

## Yeni Tedavi Yaklaşımı: Periodontal Hastalıklarda Konak Yanıtının Düzenlenmesi

### New Therapeutic Approach: Host Response Modulation in Periodontal Diseases

Demet PİRHAN Gül ATILLA

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İZMİR

#### Özet

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plağa verilen konak yanıtının genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile şekillendirilmesi sonucunda gelişen enflamatuvar hastalıklardır. Konağın bakteriye karşı yanıtı, hastalığın ilerleyişinde oldukça büyük bir önem taşımaktadır. Bu nedenle son yıllarda hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak veya durdurmak için konağın bakterilere karşı yanıtının değiştirilebileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Araşidonik asit metabolitlerinin, lipoksinlerin, sitokinlerin ve sitokin reseptörlerinin, matris metalloproteinazların, kemik metabolizmasının ve nitrik oksit sentaz aktivitesinin düzenlenmesi, konak yanıtının değiştirilmesine yönelik klinik uygulamalar arasındadır. Özellikle periodontal hastalığa yatkınlığı olan kişilerde uygulanabilecek konak yanıtını düzenlemeye yönelik bu tür yaklaşımların tedavi sonuçlarının başarısında önem taşıyabileceği öngörülebilir.

**Anahtar sözcükler:** Konak yanıtının düzenlenmesi, periodontal tedavi, sitokin, prostaglandin, MMP

#### Abstract

Periodontal diseases are inflammatory disorders that mainly result from the interaction between host defense mechanisms and microbial pathogens. Host response to bacteria is particularly important for disease progression. Recently, one of the new approaches is the alteration of the host response to bacteria in order to slow down or arrest the disease progression. Clinical applications of host response modulation include regulation of arachidonic acid metabolites, lipoxins, cytokines and cytokine receptors, matrix metalloproteinases, bone remodeling and nitric oxide synthase activity. Host modulation treatment may be important in the success of the treatment outcome especially for the susceptible individuals to periodontal disease.

**Keywords:** host modulation, periodontal therapy, cytokine, prostaglandine, MMP

#### Giriş

Periodontitis, mikrobiyal dental plak nedeniyle dişin destek dokularının enfeksiyonu ve kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık subgingival alanda öncelikle baskın olarak kolonize olan gram negatif, anaerob veya fakültatif anaerob bakteriler tarafından oluşturulur ve ilerler. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythensis* ve *Actinobacillus actinomycetemcomitans* kronik periodontitisin oluşumu ve ilerlemesinde önemli rol oynayan başlıca periodontopatojenlerdir.<sup>1</sup> Periodontal hastalığıdaki yumuşak ve sert dokuların temel bileşenlerinin yıkımı, bakterilere karşı gelişen konak immüno-enflamatuvar yanıtı sonucu oluşmaktadır.<sup>2,3</sup> Bu durumda bakteriler, periodontal hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde tetikleyici rol üstlenmektedir.<sup>4</sup>

Akut enflamatuvar cevapta; bradikinin ile prostaglandin vazodilatasyonun, histamin ve lökotrienler damarsal geçirgenliğin artmasını, kompleman ürünleri ve interlökin (IL)-8 ise kemotaksisin gerçekleşmesini sağlar. Antijen sunan hücreler ile yabancı mikroorganizmalar veya T lenfositler gibi immün hücreler ile antijen karşılaştığında immün cevap başlar. Antikor salınan plazma hücrelerinin ortama eklenmesi sonucu kronik lezyon gelişir. Mikroorganizmanın nötralizasyonu, fagositozu ve uygun sitokinlerin (Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-12 gibi) ortama ilavesi ile enflamatuvar cevap doku yıkımına neden olmadan sonuçlanabilir. Çevre dokudan IL-1, tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  ve prostaglandin (PG) $E_2$  gibi yıkıcı etkileri bulunan sitokin ve medyatörler

salınırsa, enflamasyonun sonucunda yıkım meydana gelebilir.<sup>5</sup>

Bakterilere karşı verilen konak yanıtının düzenlenmesi, doku yıkımında rol oynayan mekanizmalara müdahale etmeyi içeren yeni tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda konak yanıtı mekanizmalarının düzenlenmesine yönelik tedavi girişimleri arasında aşağıdaki unsurların ön plana çıktığı görülmektedir: 1) Araşidonik asit metabolitlerinin düzenlenmesi, 2) Lipoksin (LX)'lerin düzenlenmesi, 3) Sitokin ve sitokin reseptörlerinin düzenlenmesi, 4) Matris metalloproteinaz'ların (MMP) düzenlenmesi, 5) Kemik metabolizmasının düzenlenmesi, 6) Nitrik oksit sentaz aktivitesinin düzenlenmesi.

#### 1. Araşidonik asit metabolitlerinin düzenlenmesi

Araşidonik asit metabolitleri, lokal doku hasarının varlığında enzimatik olarak üretilen ve salınan yağ asitleri bileşikleridir. Doku hasarı sonucunda, hücrelerin plazma membranında bulunan fosfolipidlerin fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi ile aktivasyonu sonrası serbest araşidonik asit ortaya çıkar. Siklooksigenaz (COX), lipooksigenaz ve hücre-hücre ilişkisi (*transcellular biosynthesis*) ile serbest araşidonik asit metabolize olur. Siklooksigenaz yolu ile prostaglandinler, lipooksigenaz yolu ile lökotrienler, hücre-hücre ilişkileri ile LX'ler oluşur.

Siklooksigenazın iki izoformu vardır. COX-1 mide, damar ve böbrek gibi organlarda fizyolojik fonksiyonlar için önemlidir. COX-2 ise, proenflamatuvar medyatörlerin etkileri ile endüklenebilir özelliktedir. Bu nedenle COX-2'nin enflamasyon, hücresel farklılaşma ve mitogeneze etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>6</sup> COX-1 ve COX-2 yollarının son ürünleri PG, prostasiklin ve tromboksan'dır.<sup>7</sup> Lipooksigenazın son ürünleri ise lökotrienlerdir.<sup>8</sup> Adı geçen araşidonik asit metabolitleri, trombosit kümelenmesi, vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, nötrofil kemotaksisi, artmış damarsal geçirgenlik gibi birçok olayda etkindirler. Kemik rezorpsiyonunun potansiyel uyarıcıları olan bu metabolitler başlıca katabolik medyatörler olarak tanımlanmaktadır. Periodontitisli bireylerden elde edilen dişeti ve dişeti oluşu sıvısı (DOS) örneklerinde PG düzeylerinin arttığı ve hastalık şiddeti ile bu düzeylerin ilişkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>9,10</sup>

