., E. Baltacıoğlu, Ö. Saraç, A. Şaybak, “Generalize kronik periodontitisin tedavisinde metronidazol + amoksisilin kombinasyonunun klinik etkisi: Pilot çalışma”, 40. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İzmir, 2010.

D20. Baltacıoğlu, E., P. Göker (Yuva), Ö. Saraç Atagün, M. Aslan Kehribar, G. Aydın, E. Ercan, "OLGU SUNUMU: Ortodontik tedaviye bağlı meydana gelen generalize dişeti çekilmelerinde endodontik tedavi ile kombine plastik periodontal cerrahi yaklaşım" 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D21. Baltacıoğlu, E., P. Göker (Yuva), Ö. Saraç Atagün, M. Aslan Kehribar ; B. Bağış, S. H. Altuntaş, E Baltacıoğlu, "İmplant çevresi sert ve yumuşak doku defektlerinin tedavisinde, rejeneratif ve plastik periodontal cerrahi yaklaşımlarının kombine uygulanması" 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D22. Saraç Atagün, Ö., G. Aydın, E. Baltacıoğlu, P. Göker (Yuva), S. Ustaömer, B. Bağış. "İKİ OLGU: PAPILLON-LEFEVRE SENDROMU" 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D23. Göker(Yuva), P., E. Baltacıoğlu, Ö. Saraç Atagün, B. Bağış, "OLGU SUNUMU: EKTODERMAL DİSPLAZİ" 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.

D24. Saraç Atagün, Ö., E. Baltacıoğlu, A. Alver, F. Balaban Yücesan, P. Göker (Yuva), C. Kahraman, M. Aslan Kehribar, G. Aydın, "Kronik periodontitisli bireylerde sigara kullanımının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesi" 41. Periodontoloji Bilimsel Kongresi, İstanbul, 2011.