



## PERİODONTAL DOKU YIKIMINDA REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN ROLÜ

### THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN PERIODONTAL TISSUE DESTRUCTION

Dr. Erkan ÖZCAN\*

Prof Dr. Atilla ÖZDEMİR\*\*

Doç Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI\*\*\*

**Makale Kodu/Article code:** 383  
**Makale Gönderilme tarihi:** 12.09.2010  
**Kabul Tarihi:** 09.02.2011

#### ÖZET

Periodontal hastalıklarda doku yıkımı birkaç mekanizmanın ortak faaliyeti ile direkt ve indirekt olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. Dişeti oluşunda ve periodontal cepte kolonize olan bakteriler ve bakterilerden kaynaklı çeşitli enzimler direkt yıkımdan sorumludur. İndirekt yıkım ise konak dokuda bakteriyel faktörlere karşı oluşan doku cevabının meydana getirdiği doku yıkımıdır. Bakteriler ve bakterilerin metabolik enzimleri, kemotaktik ajan olarak polimorfonükleer lökositlerin migrasyonuna yol açmakta, immünolojik sistem aktivasyonu ile enflamatuvar cevap oluşmaktadır. Aktive olmuş polimorfonükleer lökositler dokuyu mikroorganizmalardan korumak amacıyla çeşitli türde reaktif oksijen türlerini salırlar. Bu derlemede amacımız periodontal doku yıkım mekanizmalarına kısaca göz atmak ve reaktif oksijen türlerinin periodontal doku yıkımında oynadığı rolü sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Periodontal yıkım, Reaktif oksijen türleri, Oksidatif stresler.

#### ABSTRACT

In periodontal diseases tissue destruction occurs in two ways; directly and indirectly. The bacteria colonized in gingival crevicular and periodontal pocket and enzymes derived from bacteria are responsible for directly destruction. Indirectly destruction is the tissue destruction caused as a response of host tissue against bacterial factors. Bacteria and bacterial metabolic enzymes causes polymorphonuclear leukocytes' migration as chemotatic agent and inflammatuar response occurs by the activation of immunologycal system. Activated polymorphonuclear leukocytes relaeses various reactive oxygen species to protect tissue from microorganisms. The aim of this review is looking at the mechanisms of periodontal tissue destruction and to show the role of the reactive oxygen species in periodontal tissue destruction.

**Key words:** Periodontal destruction, Reactive oxygen species, Oxidative stress.

#### GİRİŞ

Periodontal hastalıklarda, en önemli etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plakta, periodontal patojen kabul edilen bakterilerin oranları artmaktadır.<sup>1</sup> Bakteriler doğrudan bakteriyel enzimleri ve sitotoksik metabolizma artıkları aracılığıyla doku yıkımına neden olabilirler.<sup>2-4</sup> Bakteriyel orjinli enzimlerin, proteaz, kollajenaz, hyaluronidaz, kondroitin sülfataz gibi birçok çeşitleri vardır. *Phorphyromonas gingivalis* gibi

patojenitesi yüksek bazı türler nöroaminidaz, asit fosfataz, alkalın fosfataz gibi hidrolitik enzimler de üretirler. Periodontal patojenlerin toksik ürünleri protein yapıdaki ve direkt doku yıkımına neden olan ekzotoksinler, lipopolisakkarit yapıda olan ve gram negatif bakterilerin lizisi sonucu açığa çıkan endotoksinlerdir. Bakteriyel metabolizma ürünlerinin de periodontal doku yıkımının başlamasında ve gelişiminde rol oynadıkları düşünülmektedir. Uçucu sülfür içerikleri,

\*Mareşal Çakmak Asker Hastanesi Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi/Erzurum Periodontolog

\*\*GATA Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji AD./Ankara

\*\*\*Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD./Erzurum



amonyak, yağ asitleri ve poliaminler bakteri ürünlerinden bazılarıdır.<sup>5-7</sup>