1971 yılında aspirin ve benzeri anti-enflamatuvar ilaçların, PG sentezini ve salınımını COX sentezini inhibe ederek, engellediği belirlenmiştir.<sup>11</sup> Gomes ve ark.<sup>12</sup> *Macaca speciosa* maymunlarında periodontal hastalıklı ve sağlıklı dişetlerinin kullanıldığı bir seri *in vitro* araştırmada, kültür ortamındaki hastalıklı dişeti dokusunun kemik rezorpsiyonunu uyaracak ürünleri açığa çıkardığını, bu aktivitenin indometazin ilavesi ile %90 oranında inhibe edildiğini belirlemişlerdir. Non-steroidal anti-enflamatuvar (NSAE) ilaçlar arasında olan indometazin, flurbiprofen, ibuprofen ve naproksenin sistemik kullanımının periodontal hastalık üzerine olan etkilerini inceleyen çeşitli hayvan ve insan çalışmalarının bir bölümü bu ilaçların alveol kemiği kaybını azalttığını,<sup>12,13</sup> bir bölümü ise kemik seviyesine etkilerinin olmadığını bildirmiştir.<sup>14</sup> Ancak bu NSAE ilaçlar, COX-1 ve COX-2 yollarının her ikisini birlikte bloke etmektedir. COX-1 yolu önemli fizyolojik olaylar için gerekli olduğundan, bu yolu etkileyen ilaçların kullanımı sonucu gastrointestinal sistem ve böbreğin yanı sıra trombositlerde çeşitli istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Seçici olmayan COX inhibitörlerinin kullanımına bağlı yan etkiler bu ilaçların periodontitis tedavisinde rutin ve uzun süreli kullanımını engellediğinden, seçici COX-2 inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. COX-2 inhibitörlerinin klasik NSAE ilaçlardan farkı, karboksilat grubunun bulunmayışıdır.<sup>15</sup> Meloksikam, nimesulid, etodolak ve selekoksib gibi COX-2 inhibitörlerinin COX-2'yi COX-1'e oranla 10-100 kat daha fazla inhibe ettiği bilinmektedir.<sup>16</sup> Seçici COX-2 inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalar hastalarda daha az yan etki ortaya çıktığını göstermişse<sup>16</sup> de son dönem çalışmalarla bu ilaçların yan etkilerinin bilinen aksine, kardiovasküler hastalık riskini artırdığı belirtilmektedir.<sup>17</sup> Vardar ve ark.,<sup>18</sup> kronik periodontitiste COX-2 inhibitörünün ("*Nimesulid*") etkisini incelemişler ve 10. günde dişeti dokusundan alınan örneklerde PGE<sub>2</sub> seviyesine bu ilacın etkisinin olmadığını, PGF<sub>2</sub> alfa seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir. Buna neden olarak COX-1 enzim sentezinin farklı enflamatuvar uyarıcı ile azaltılabiliyor olabileceğini belirtmişlerdir. Son dönemde sıçanlarda yapılan çalışmalarda, seçici COX-2 inhibitörlerinin ligatür veya endotoksin ile oluşturulan deneysel periodontitise bağlı gelişen kemik kaybını<sup>19</sup> ve dişeti PGE<sub>2</sub> seviyesini<sup>20</sup> azalttığı belirtilmiştir. Ancak henüz dişhekimiğinde kullanılmak üzere Amerika

Birleşik Devletler'deki Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı sistemik NSAİ ilaç bulunmamaktadır.

Yan etkilerden kurtulmak amacıyla, NSAİ ilaçların lipofilik ve dişeti dokularına absorbe olabilen yapıda olmasının avantajını kullanarak, topikal uygulanan çeşitli NSAİ ilaçların (flurbiprofen, oksazolo-piridin, piroksikam, meklofenamik asit, ketoprofen) kullanımı gündeme gelmiştir. Topikal (Ketorolak) NSAİ ilaç kullananlarda alveol kemiği kaybı ve dişeti oluşu sıvısı PGE<sub>2</sub> seviyesinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.<sup>21</sup> Preshaw ve ark<sup>22</sup> tedavi edilmemiş kronik periodontitis hastalarında ketorolak gargaranın etkisini incelemişler, ketorolak kullanımının DOS PGE<sub>2</sub> seviyesini anlamlı olarak azallığını belirtmişlerdir.

Lipooksijenaz ve siklooksijenazı inhibe eden bir diğer ajan olan triklozan (2, 4, 4'-triklor-2-hidroksidifenil eter) antiinflamatuvar ve antibakteriyel özelliğindedir. Triklozan içeren macunun plak, diştaşı, gingivitis ve çürük oluşumunu azalttığı bilinmektedir. İnsan çalışmalarında macun içindeki triklozanın derin periodontal ceplerin sıklığını, ataşman ve kemik kaybı gözlenen alanların sayısını azalttığı ortaya konmuştur.<sup>23</sup>

## 2. Lipoksinlerin düzenlenmesi

Araşidonik asidin hücre-hücre etkileşimi ile meydana gelen LX'ler, akut enflamasyonun çözülmesini sağlar. Enflamasyonda nötrofiller için frenleyici sinyaller olarak görev yapan endojen antiinflamatuvar medyatörler olarak tanımlanmıştır.<sup>24</sup> LX'ler, "eikosanoid" ailesinin trihidroksitetran içeren üyeleridir. Çeşitli lipit radikalleri gibi hızla sentezlenir, lokal çevrede aktive olur ve hızla enzimatik olarak parçalanırlar. LXA<sub>3</sub> ve LXB<sub>3</sub> olmak üzere iki temel bileşeni vardır. Uyarım sonucu trombosit-lökosit transselüler biyosentezi ile veya dokularda lökosit endotelial hücre transselüler biyosentezi ile damarsal lümen içinde hızla üretilir.<sup>25</sup> Bu ilişki sonucunda transselüler biyosentezik yol ile lökotrienler ve PG'ler oluşarak enflamasyon büyüyebilir veya LX'ler oluşarak olay frenlenenebilir.<sup>3</sup> LX'ler polimorf nüveli nötrofil (PMN) yanıtını 3 yol ile düzenler:<sup>3</sup> I) FMLP (formilmetiyonil-lösil-fenilalanin) ve lökotrien B<sub>3</sub>'ün (LTB<sub>3</sub>) endüklemediği kemotaksisin inhibisyonu; II) Endotelial hücrelerdeki adezyon ve transmigrasyon ile sitokin oluşumunun inhibisyonu (örn; IL-1β); III) Epitel hücrelerine nötrofil göçünü

etkilemesi. TNF-α ile stimüle olan insan PMN'lerinden IL-1β sekresyonunu LX analogları bloke eder. LX analogları, IL-1β salımını azaltarak ve IL-4 salımını stimüle ederek periodontitisin patogeneğinde rol oynar.<sup>26</sup> LXA<sub>3</sub>'ün DOS'ta bulunduğu ve lokalize agresif periodontitisli kişilerde *P. gingivalis*'e maruz kalan nötrofiller tarafından oluşturulduğu saptanmıştır.<sup>27</sup> Bu lipit medyatörünün agresif periodontitiste var olan enflamatuvar yanıtta etkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>27</sup>