Bakteri ve bakterilerin metabolik enzimleri, kemotaktik ajan olarak polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) migrasyonuna yol açarak, immünolojik sistemin aktivasyonuna ve enflamatuvar cevabın oluşmasına neden olurlar.<sup>8</sup> Enflamatuvar cevapta büyük önem taşıyan PMNL'lerde lökosit adezyon eksikliği, kronik nötropeni, ve siklik nötropeni gibi bazı moleküler defektlerin olması durumunda periodontal doku yıkımının artabileceği bildirilmiştir.<sup>9</sup> PMNL'ler periodontal patojenlere karşı ilk savunmayı oluştururlar. PMNL'lerin patojenler için sentezlediği ve ürettiği enzimler dokuların indirekt yıkılmasına neden olmaktadır. Enflamasyon bölgesinde aktive olmuş PMNL'lerin dokuyu mikroorganizmalardan korumak amacıyla saldıkları çeşitli reaktif oksijen türleri periodontal dokularda yıkıma neden olmaktadır.<sup>10</sup>

#### **PERİODONTAL DOKU YIKIMINDA REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİNİN ROLÜ**

Reaktif oksijen türleri (ROT) moleküler oksijenden türeyen çok sayıda kimyasal reaktif moleküllerdir. Önemli moleküllerin hücrenel süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Hücre yaşamında ROT'un en önemli etkileri başta DNA olmak üzere hücrenel biyomoleküllere zarar vermesidir.<sup>11</sup>

ROT oksijen metabolizması ile ilişkilidir. Aerobik organizmalarda oksijen her yerde bulunur. Bu nedenle ROT farklı yapılardan kaynak alır. Hemen hemen tüm hücreler ROT üretimi yaparlar. ROT normal metabolizma ürünü olarak yaşayan organizmalardan (endojen kaynak) ve çevresel bileşiklerin açığa çıkmasından (eksojen kaynak) şekillenir. Sıcaklık, travma, ultrason, ultraviyole ışınları, ozon, sigara içilmesi, radyasyon, enfeksiyon, aşırı egzersiz ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar ROT oluşumu için eksojen kaynaklardır.<sup>11-15</sup> Endojen kaynaklar ise süperoksit şekillendiren mitokondriyal elektron transfer sisteminden elektron eksilmesi, doku transfer hücreleri ve bağdoku hücreleri (osteoklast, fibroblast) tarafından gerçekleştirilen fonksiyonel üretilir.<sup>11,12</sup> ROT oluşumunun bir başka kaynağı ise enflamasyonda aktive olan PMNL'dir.<sup>10,16</sup> Fusobakteri gibi periodontopatolojik bakteriler tarafından PMNL'lerin uyarılması yoluyla ROT'un hücre içi üretimi ve hücre dışı salınımı oluşabilmektedir.<sup>11,15</sup> PMNL'lere ilave olarak, monositler, eozinofiller, lenfositler ve plateletler, hatta fibroblastlarda da ROT üretimi olduğu gösterilmiştir.

Fibroblastlar uyarılmamış granülositlerden 3 kat daha yüksek seviyede süperoksit anyonları salarlar. ROT aynı zamanda osteoklastlar tarafından da üretilir. Bu üretilen serbest radikaller kemik yıkımından sorumludur ve hastalıktan etkilenen alveoler kemiğin yeniden şekillenmesi olaylarında önemli rol oynamaktadır.<sup>11</sup> ROT'un farklı çeşitleri (süperoksit ve hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit ve hipoklorik asit gibi) dokularda proteinlere, DNA'ya karbonhidratlara ve lipidlere zarar vermektedir. ROT bu zararlı etkileriyle doku nekrozuna, organ hastalıklarına, aterosklerozise, infertiliteye, doğum komplikasyonlarına, erken yaşlanmaya, mutasyona ve maliniteye neden olmaktadır.<sup>17-25</sup>

ROT yüksek reaktiviteye sahiptir ve genellikle yüksek oranda üretiminin olduğu yerde yıkıcıdır. Bu nedenle oksidatif yıkım mitokondri ve enflamasyon bölgesinde en üst seviyededir.<sup>11,26</sup>

#### **a. Reaktif Oksijen Türlerinin Üretilmesi ve Şekillenmesi**

Mitokondri oksijen metabolizmasının gerçekleştiği tek organeldir. Hücrelerde oksijen tüketiminin yaklaşık olarak % 85-90'ı burada gerçekleşir. Mitokondri sürekli olarak oksijen metabolize eder ve bu nedenle yan ürün olarak ROT üretir. Mitokondriyal solunum zinciri reaksiyonu (Oksifoz) ROT'un güçlü kaynağıdır. Süperoksit radikalleri ( $O_2^-$ ) ve ardından hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) bu reaksiyon sonucu oluşur. Mitokondriyal solunum zincirinde oksijen metabolizmasının ilk ürünü süperoksit radikalleri ( $O_2^-$ ) dir.  $O_2^-$  nin formasyonu moleküler oksijene bir elektron transferi yoluyla oluşmaktadır. Bu reaksiyon elektron transport zincirinin spesifik alanında (mitokondri membranı içinde) oluşur. Elektron transport zincir kompleksi I (NADH dehidrogenaz) ve III (ubisemiquinone) süperoksit radikallerinin çoğunun üretildiği yerdir. Radikallerin üretiminden sonra mitokondriyal enzim süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından bu radikaller daha az zararlı olan hidrojen peroksit'e dönüştürülür.<sup>11</sup>

Mitokondri hücrenin hayatta kalması için, oluşan bu zararlı radikalleri temizleme mekanizmasına sahiptir. Bu organeller potansiyel toksik hidrojen peroksiti nötralize eden glutathion peroksidaz (GSPx) enzimine sahiptir. GSPx, glutathion (GSH) koenzimine ihtiyaç duyar. GSPx hidrojen peroksiti tamamen suya çevirir. Bu reaksiyon ROT'un detoksifiye olmasıyla sonuçlanır. ROT detoksifikasyon sistemi olmasına rağmen hidrojen peroksit  $Fe^{+2}$  gibi indirgenmiş



metallerle reaksiyona girmeye eğilimlidir. Bu reaksiyon sonucu hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Bu olaya Fenton reaksiyonu ( $H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow OH^{\cdot} + OH^{\cdot} + Fe^{+3}$ ) denir. Hidroksil radikalleri çok reaktif radikallerdir ve proteinlerin, lipidlerin ve özellikle de DNA moleküllerinin yıkımına neden olurlar.<sup>11,27,28</sup>

ROT canlı her molekülde oksidatif yıkıma neden olabilir. ROT mitokondrial elektron transport zinciri tarafından sürekli üretildiğinden öncelikle mitokondri yıkım için oldukça hassastır. Mitokondri aynı zamanda düşük moleküler ağırlıklı  $Fe^{+2}$  kompleksinin biriktiği yerdir. Mitokondride ROT'un seviyesinin artması ve düşük moleküler ağırlıklı  $Fe^{+2}$  kompleksinin birikmesi mitokondrial yapılara zarar vererek mitokondrial disfonksiyona neden olur. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada kazasal hücre ölümü (nekroz) ve programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) her ikisinin birden ROT tarafından mitokondriyal disfonksiyon oluşturulması sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>10,11</sup>

Bir başka önemli radikal NO (nitrik oksit) dir. Nitrik oksit sağlık ve hastalık durumlarında önemli ve karışık role sahip serbest radikaldır. NO çok sayıda otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaktadır. NO çiftleşmemiş elektronu olan yüksüz bir serbest radikaldır. Bu yüksek reaktif basit molekül argininin (bir aminoasit) oksidasyonu ile şekillenmektedir. NO'nin dokular için hem zararlı hem de yararlı etkileri bulunmaktadır.<sup>29,30</sup> Mitokondri mitokondriyal nitrik oksit sentaz (mtNOS) ile NO sentezleyebilme özelliğine sahiptir ve NO üretebilmektedir. NO serbest gazdır, biyolojik membranlardan kolay geçebilir. Süperoksit radikalleri NO ya yüksek affinite duyarlar. NO ve süperoksit radikalleri arasındaki reaksiyon yeni bir molekülün oluşmasına neden olur. Bu molekül peroksinitrit ( $ONOO^{\cdot}$ ) tir. Peroksinitrit hidroksil radikali kadar yüksek reaktif bir moleküldür ve proteinlerin, lipidlerin ve özellikle de DNA molekülünün hasarına neden olur. Bununla birlikte peroksinitritin mitokondriyal ana hedefi arasında elektron transport zincir kompleksi I, II, IV ve V , mitokondrial membranlar , mitokondrial DNA ve akotinaz, kreatin ve süperoksit dismutaz gibi bazı enzimler vardır. Bu moleküllere verilen zararlar mitokondriyal şişme, depolarizasyon, kalsiyum salınımı ve transisyon permeabilitesini içermektedir.<sup>11</sup>