En çok kullanılan NSAİ ilaç olan aspirin, PG'leri inhibe etme özelliğinin yanı sıra, "15-epimerik" LX'in endojen jenerasyonunu tetikleme özelliğine de sahiptir.<sup>28, 29</sup> LX'lerin anti-enflamatuvar özelliği, istenmeyen toksik etkileri ortadan kaldırabilme özelliğine bağlıdır. Bu özellik yeni tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir. Bu amaçla yapılan çeşitli *in vivo* hayvan çalışmalarına göre, LX ve LX analoglarının (LXA<sub>3</sub>, LXB<sub>3</sub>) enflamasyonu ortadan kaldırma etkileri şu özelliklere bağlanmıştır:<sup>3</sup> 1. Lökositler, endotelial ve epitelial hücreler, ve fibroblastların özgül reseptörleriyle etkileşerek bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenler, 2. Sıçan deneklerin deri, akciğer, böbreklerdeki nötrofillerin oluşturduğu enflamasyonu inhibe eder, 3. İkincil organ reperfüzyon hasarını oluşturan nötrofil kaynaklı akciğer hasarını önler, 4. Makrofajların lökositleri fagositozunu kolaylaştırır, 5. Kemokin ve sitokin ekspresyonunu ve gen regülasyonunu yönetir, 6. TNF-α'nın fonksiyonunu bloke eder, 7. Hücre proliferasyonunu inhibe eder, 8. Pulmoner ödemin çözülmesini hızlandırır, 9. COX-2'yi azaltarak ağrının kontrolünü sağlar, 10. Anjiyogenezisi önler.

Enflamatuvar cevapta düzenleyici mekanizmalarda oluşan bozukluk enflamasyonun çözülmesinde sorun olarak karşımıza çıkar. Bu durum periodontal hastalıklarda gözlemediği gibi kronik enflamasyona yol açar. Enflamasyonun yıkıcı etkilerini sınırlamaya yönelik olarak anti-enflamatuvar özellikteki LX ve LX analoglarının tedavi amacıyla kullanılabilmesi düşünülmektedir.<sup>30</sup> Bu hipotez ile ilgili yapılan çalışmalarda uygulanan LX'in nötrofil kaynaklı alveol kemiği kaybını azalttığı<sup>31</sup>, bağ dokusu yıkımını inhibe ettiği<sup>31</sup> ve PGE<sub>2</sub> üretimini azalttığı<sup>32</sup> saptanmıştır.

## 3. Sitokin mekanizmasının düzenlenmesi

Sitokinler, farklı hücrelerin üretimi ve aktivasyonunda etkin, otokrin veya parakrin mekanizma ile hücreden

hücreye bilgi transferi yapan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-18, TGF- $\beta$  ve çözünebilir TNF- $\alpha$  gibi çeşitli sitokinler ile IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) anti-enflamatuvar sitokin özelliği taşırlar.<sup>33</sup> IL-1 ve TNF- $\alpha$  ise pro-enflamatuvar sitokinlerdir.<sup>33</sup>

IL-1, periodontal patojenlerin kendilerine veya lipopolisakkarit (LPS) gibi ürünlerine karşı makrofaj, endotel hücresi, B hücresi, fibroblast, epitel hücresi ve osteoblast gibi birçok farklı hücre tarafından üretilen proenflamatuvar sitokindir.<sup>34</sup> Agonist etkiye sahip iki temel formu (IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ) ve rakip inhibitör fonksiyonunda çalışan IL-1ra formu bulunmaktadır. Periodontal hastalıkta var olan enflamasyon, ataşman kaybı ve kemik rezorpsiyonunda IL-1'in rolü vardır.<sup>35</sup> IL-1ra, IL-1'in ilgili reseptörlerine bağlanmasını önler, IL-1'in bağlanacağı reseptöre bağlanır ancak sinyal iletimini teliklemez.<sup>36</sup> Diğer bir proenflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ , IL-1 ile benzer etkilere sahiptir, LPS gibi mikrobiyal ürünlere karşı gelişen cevapta çoğunlukla makrofajlar tarafından üretilir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 endotel hücrelerine etki ederek nötrofillerin ve monositlerin ataşmanını artırır.<sup>37</sup> TNF- $\alpha$  ve IL-1, enflamatuvar cevapta PG ve MMP gibi doku yıkımında rol alan enzimlerin üretilmesini endüklerler.<sup>38</sup> Periodontal hastalıkta doku yıkımı ve kemik kaybını başlatma potansiyeline sahiptirler.

IL-1 ve TNF aktivitelerinin düzenlenmesi ile kontrolsüz enflamatuvar yanıtın ve buna bağlı gelişen yaygın doku yıkımının önleneceği düşünülebilir. Enflamatuvar yanıtın düzenlenmesini, doğal olarak anti-enflamatuvar sitokinler, sitokin antagonistleri ve monoklonal antikolar üstlenmektedir. IL-10 ve IL-4 gibi anti-enflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF üretimini engellerler. IL-1ra ve çözünebilir TNF reseptör antagonisti, ilgili reseptörlere kendileri bağlanarak sinyal iletimini önler, böylece biyolojik yanıtın gelişmesini önlerler.<sup>38</sup> Yüksek miktardaki çözünebilir TNF reseptörü TNF aktivitesini inhibe eder.<sup>39</sup> Çözünebilir IL-1 reseptörü de, çözünebilir TNF reseptörü ile benzer şekilde IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  fonksiyonlarına karşı etkilidir.<sup>33</sup>

Periodontal hastalık ile benzer patogeneze özelliklerine sahip olduğu düşünülen romatoit artiritin tedavisi amacıyla IL-1/TNF antagonistlerinin uygulamaları