Yaşlanma ile biriktiği saptanan oksidatif mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarları mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun bir diğer nedenidir. Özellikle

yaşla artan mtDNA lezyonları post-mitotik beyin ve iskelet kasında birikime uğramaktadır. Post-mitotik dokularda mitokondride ROT oluşum hızının hayvanlarda yaşam süresi ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Mitokondri disfonksiyonu biyoenerjide azalma, organ disfonksiyonu ve apoptoz ile sonuçlanır. Şiddetli ve kalıcı oksidatif stres varlığında gerçekleşen apoptoz yaşlanma ile insidansı yükselen Alzheimer hastalığı ve Parkinson gibi hastalıklarda artmaktadır.<sup>31,32</sup>

ROT oluşumunun bir başka kaynağı enflamatuvar reaksiyon özellikle de kronik enflamasyondur. Aktive olmuş makrofajlar ve nötrofiller gibi enflamasyon hücreleri çeşitli ROT'ların salınımı yaparlar. PMNL, ROT içeren antimikrobialleri üretirler. Enflamasyonda PMNL'ler tarafından ROT üretimi bir yandan doku koruyucu olarak görev yaparken diğer yandan ekstrasellüler matriksin ve enflamatuvar hastalık boyunca bağ dokunun yıkımına yol açar.<sup>11</sup>

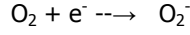
Hidrojen peroksit, nitrik oksit, süperoksit radikalleri, ve hidroksil radikallerine ilave olarak bir başka reaktif molekül hipoklorittir ki enflamasyon boyunca PMNL'ler tarafından salınan miyeloperoksidaz enzimi bu radikalin oluşmasında etkilidir. Hipokloritin süperoksit radikallerinden veya hidrojen peroksitten 100 ila1000 kez daha toksik olduğu bilinmektedir ve enzimlerin inaktivasyonuna neden olan farklı biyokimyasal özelliklere sahiptir. Proteinleri parçalayarak, hücre membran fonksiyonlarını bozarak ve bazı ekstrasellüler matriks bileşiklerinin yapışkanlık özelliklerini azaltarak zarar vermektedirler. Aynı zamanda hipokloritin açığa çıkması  $Zn^{+2}$  moleküllerinin mobilizasyonu sayesinde endotelial geçirgenliğinin artmasına neden olur. Memelilerde hipoklorite özel nötralizasyon sağlayacak spesifik bir enzim yoktur. Fakat hipokloritin albumin ve askorbik asit ile reaksiyonuyla ortadan kalktığı bilinmektedir.<sup>11</sup>

Oksidatif yıkıma neden olan ROT serbest oksijen radikalleri ve non-radikal moleküller olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Serbest radikaller bir veya daha fazla serbest elektron içeren bağımsızlık özelliğine sahip elektronlar olarak tanımlanmaktadır. Doğada yüksek reaktif ve farklı türlerinin, elektronları koparma yeteneği vardır. Serbest radikaller non-radikallerle aktiviteye girdiğinde yeni radikallerin oluşması önemlidir. Oksijenden türemiş serbest radikaller; süperoksit ( $O_2^{\cdot}$ ), nitrikoksit (NO) ve hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) dir. Oksijenden türeyen non radikal türler ise;

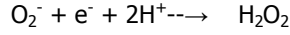


hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hipoklorik asit (HOCL) dir.<sup>33-35</sup>

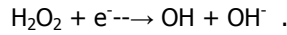
Oksijen ile ROT türevleri arasındaki ilişki aşağıda basit bir şekilde gösterilmiştir; Oksijene bir  $e^-$  (elektron) ilavesi süperoksit anyonların oluşumuna neden olur:



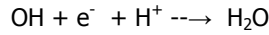
İkinci  $e^-$  nun eklenmesi sonucu hidrojen peroksidin şekillenmesi:



Üçüncü  $e^-$  nin eklenmesi sonucu hidroksil radikali (OH) oluşur:



Dördüncü  $e^-$  nin eklenmesiyle su ( $H_2O$ ) oluşur:



Hidrojen peroksit doku hasarına neden olan zayıf ROT türüdür. Hidroksil radikali (OH) ve ilişkili perhidroksil radikali de ( $HO_2$ ) dokuya zarar veren, hücrel ve doku komponentlerini yıkan güçlü türler olarak bilinmektedir. Bu radikaller, lipidlere peroksidasyon, karbonhidratlara depolarizasyon, proteinlere hidroksilasyon yoluyla zarar verirler. Ayrıca hücre dışı komponentleri de hasara uğratabilmektedirler.<sup>11,36</sup>

## **b. Oksidatif Streslere Karşı Oluşan Savunma Sistemi**

Tüm organizmalar oksidatif streslerin zararlı etkilerinden korunmak için çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemine sahiptir. Normal fizyolojik şartlarda ROT ve antioksidan savunma sistemi arasında dinamik bir denge vardır. Denge ROT lehine ortadan kalktığında antioksidan savunma azalmasıyla ve/veya ROT aktivitesinin artmasıyla oksidatif stresler oluşur. Oksidatif stres pro-oksidan/antioksidan dengesinin, pro-oksidan lehine bozulmasıyla oluşan potansiyel zarara yol açan durum olarak tanımlanmıştır. Oksidatif stresler dokularda değişik derecelerde hasarlara neden olurlar.<sup>37,38</sup>

Glutathion peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi bazı enzimatik antioksidanlar ile vitamin E ve C gibi non-enzimatik antioksidanlar, çeşitli metabolik olaylar sonucunda oluşan serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği oksidatif yaralanmalara karşı dokuları korurlar.<sup>19,34,38-40</sup> Tomofuji ve ark.<sup>41</sup> hayvan çalışmalarında sistemik olarak alınan C vitamininin gingival dokularda oksidatif stresleri azalttığı, GSPx oranlarını ise arttırarak periodontitiste vitamin kullanımının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Sulaiman ve ark.<sup>38</sup> ise çalışmalarında plazma total antioksidan seviyesinin kronik periodontitisi hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük seviyede olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar başlangıç periodontal tedavi ile plazma antioksidan seviyesinde tekrar artış olduğu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada vitamin C kullanımının plazma antioksidan seviyesine başlangıç periodontal tedavi ile birlikte ilave etki yapmadığı ancak daha ileri araştırmalara gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

Koruyucu antioksidanlar süperoksit ve hidrojen peroksidin kaldırılmasıyla ya da fenton reaksiyonunun ve ardından hidroksil radikallerinin oluşumunu engelleyerek fonksiyon görürler. Yağda çözülebilir antioksidanlar (vitamin-e ve karotenoidler) hücre membran seviyesinde rol alırlar ve lipid peroksidasyona karşı dokuları korurlar. Suda çözülebilir antioksidanlar ise ekstrasellüler doku sıvılarında daha önemlidir.<sup>36</sup>

## **c. ROT'un Periodontal Dokularda Oluşturduğu Hasarlar**

ROT hücrelerde lipid peroksidasyona, protein yıkımına, ekstrasellüler matriksin depolarizasyonuna, proenflamatuar sitokinler üzerine artmış apoptozise ve hücre DNA hasarına neden olur.<sup>42</sup> Sitoplazmik hücre membranları ve mitokondri membranları ROT'un birincil hedefleri arasındadır.