Faz-II/III çalışmaları şeklinde yapılmaktadır. Faz-II, ilacın önceki dönemde saptanmış maksimum tolere edilebilen dozundan hareketle ilacın terapötik ve profilaktik dozları araştırılarak, plasebo ile karşılaştırılan çalışma dönemidir; Faz-III, çok merkezli, mümkün olan en fazla hasta üzerinde terapötik etkinliği saptamak için yapılan çalışma dönemidir. 472 şiddetli ve aktif romatoit artirit hastasına uygulanan 24 hafta süreli, rastgele dağılımlı, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada deri altına enjekte edilen 150 mg/gün IL-1ra uygulaması sonucunda hastalığın anlamlı olarak daha az ilerleme gösterdiği gözlemlenmiştir.<sup>40</sup> Araştırmacılar çalışma süresince ciddi bir yan etki ile karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir. Assuma ve ark.<sup>41</sup> maymun deneklerde oluşturdukları deneysel periodontitisin tedavisi amacıyla çözünebilir IL-1 ve TNF reseptör antagonistlerini enjekte etmişlerdir. Araştırmacılar histometrik değerlendirmelerinde, çözünebilir IL-1 ve TNF reseptör antagonisti uygulamasının enflamatuvar hücre sayısını %80, osteoklast hücre sayısını %67 ve alveoler kemik kaybını %60 oranında azalttığını gözlemişlerdir. Oates ve ark.<sup>42</sup> da, çözünebilir IL-1/TNF reseptör antagonisti ile tedavi ettikleri maymunların DOS örneklerinde pyridinolin (PYD) ve kemik alkalin fosfataz değerlerini saptamışlar, ayrıca fark (subtraction) radyografisi ile kemik yoğunluk miktarını ve alveoler kemik yüksekliğindeki değişimleri değerlendirmişlerdir. 4 haftalık tedavi periyodu sonrasında radyografik açıdan IL-1/TNF reseptör antagonisti uygulanan grupta kontrol grubuna göre alveol kemiği kaybını %50 oranında az olarak belirlemişlerdir. Ligatürlenmeyen veya ligatürlenip IL-1 veya TNF reseptör antagonisti uygulanan gruplara göre kontrol grubunda ilk hafta sonucunda DOS PYD seviyesini 35 kat artmış olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte araştırmacılar, DOS alkalin fosfataz seviyesinin ligatürlü ve ligatürsüz gruplar arasındaki farkının istatistiksel anlamlı olduğunu, antagonist ve kontrol grupları arasında ise istatistiksel anlamda farklılık olmadığını belirlemişlerdir. Bu sonuçlara göre fark radyografisi ve DOS PYD seviyesi periodontal hastalık ilerleyişinde göreceli değişiklikleri belirleyebilirken, DOS kemik alkalin fosfataz seviyesi belirleyememektedir.<sup>42</sup>

Proenflamatuvar sitokinlerin yıkıcı etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için uygulanabilecek diğer yöntem antagonist etkiye sahip anti-enflamatuvar

sitokinlerin kullanılmasıdır. Bu konuda özellikle IL-4, IL-10, IL-6 ve IL-11 üzerinde durulmaktadır. IL-4, monositlerden IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini, IL-2 ve IFN- $\gamma$ 'nın aktivitelerini ve IL-12 üretimini inhibe eder.<sup>43</sup> İnsan dişeti örneklerinden IL-1'in endüklemesi sonucu oluşan MMP-3 (stromelisin) salımını inhibe eder.<sup>44</sup> Ayrıca IL-1ra sentezini stimüle eder.<sup>45</sup> Yapılan çalışmalarda, periodontal hastalıklı dişeti dokularında IL-4 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir.<sup>46</sup> Çalışmalar IL-4 kullanımının periodontal hastalıkların tedavisinde yararlı sonuçları olabileceğine işaret etmektedir.<sup>44,46</sup>

İmmün ve enflamatuvar yanıtın baskılanmasında önemli rol oynayan IL-10, makrofaj fonksiyonunu, IL-12 üretimini, makrofaj kaynaklı IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 salımını inhibe eder, IL-1ra'nin üretimini artırır. B-hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlar.<sup>47</sup> IL-10; akut akciğer hastalığı, gut, iskemi, reperfüzyon hasarı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, psoriasis ve multiple sklerozis hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>33</sup>

IL-6, proenflamatuvar özelliğe sahip olmakla birlikte daha çok anti-enflamatuvar olma özelliğindedir. IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin sentezinde etkisi azdır,<sup>33</sup> IL-1 ve TNF sentezini azaltır.<sup>47</sup> IL-1ra ve çözünebilir TNF reseptörü sentezini ise artırır.<sup>33</sup>

Diğer bir anti-enflamatuvar sitokin olan IL-11 ise, TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$  ve IL-2 sentezini inhibe eder.<sup>33</sup> Kemoterapi sonucu trombositopeni, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kemoterapiye bağlı mukozitis ile psoriasis tedavisinde kullanılmakta ve gelecekteki kullanımları araştırılmaktadır.<sup>33</sup> Gerçekleştirilen bir hayvan çalışmasında ligatür ile oluşturulan deneysel periodontitis olgularında IL-11 uygulanmasının hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı gözlenmiştir.<sup>46</sup>

#### 4. Matris metalloproteinazların düzenlenmesi

Bağ dokusunun yıkımı ve yeniden şekillenmesi, çeşitli hastalıkların yanı sıra normal büyüme ve gelişim sürecinde de gözlenmektedir. Periodontal hastalıkta var olan doku yıkımının, sağlıklı durumdaki doku şekillenmesi mekanizmasındaki değişim nedeniyle olduğu düşünülebilir. Doku yapısının ana elemanlarından biri protein olduğu için, doku yıkımında proteinazlar anahtar enzimlerdir. Doku matris makro-

moleküllerinin yıkımında etkili proteinazlar dört temel sınıfta toplanabilir: metallo, serin, sistein, aspartik. Serin ve metallo ailelerine ait proteinazlar yıkımın erken safhalarında etkili olmaktadır.<sup>48</sup> MMP'ler, periodontal dokularda ekstraselüler matris şekillenmesi ve yıkımından sorumlu enzimlerin başında gelmektedir.<sup>50</sup> MMP'lerin temel fonksiyonları hücre plazma membranındaki veya ekstraselüler matristeki proteinlerin yıkımında rol oynamaktır.<sup>50</sup> Ekstraselüler matris kollagen ve kollagen olmayan (proteoglikan ve glikoprotein) proteinleri içerir. Kollagenazların kollajeni yıkabilmesi için, proteoglikan ve fibronektinin başlangıçta MMP-3 gibi spesifik MMP'lerce ortadan kaldırılması gerekir,<sup>51</sup> MMP'ler fibroblastlar, epitel hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından latent formda (proenzim) sentezlenir ve salınır. Latent formdaki bu enzimlerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir.<sup>51</sup> Periodontal hastalıkta mikrobiyal dental plak bileşenlerinin doğrudan veya dolaylı yoldan konak hücrelerini uyarması sonrası MMP'ler sentezlenir ve salınır. Nötrofil kaynaklı MMP'lerin seviyesinin periodontal hastalık ile ilişkili olduğu, periodontal tedavi ile bu seviyenin düştüğü gösterilmiştir.<sup>52,53</sup>

Organizmada MMP'lerin yıkıcı etkileri endojen (doğal) inhibitörler ile önlenmeye çalışılmaktadır. MMP'lerin serumda bulunan inhibitörü  $\alpha_2$ -makroglobülin, doku MMP inhibitörü TIMP (*Tissue inhibitor of metalloproteinase*) adını taşır, TIMP, MMP aktivitesini periselüler olarak,  $\alpha_2$ -makroglobülin ise MMP aktivitesini vücut sıvılarında kontrol eder. Enflamasyon sırasında yüksek moleküler ağırlıklı protein olan  $\alpha_2$ -makroglobülin, vasküler duvan geçerek ekstraselüler matrise ulaşır ve aktivitesini gösterir. Ortamda var olan MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki denge bozulduğunda patolojik olarak ekstraselüler matris yıkımı oluşur. Bu patolojik durum kanser invazyonu, artrit ve periodontitis gibi hastalıklarda söz konusudur.<sup>51</sup>

MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki bozulan dengenin düzenlenmesi amacıyla eksojen inhibitörlerin ortama eklenmesi ile MMP aktivitesinin blokajı düşünülmüştür. MMP blokajı; MMP üretimini önlenmesi, proenzimin aktif hale dönüşmesinin engellenmesi veya aktif hale dönüşmüş enzim aktivitesinin inhibisyonu suretiyle yapılabilir.<sup>49</sup> MMP'lerin Zn<sup>++</sup> ve Ca<sup>++</sup> bağlı bölgeleri bu enzimlerin inhibisyonu için uygun kısımlarıdır.<sup>49</sup> Fosfor içeren peptitler, sülfür bazlı inhibitörler

ve peptidil hidroksamik asit türevleri gibi çok sayıda spesifik şelasyon ajanları vardır. Fosfor içeren peptitlerden fosfonamidat ve tripeptitlerin fosfinat analogları potansiyel MMP inhibitörleridir.<sup>51</sup> Farmakolojik ilaç olarak en çok ilgi duyulan inhibitörlerden birisi hidroksamik asit türevleri olmuştur. MMP inhibitörleri akademik ve endüstriyel olarak araştırılmakta, tedavi edilemeyen ülserler ve kanserler ile prostatik, pankreatik ve gastrointestinal malign oluşumlarda uygulamaları üzerine çalışılmaktadır.<sup>51</sup>

Araştırmacılar, MMP'lerin sinerjistik etkilerinin olması nedeniyle; ancak çok sayıda enzimi hedefleyen ajanların tedavi amacıyla kullanılabileceğini ileri sürmektedir. Tetrasiklinler bu özelliğe sahip olup, MMP inhibitörü olarak kullanılan bir ilaç grubudur.<sup>51</sup> Tetrasiklinler; proenzimin aktivasyonunu önleyerek, aktive olmuş enzimi bloke ederek ve MMP aktivasyonunda etkili olduğu düşünülen reaktif oksijen ürünlerini inhibe ederek anti-enzimatik etki gösterirler.<sup>51</sup> Ayrıca TNF- $\alpha$  oluşumunu azaltarak doku yıkımını inhibe ederler.<sup>51</sup> Golub ve ark.<sup>55</sup> tetrasiklinlerin konak kaynaklı MMP'leri doğrudan inhibe ederek etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Konak cevap mekanizmasını değiştirmeye yönelik ilk tedavi modeli anti-enzimatik etkisinden dolayı subantimikrobiyal doz doksisisiklinin (SDD, 20 mg bid) uygulanmasıdır. Doksisisiklinin bu dozunun yan etki ve antimikrobiyal etki göstermediği, klinik periodontal parametreleri ise etkin biçimde azalttığı belirlenmiştir.<sup>56</sup> SDD'nin FDA onayı için kronik periodontitis hastalarındaki uygulamasının güvenlik ve etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.<sup>57,58,59</sup> Bu araştırmalara göre, 4-6 mm ve  $\geq 7$  mm sondalanan cep derinliğinin olduğu kronik periodontitisli bölgelerde kök yüzeyi düzleştirilmesi ile birlikte sistemik SDD kullanıldığında, klinik ataşman kaybı ve cep derinliklerinde anlamlı azalmalar sağlandığı belirlenmiştir.<sup>57,58,59</sup> Ayrıca SDD'nin, periodontal doku yıkımında etkili olan MMP-8'i inhibe ettiği<sup>57</sup>, epitelin yıkım ürünü olan laminin-5  $\gamma 2$  DOS seviyesini düşürdüğü<sup>60</sup> saptanmıştır. Cerrahi periodontal tedaviye ek olarak verilen SDD'nin, tedavinin başarısını artırdığı araştırmacılarca bildirilmiştir.<sup>61</sup>

Günümüze kadar ilki 1987 yılında Golub ve ark.<sup>62</sup>, tarafından tanımlanan 10 farklı kimyasal olarak modifiye edilmiş tetrasiklin (CMT) tedavi amacıyla geliştirilmiştir. Antimikrobiyal etkileri bulunmayan CMT

lerden 9'unun MMP'leri inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>61</sup> Hayvan çalışmalarında CMT'lerin periodontitis ilerleyişini durduğu gösterilmiş olup<sup>63,64</sup>, insanlarda yapılan *in vivo* çalışma bulunmamaktadır.

Kronik periodontitisli hastalarda DOS MMP-8 seviyesinin meloksikam kullanımından sonra da önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir.<sup>65</sup> Kronik periodontitisli hastalarda düşük doz flurbiprofenin tek başına kullanımına göre SDD ile birlikte kullanımının sinerjistik etki ile kollagenaz aktivitesini daha fazla azalttığı saptanmıştır.<sup>66</sup>

### 5. Kemik metabolizmasının düzenlenmesi

Osteopeni ve osteoporozun periodontal hastalıklar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.<sup>67,68</sup> Osteoporoz ve periodontitis 35 yaş sonrasında görülür ve bu hastalıklarda benzer risk faktörleri rol oynar. Bu nedenle osteoporoz ve osteopeni tedavi stratejilerinin periodontitis tedavisinde uygulanabileceği düşünülmektedir. Östrojen azalması osteoporozun oluşumu için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen azalması ile interproksimal alveol kemiği kaybı ve diş kaybı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>69</sup> Yapılan araştırmalarda, östrojen tedavisi gören kişilerde tedavi görmeyenlere göre anlamlı olarak daha az klinik ataşman kaybı ve diş kaybı gözlenmiştir.<sup>70</sup> Bununla birlikte Bollen ve ark.<sup>71</sup> hormon tedavisinin diş sayısı ve alveol kret yüksekliğine etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca östrojen tedavisi plak nedenli periodontal enflamasyonu önleyemez.<sup>72</sup>