### **1. Lipid Peroksidasyonu**

Lipid peroksidasyonu serbest radikal türlerinin oluşumundan sonra en önemli reaksiyonlardan biridir. Bu sürecin aktivasyonuna en çok etki eden faktör hidroksil radikallerinin ve peroksinitrit anyon ( $ONOO^-$ )'un oluşumudur.<sup>36</sup> Aktif oksijen türlerinin doymamış yağ asitleri (örneğin araşidonik asit) üzerine direkt ve indirekt atakları peroksidatif lipid yıkım ürünlerinin şekillenmesi ile sonuçlanmaktadır; Bu yıkım ürünleri LOOH (lipid hiperoksit, lipid hidroperoksid), LOO (lipid peroksil radikal) ve LO (lipid alkol radikal) şeklindedir. Bu süreç lipid peroksidasyon (LPO) olarak adlandırılır.<sup>34,36,43</sup> Son yıllarda lipid peroksidasyonun birçok hastalıkta rol oynadığı belirlenmiştir.<sup>36</sup>

Hücrel detoksifikasyon sistemi hidroksil radikallerini özellikle hidrojen peroksiti kaldırmakta yetersiz kaldığında lipid peroksidasyonu hızlanır. Sheikhi ve ark.<sup>44</sup> tarafından lipidler için ekstrasellüler yıkımın ROT tarafından gerçekleştiği ve vitamin E gibi antioksidanların varlığında nötrofillerin ürettiği süperoksit radikallerinin konsantrasyonunda azalma olduğu rapor edilmiştir. Tükürüğün de antioksidan



özelliği bulunmaktadır. Tükürükte bulunan çeşitli antioksidanların özellikle ürik asit lipit peroksidasyonu baskılayıcı özelliği olduğu bilinmektedir.<sup>11</sup>

## 2. Protein ve Ekstrasellüler dokularda yıkım

Enflamatuvar durum altında PMNL'ler tarafından üretilen ROT' un, periodontal dokularda yer alan kollajen, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi major ekstrasellüler matris yapılarına zarar verdiği gösterilmiştir.<sup>11,42</sup> ROT proteinlerin kalıcı veya geçici olarak katlanmasına, parçalanmasına, polimerizasyonuna, protein radikallerinin oluşmasına ve bunun sonucunda da aldehytlerin şekillenmesine neden olabilmektedir.<sup>11,36</sup>

## 3. Apoptozisin artması

Hücre ölümünde nekroz ve apoptoz olmak üzere iki farklı yol vardır. Apoptoz (kontrollü hücre ölümü) nekrozdan (yaralanma nedeniyle kaotik hücre ölümü) morfolojik ve biyokimyasal açılardan farklıdır. Histolojik olarak apoptoz hücre küçülmesi ve büzülmesiyle, membranın parçalanması, kromatin kondensasyonu ve apoptotik gövde içerisinde kromatin parçalarının şekillenmesi ile ilişkilidir.<sup>45-47</sup> Nekroz ise hücre şişmesi ve lizisi ile çevreleyen dokularda hücre içeriğinin kaybolması ile ilişkilidir. Hücre ölümünü başlatan başlangıç biyokimyasal olaylar hala tam olarak açık olmamasına rağmen apoptozun modülatörü olarak ROT üretimine ait deliller vardır. İn vitro çalışmalar, düşük dozda ROT'un salınımı veya hücresele antioksidanların azalması sonucunda apoptoz olayının gerçekleştiğini ve apoptozisin antioksidanların ilavesi ile bloke edilebileceğini göstermektedir.<sup>11</sup>

## 4. ROT'un meydana getirdiği DNA yıkımı

Oksidatif stresler yalnızca lipid ve proteinlere zarar vermez, aynı zamanda hücreler için hayati öneme sahip olan DNA'ya etki ederek hücre hasarına neden olurlar. ROT, DNA'da farklı mekanizmalar ile bir takım değişikliklere neden olur.<sup>12,27,48,49</sup> Peroksinitrit ve hidroksil radikalleri tarafından DNA da ipliğin bozulması, temel çift mutasyonu, Guaninin 8-hidroksideoksi-guanosin'e dönüşmesi, silmeler, eklemeler ve çentiklemeler yaparak hasar verirler.<sup>36</sup>