Osteoprotegerin (OPG) ve Nükleer faktör- kapp B ligand reseptör aktivatörü (RANKL), osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde etkili iki moleküldür. RANKL osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu endüklerken, OPG bu mekanizmayı bloke etmektedir. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu düzenlemek amacıyla geliştirilen klinik ve farmakolojik stratejilerin hedefi osteoblast ve osteoklast aktivitesini etkileyen faktörlerdir.<sup>5</sup> Bifosfonatlar hidroksilapatit kristallerine yüksek afiniteye sahiptir, böylece osteoklast aktivitesini inhibe eder.<sup>73</sup> Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlar osteoklast aktivitesini direkt olarak inhibe ederek etki gösterirler. Bu ilaçların aynı zamanda kemik ve bağ dokusu yıkımında etkili olan MMP aktivitesini inhibe

etme özelliği de bulunmaktadır.<sup>74</sup> Bifosfonatlardan biri olan alendronat'ın maymun ve köpeklerde oluşturulan deneysel periodontitis modellerindeki periodontal kemik kaybını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.<sup>75,76</sup> Sıçanlara bifosfonatların topikal ve sistemik uygulaması ile, periodontal cerrahi sonrası alveol kemiği rezorbsiyonunda azalma gözlenmiştir.<sup>77,78</sup> Buduneli ve ark.<sup>79</sup> sıçanlarda endotoksinle oluşturdukları deneysel periodontitiste SDD ve alendronatı birlikte uyguladıkları grupta, bu ajanların tek başlarına kullanımlarına göre alveol kemiği kaybında anlamlı olarak daha fazla azalma gözlemişlerdir. İnsanlarda yapılan bir pilot çalışmada ise, periodontitisle ilişkili alveol kemiği kaybını alendronatın yavaşlattığı belirlenmiştir.<sup>80</sup> Bununla birlikte cerrahisiz periodontal tedaviye ek olarak kullanılan bifosfonatın kemik kütlesindeki değişimde ek yarar sağlamadığı belirlenmiştir.<sup>81</sup> Bifosfonatın periodontal enflamasyonun klinik parametrelerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır.<sup>82</sup> Bifosfonatın kullanıldığı uzun dönemli, kontrollü daha fazla çalışmanın yapılmasına gerek vardır.

#### 6. Nitrik oksit sentaz aktivitesinin düzenlenmesi

Konak savunmasının ilk hattında görev alan hücreler nötrofillerdir. Bu hücreler yabancı, zararlı bileşenleri fagosite etme özellikleri ile konağı enfeksiyondan korumaya çalışır.<sup>3</sup> Ancak nötrofiller bu görevlerini yaparken açığa çıkardıkları ürünleri ile de doku yıkımına yol açmaktadır. Nötrofillere bağlı doku yıkımı periodontal hastalık, romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve vaskülit gibi birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır.<sup>83</sup> Aktive olan nötrofillerden, mikroorganizmaların öldürülmesinde etkili reaktif oksijen ürünleri salgılanır.<sup>84</sup> Reaktif oksijen ürünlerinin çoğu PMN ve makrofajlar tarafından üretilir ve çok kısa ömürlüdür. Dokularda yıkım meydana getiren en önemli reaktif oksijen ürünleri hidroksil radikal, süperoksit anyonu, nitrik oksit (NO), hipoklorit asit, hidrojen peroksit ve tek oksijendir. Bu ürünler protein, yağ, karbonhidrat ve nükleik asitleri içeren tüm biyolojik molekülleri yıkıma uğratabilir.<sup>85</sup>

Biyolojik yanlanma ömrü çok kısa olan NO, L-arginininden NO sentaz (NOS) ismi verilen 3 izoenzim ile sentezlenir; endotelial (eNOS), nöral (nNOS) ve endüklenebilir (iNOS).<sup>86</sup> eNOS ve nNOS, NO sentezini dışarıdan bir uyarıya gerektirmeden, düzenli bir şekilde yapar. Bununla birlikte iNOS enflamatuvar uya-

rana karşı cevap olarak yüksek konsantrasyonda NO üretilmesini sağlar.<sup>87</sup>

Serbest oksijen radikallerinin sitotoksik özelliklerini ortadan kaldırmak için, bu radikalleri nötralize etmeye yönelik farmakolojik girişimler yeni bir tedavi yaklaşımını ortaya koymuştur. Ancak günümüze değin sadece NO inhibisyonuna yönelik tedavi seçeneklerinden bahsedilmiştir. NOS inhibisyonu amacıyla "merkaptotalkilguanidin" (MEG) kullanılan artritli hastalarla enflamasyonun azaldığı saptanmıştır.<sup>88</sup> MEG, NOS'u bloke eder, peroksinitratı yok eder, siklo-oksijenazı inhibe eder.<sup>89</sup> Deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlara enjekte edilen NO inhibitörlerinden "aminoguanidin" ve MEG'in konak yıkımını azalttığı belirlenmiştir.<sup>90</sup>

Enflamasyonun düzenlenmesinde etkili önemli medyatörlerden biri de Nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B)'dir.<sup>91</sup> Birçok enflamatuvar hücrenin stoplazmasında inaktif olarak bulunur. Proenflamatuvar uyarıya bağlı olarak aktive olur ve salınır. LPS, sitokinler, ileri glikasyon sonlanma ürünü olan proteinler, oksidanlar ve virüsler NF- $\kappa$ B'i aktive eder.<sup>92</sup> NF- $\kappa$ B hücre membranına difüze olur. DNA'ya bağlanır, sitokin gen ekspresyonuna ve salımına neden olur. Osteoklast farklılaşmasında önemli role sahiptir. Çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla "pirolidin ditiyokarbamat" ve "proteosom" inhibitörleri gibi ajanların NF- $\kappa$ B düzenlenmesindeki rolü araştırılmaktadır.<sup>91,93</sup> Jimi ve ark.<sup>94</sup>, I kappa B (I- $\kappa$ B)-kinaz peptid inhibitörünün NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve osteoklastogenezizi *in vitro* ve *in vivo* inhibe ettiğini belirlemişlerdir. Aynı zamanda I- $\kappa$ B-kinaz peptid inhibitörünün TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerini azalttığı gözlenmiştir.<sup>94</sup>

ROÜ'nin çeşitli uyarılar ile NF- $\kappa$ B aktivasyonunda etkili olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle anti-oksidanların NF- $\kappa$ B inhibitörü olarak etkisi olabileceği düşünülmüştür. Araştırmalarda E vitamini, "pirolidin ditiyokarbamat", selenoproteinler, askorbik asit, "di-metil sulfoksit", "S-allil sistein" in de *in vitro* olarak NF- $\kappa$ B aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>95</sup> Ayrıca kortikosteroidlerin de etkili NF- $\kappa$ B inhibitörü olduğu ileri sürülmüştür.<sup>96</sup>

#### Konak Yanıtını Değiştirmeye Yönelik Girişimlerde Periodontal Hastalıkların Tedavi Edebilir Miyiz?

Kronik periodontitis tedavisinde, hastanın günlük plak kontrolü ile birlikte etkin profesyonel diş yüzeyi

temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemleri sonucu mikroorganizmalar ve ürünlerinin uzaklaştırılması birçok olguda aktif tedavinin başarılı olmasını sağlamaktadır. Bu tedavi işlemleri içerisinde hasta ve hekim tarafından gerçekleştirilecek olan mikrobiyal plak kontrolü oldukça önem taşımaktadır. Bununla birlikte özgül mikroorganizmaların ortamda bulunması ile periodontal doku yıkımının büyüklüğü arasında çok fazla ilişki bulunmamaktadır.<sup>97</sup> Şiddetli yaygın kronik periodontitis hastalarında yapılan çalışmalar, bu bireylerde mikroorganizmalara karşı aşırı immünoenflamatuvar yanıtın gelişebildiğini ortaya koymuştur.<sup>98,99</sup>