Memeli hücrelerinde DNA moleküllerinin mutasyonları nükleusta, mitokondride ve her ikisinde de oluşabilir. Ancak mitokondrial DNA, nükleer genoma göre 17 kez daha fazla oranda mutasyona uğramaya eğilimlidir. Mitokondrial DNA küçük moleküldür ve oksidatif yıkıma oldukça hassastır. ROT, mitokondrial DNA da çok bölgede fragmantasyona ve silinmeye

neden olur.<sup>11,25,50</sup> DNA mutasyonunun çoğunun hidroksil radikallerine bağlı olduğu düşünülmektedir. En yaygın mutasyon hidroksilasyondur ki bu ATP depleksiyonuna ve gen mutasyonuna yol açabilir. Bu hücrenin ya malign transformasyonuna ya da ölümüne neden olur.<sup>11</sup>

## SONUÇ

Periodontal hastalıklarda aktive olan ve esas görevi dokuyu savunmak olan hücreler bir takım serbest radikaller açığa çıkararak doku yıkımına katkıda bulunmaktadır. Bu serbest radikaller bir yandan mikroorganizmalara zarar verirken, bir yandan da periodontal dokularda hücrelere ve hücreler arası yapılara zarar vererek periodontal harabiyete yol açmaktadırlar. Bu nedenle periodontal doku yıkımında önemli olan bu oksidatif radikallerin oluşmasının engellenmesiyle, periodontal doku hasarının engellenebileceği düşünülmektedir. Ancak böyle bir durumda patojenlere karşı savunma hattı da ortadan kaldırılmış olur ve daha da fazla doku yıkımı gerçekleşebilir. Hem oksidatif stres oluşumunun engellenmesini hem de savunma hattının devamının sağlanmasını mümkün kılacak tedavi şartlarını oluşturabilmek periodontal tedavide başarının anahtarlarından biri gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry, 4th edition, Blackwell Pub Comp 2003; 209-214.
2. Barry M, Eley W, Stephen W. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterizations, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid. Periodontol 2000 2003; 31: 105-124.
3. Courant PR, Paunio I, Gibbons R.J. Infectivity and hyaluronidase activity of debris from healthy and diseased gingiva. Arc Oral Biol 1965; 10: 119-125.
4. Cowley G.C, Levine M. The effect of plaque on gingival epithelium. Oral Sci Rev 1972; 1: 103-127.
5. Fine DH, Tabak L, Oshrain H, Salkind A, Siegel K. Studies in plaque pathogenicity: I. Plaque collection and limulus lysate screening of adherent and loosely adherent plaque. J Periodont Res 1978; 13: 127-133.



6. Ivanyi L, Lehner T. Stimulation of lymphocyte transformation by bacterial antigens in patients with periodontal disease. *Arc Oral Biol* 1970; 15: 1089-1096.
7. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal disease. *J Dent Res* 1984; 63: 441-451.
8. Vyas S. P, Mishra S, Mishra V. Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases. *J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 21-42.
9. Schenkein H. A. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol* 2000 2006; 40: 77-93.
10. Çanakçı C. F, Tatar A, Çanakçı V, Çiçek Y, Öztaş S, Orbak R. New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Periodontol* 2006; 77: 1894-1900.
11. Çanakçı CF, Çiçek Y, Çanakçı V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochem (Moscow)* 2005; 70: 619-628.
12. Yokuş B, Çakır DÜ. İn vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri; 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine T *Clin J Med Sci* 2002; 22: 535-543.
13. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in non-smokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 914-921.
14. Inoue T, Hayashi M, Takayanagi K, Morooka S. Oxidative DNA damage is induced by chronic cigarette smoking, but repaired by abstention. *J Health Sci* 2003; 49: 217-220.
15. Aoshiba K, Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tabacco Induc Dis* 2003; 1: 219-226.
16. Miyasaki KT, Wilson ME, Brunetti AJ, Genco RJ. Oxidative and nonoxidative killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by human neutrophils. *Infect Immun* 1986; 53: 154-160.
17. Wu LL, Chiou CC, Chang P.Y, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 1-9.
18. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R. Yamamoto T, Watanabe T. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 324-329.
19. Çanakçı V, Yıldırım A, Çanakçı CF, Eltaş A, Çiçek Y, Çanakçı H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease *J Periodontol* 2007; 78: 1-10.
20. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *J Urol* 2004; 172: 1418-1421.
21. Dinçer Y, Akçay T, Saygılı Eİ, Ersoy EY, Tortum O. *Helicobacter pylori* ile enfekte vakalarda clarithromycine + amoxicilline tedavisinin oksidatif DNA hasarı üzerine etkisi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Derg* 2007; 17: 204-208.
22. Igishi T, Hitsuda Y, Kato K, Sako T, Burioka N, Yasuda K, Sano H, Shigeoka Y, Nakanishi H, Shimizu E. Elevated urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a biomarker of oxidative stress, and lack of association with antioxidant vitamins in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirol* 2003; 8: 455-60.
23. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. Pathological significance of oxidative cellular damage in human alcoholic liver disease. *Histopathol* 2003; 42: 365-71.
24. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta* 2004; 339: 1-9.
25. Fahn HJ, Wang LS, Kao SH, Chang SC, Huang MH, Wei YH. Smoking-associated mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human lung tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 901-909.
26. Daiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res* 2010; 89: 1241-1246.
27. Jornot L, Petersen H, Junot AF. Hydrogen peroxide-induced DNA damage is independent of nuclear calcium but dependent on redox-active ions. *Biochem J* 1998; 335: 85-94.
28. Thomas R, Richar PM, Chandraratna DS, Sendall TJ, Ryder E, Liu B, Lewis E, Rosahl T, Hider R, Camargo LM, Mark SS, Crowther DC, Lomas DA. Fenton chemistry and oxidative stress mediate the toxicity of the  $\beta$ -amyloid peptide in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 1335-1347.



29. Kendall H.K, Marshall RI., Bartold PM. Nitric oxide and tissue destruction. *Oral Dis* 2001; 7: 2-10.
30. Lai C-H, Liou S-H, Lin H-C, Shih T-S, Tsai P-J, Chen J-S, Yang T, Jaagkola JJK, Strickland PT. Exposure to traffic exhaust and oxidative DNA damage. *Occup Environ Med* 2005; 62: 216-222.
31. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 159-169.
32. Koppole JM, Lucassen PJ, Sakkee AN, Asten JG, Ravid R, Swaab DF, Bezooijen CF. 8-OHdG Levels in brain do not indicate oxidative DNA damage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 17: 819-826.
33. Baltacıoğlu E, Akalin AF, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 385-392.
34. Fujita T, Fujimoto Y. Formation and removal of active oxygen species and lipid peroxides in biological systems. *Nippon Yakurigaku Zassi* 1992; 99: 381-390.
35. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal disease: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10: 458-76.
36. Chapple L.C., Matthews J.B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000 2007; 43: 160-232.
37. Krol K, Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in the pathogenesis of periodontitis. *Ann Acad Med Stetin* 2004; 50: 135-148.
38. Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010; 81: 1547-1554.
39. Mayne S.T. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133: 933-940.
40. Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutr and Metabol* 2010; 7: 1-8.
41. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Koikeguchi S, Yamamoto S. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2009; 15: 163-168.
42. Chul KS, Su OK, Joon OK, Joon YK, Chung HJ. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planning in periodontal disease. *J Periodont Implant Sci* 2010; 40: 164-171.
43. Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55: 1-7.
44. Sheikhi M, Bouhafs RKL, Hammarström KJ, Jarstrand C. Lipid peroxidation caused by oxygen radicals from *Fusobacterium*-stimulated neutrophils as a possible model for the emergence of periodontitis. *Oral Dis* 2001; 7: 41-46.
45. Peter ME, Heufelder AE, Hengartner M.O. Advanced in apoptosis research. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 12736-12737.
46. Guzik K, Potempa J. Friendly fire against neutrophils: proteolytic enzymes confuse the recognition of apoptotic cells by macrophages. *Biochimie* 2007; 90: 405-415.
47. Shi H, Hudson LG, Liu KJ. Oxidative stress and apoptosis in metal ion-induced carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 582-593.
48. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol* 2002; 73: 551-554.
49. Çanakçı CF, Çiçek Y, Yıldırım A, Sezer U, Çanakçı V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent* 2009; 3: 100-106.
50. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients. *Am Cancer Soc* 2007; 109: 54-59.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Erkan ÖZCAN  
Mareşal Çakmak Asker Hastanesi  
Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi,  
ERZURUM  
Tel: 0442 3172269-2653  
e-mail: drdterkan@myynet.com