Yapılan araştırmaların ışığında, şiddetli periodontitis için yüksek risk taşıyan kişilerin hastalık oluşmadan önce belirlenmesi yakın bir gelecekte olası görünmektedir. Sigara kullanıcıları, diyabet hastaları, IL-1 geninde veya araştırmalar sonucu ortaya çıkabilecek önemli bir geninde polimorfizm bulunanlar, psikolojik stres altındakiler, menapoz sonrasında östrojen eksikliği olan kişiler gibi periodontal hastalığın risk faktörleri arasında sayılan durumlar tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu tür risk grubundaki hastalarda, periodontitisin tedavisi için mikrobiyal plak kontrolü ile birlikte konak yanıtı mekanizmasının düzenlenmesine yönelik tedavi girişimleri tedavi sonuçlarının başarısını arttırabilir. Periodontal hastalığın patogeneze yönelik son dönem çalışmalar ile mikrobiyal plak kontrolünün önemi daha çok ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle konak yanıtı mekanizmasının düzenlenmesine yönelik tedaviler, ancak mikrobiyal plak kontrolü ile birlikte uygulandığında ek yarar getirebilir.

## Sonuç

Klinik çalışmalar, NSAİ ilaçlar ile araşidonik asit metabolitlerinin inhibisyonu sonucunda periodontitisin ilerlemesinin azaldığını ortaya koymuştur. Son yıllarda bazı COX-2 inhibitörü NSAİ grubu ilaçların ciddi yan etkileri bildirildiği için, mekanik tedaviye ek olarak bu ilaçların periodontal hastalığın tedavisinde kullanılması bugün için mümkün görünmemektedir. İnsanlarda alveol kemiği kaybının önlenmesi için bifosfonatların sistemik kullanımının da yan etkileri olabilir. Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar, kronik periodontitisin cerrahsiz periodontal tedavisine

yardımcı olarak subantimikrobiyal doz doksisisiklinin kullanılabileceğini ve olumlu sonuçlar alındığını ortaya koymuştur. Şiddetli kronik periodontitisin tedavisine yönelik yeni tedavi yaklaşımı olan konak yanıtı mekanizmasının düzenlenmesi konusunda daha ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

## Kaynaklar

1. Consensus Report for Periodontal diseases: Pathogenesis and microbial factors: *Ann Periodontol* 1996; 1: 926-932.
2. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000; 1997; 14: 9-11.
3. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new Paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82-90.
4. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-267.
5. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl 6): 108-129.
6. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential safer anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1993; 95: 40-44.
7. Flower RJ. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev* 1974; 26: 33-67.
8. Sala A, Zarini S, Bolla M. Leukotrienes lipid bioeffectors of anti-inflammatory reactions. *Biochemistry (Mosc)* 1998; 63: 84-92.
9. Offenbacher S, Odle BM, Van Dyke TE. The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res* 1986; 21: 101-112.
10. Mendieta CF, Reeve CM, Romero JC. Biosynthesis of prostaglandins in gingiva of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 44-47.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-235.
12. Gomes BD, Hausmann CE, Weinfeld N, De Luca C. Prostaglandins: bone resorption stimulating factors released from monkey gingiva. *Calcif Tissue Res* 1976; 19: 285-293.
13. Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, English R, Goldhaber P. Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J Periodontol Res* 1988; 23: 381-385.



14. Bragger U, Muhle T, Fourmoussis J, Lang NP, Mombelli A. Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery. *J Periodontol Res* 1997; 32: 575-582.
15. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, et al. Structural basis of selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384: 644-648.
16. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47 (suppl 2): 78-87.
17. Bresalier RS, Sandler RS, Quan et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005; 352: 1092-1102.
18. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E<sub>2</sub> and prostaglandin F<sub>2</sub> and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 57-63.
19. Holzhausen M, Spolidorio DM, Muscara MN, Hebling J, Spolidorio LC. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2005; 40: 208-211.
20. Vardar S, Buduneli E, Baylas H, Berdeli AH, Buduneli N, Atilla G. Individual and combined effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005; 76: 99-106.
21. Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 329-338.
22. Preshaw PM, Lauffart B, Brown P, Zak E, Heasman PA. Effects of ketorolac tromethamine mouthrinse (0.1%) on crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations in untreated chronic periodontitis. *J Periodontol* 1998; 69: 777-783.
23. Rosling B, Wannfors B, Volpe AR, Furuichi Y, Ramberg P, Lindhe J. The use of a triclosan/copolymer dentifrice may retard the progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 873-880.
24. Serhan CN. Lipoxin biosynthesis and its impact in inflammatory and vascular events. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212: 1-25.
25. Serhan CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions. Evidence for the transformation of leukotriene A<sub>4</sub> by platelet 12-lipoxygenase in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85: 772-780.
26. Pouliot M, Serhan CN. Lipoxin A<sub>4</sub> and aspirin-triggered 15-epi-LXA<sub>4</sub> inhibit tumor necrosis factor- $\alpha$ -initiated neutrophil responses and trafficking: novel regulators of a cytokine-chemokine axis relevant to periodontal diseases. *J Periodontol Res* 1999; 34: 370-373.
27. Kantarcı A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 4-12.
28. Clária J, Lee MH, Serhan CN. Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation. *Mol Med* 1996; 2: 583-596.
29. Fierro IM, Kutok JL, Serhan CN. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: aspirin-triggered-15R-lipoxin A<sub>4</sub>. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 385-392.
30. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82-90.
31. Serhan CN, Jain A, Marleau S et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 2003; 15, 171: 6856-6865.
32. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA, Van Dyke TE, Serhan CN. Lipoxin A<sub>4</sub> analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry* 2000; 39: 4761-4768.
33. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.
34. Dinarello CA. The biology of interleukin 1 and comparison to tumor necrosis factor. *Immunol Lett* 1987; 16: 227-232.
35. Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis* 2002; 186: 511-516.
36. Schiff MH. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(Suppl-1): 103-108.
37. Bevilacqua MP, Pober Js, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 2003-2011.

38. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74: 391-401.
39. Van der Poll T, Jansen J, van Leenen D, et al. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 1993; 168: 955-960.
40. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-2204.
41. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160: 403-409.
42. Oates TW, Graves DT, Cochran DL. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experiment periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 137-143.
43. Gemmell E, Marshall RI, Seynour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune hemostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: 112-143.
44. Jenkins K, Javadi M, Borghaei RC. Interleukin-4 suppresses IL-1 induced expression of matrix metalloproteinase-3 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2004; 75: 283-291.
45. Hart PH, Vitti GP, Burgess DR, Whitty GA, Piccoli DS, Hamilton JA. Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 3803-3807.
46. Ukai T, Mori Y, Onoyama M, Hara Y. Immunohistological study of interferon-gamma- and interleukin-4-bearing cells in human periodontitis gingiva. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 901-908.
47. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-320.
48. Martuscelli G, Fiorellini JP, Crohin CC, Howell TH. The effect of interleukin-11 on the progression of ligature induced periodontal disease in the beagle dog. *J Periodontol* 2000; 71: 573-578.
49. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 144-157.
50. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 28: 500-510.
51. Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol 2000* 2000; 24: 226-238.
52. Kinane DF, Darby IB, Said S, et al. Changes in gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels during periodontal treatment and maintenance. *J Periodontol Res* 2003; 38: 400-404.
53. Mantyla P, Stenman M, Kinane DF, et al. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontol Res* 2003; 38: 436-439.
54. Shapira L, Soskolne WA, Houry Y, Barak V, Halabi A, Stabholz A. Protection against endotoxic shock and lipopolysaccharide-induced local inflammation by tetracycline: correlation with inhibition of cytokine secretion. *Infect Immun* 1996; 64: 825-828.
55. Golub LM, Lee HM, Lehrer G, et al. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontol Res* 1983; 18: 516-526.
56. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res* 1998; 12: 27-31.
57. Emingil G, Atila G, Sorsa T, Luoto H, Kirilmaz L, Baylas H. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 106-115.
58. Gurkan A, Cinarcik S, Huseyinov A. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline: effect on clinical parameters and gingival crevicular fluid transforming growth factor-beta levels in severe, generalized chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 244-253.
59. Preshaw PM, Hefti AP, Novak MJ et al. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: a multicenter trial. *J Periodontol* 2004; 75: 1068-1076.
60. Emingil G, Atila G, Sorsa T, Savolainen P, Baylas H. Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5  $\gamma 2$  chain levels in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 1387-1396.
61. Gapski R, Barr JL, Sarment DP, Layher MG, Socransky SS, Giannobile WV. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial. *J Periodontol* 2004; 75: 441-452.

62. Golub LM, McNamara T, D'Angelo G, Greenwald R, Ramamurthy N. A non-antibacterial chemically-modified tetracycline inhibits mammalian collagenase activity. *J Dent Res* 1987; 66: 1310-1314.
63. Ramamurthy NS, Rifkin BR, Greenwald RA et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-mediated periodontal bone loss in rats: a comparison of 6 chemically modified tetracyclines. *J Periodontol* 2002; 73: 726-734.
64. Karimbux NY, Ramamurthy NS, Golub LM, Nishimura I. The expression of collagen I and XII mRNAs in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in rats: the effect of doxycycline and chemically modified tetracycline. *J Periodontol* 1998; 69: 34-40.
65. Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol* 2002; 73: 103-109.
66. Lee HM, Ciancio SG, Tuter G, Ryan ME, Komaroff E, Golub LM. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis patients is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J Periodontol* 2004; 75: 453-463.
67. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis and periodontitis postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71: 1492-1498.
68. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M et al. The role of osteopenia in periodontal disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1076-1084.
69. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in post menopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68: 24-31.
70. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 778-786.
71. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Number of teeth and residual alveolar ridge height in subjects with a history of self-reported osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 970-974.
72. Duarte PM, Goncalves PF, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Humberto Nociti F Jr. Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2004; 39: 107-110.
73. Fleisch H. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919-944.
74. Nakaya H, Osawa G, Iwasaki N, Cochran DL, Kamei K, Oates TW. Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2000; 71: 1158-1166.
75. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992; 63: 825-830.
76. Reddy MS, Weatherford TW III, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jack TM. Alendronate treatment of naturally occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995; 66: 211-217.
77. Yaffe A, Golomb G, Breuer E, Binderman I. The effect of topical delivery of novel bisacylphosphonates in reducing alveolar bone loss in the rat model. *J Periodontol* 2000; 71: 1607-1612.
78. Kaynak D, Meffert R, Bostanci H, Gunhan O, Ozkaya OG. A histopathological investigation on the effect of systemic administration of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the rat mandible. *J Periodontol* 2003; 74: 1348-1354.
79. Buduneli E, Vardar S, Buduneli N, et al. Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2004; 75: 1516-1523.
80. Jeffcoat MK, Reddy MS. Alveolar bone loss and osteoporosis: Evidence for a common mode of therapy using the bisphosphonate alendronate. In: Davidovitch Z, Norton L, eds. The biologic mechanism of tooth resorption and replacement by implants. *Boston: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics* 1996. 365-373.
81. Lane N, Armitage GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005; 76: 1113-1122.
82. Kantarcı A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2006; 40: 144-163.

83. Baumann H, Gauldie J. Acute phase response. *Immunol today* 1994; 15: 74-80.
84. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: 54-78.
85. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 287-296.
86. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al. Nitric oxide synthase isozymes characterization, purification, molecular cloning and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121-1131.
87. Southan GJ, Szabo C. Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 383-394.
88. Braun E, Banquerigo ML, Firestein GS, Boyle DL, Salzman AL, Szabo C. Collagen induced arthritis: reversal by mercaptoethylguanidine, a novel antiinflammatory agent with a combined mechanism of action. *J Rheumatol* 1998; 25: 1785-1793.
89. Zingarelli B, Southan GJ, Gilad E, O'Connor M, Salzman AL, Szabo C. The inhibitory effects of mercaptoalkylguanidines on cyclo-oxygenase activity. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 357-366.
90. Lohinai Z, Benedek P, Feher E et al. Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 353-60. Erratum in: *Br J Pharmacol* 1998; 123:741.
91. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intens care Med* 1998; 24: 1131-1138.
92. Böhler H, Nawroth PP. Nuclear factor  $\kappa$ B- a new therapeutic approach? *Intensive Care Med* 1998; 24: 1129-1130.
93. Chatterjee PK, di Villa Bianca RD, Sivarajah A, McDonald MC, Cuzzocrea S, Thiemeermann C. Pyrrolidine dithiocarbamate reduces renal dysfunction and injury caused by ischemia/reperfusion of the rat kidney. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 271-280.
94. Jimi E, Aoki K, Saito H, D'Acquisto F et al. Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 617-624.
95. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor  $\kappa$  B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1131-1138.
96. Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kB and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 752-756.
97. Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 202-215.
98. Salvi GE, Yalda B, Collins JG et al. Inflammatory mediator response as potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 68: 127-135.
99. Kornman KS, Crane A, Wang HY et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Demet PİRHAN  
Ege Üniversitesi,  
Dişhekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji AD  
35100 Bornova / İZMİR  
Tel : 0232 388 11 05  
Faks : 0232 388 03 25  
E-posta : demetcan\_tr@yahoo.com