

500 C alı sı r et al.

val homojenat IL-10 seviyeleri S-80 grubunda belirlendi ($p < 0.05$). LO grubundaki serum ve diş eti homojenat IL-1b seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Hem 80 hem de 150 mg/kg hümkik asit dozları , periodontite bağlı kemik kaybı nı ve enflamasyonu önemli ölçüde azalttı , ancak bu iki grup arası ndaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalı şmanı n sı nı rları dahilinde, sı çan modelinde sistemik olarak 80 mg/kg dozunda uygulandı ğı nda alveoler kemik kaybı nı önleyebilece ği ve enflamasyonu azaltabilece ği önerilebilir.

Periodontitis, ba ğ ile karakterize bir destek doku hastalı ğı dır . doku ataşmanı ve alveol kemi ği çok sayı da periodontopatojene karşı inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlarla oluşan kayı ptı r (1). Bu hastalı k sı klı kla birbirini takip eden aktif ve pasif dönemlerle karakterize periyodik kronik bir hastalı ktı r (2,3).

Periodontitis oluşumunda çeşitli faktörler rol oynaması na rağmen, mikrobiyal dental plak birincil faktör olarak tanı mlanmı ştı r (4).

Ancak mikrobiyal dental plak, hastalı ğı n patogenezi için tek başı na yeterli değildir. Bakteri ve konakçı arası nda bir dizi etkileşim olduğu düşünölmektedir.

oluşumunda ba ğı şı klı k mekanizması ve hastalı ğı n ilerlemesi (5). Enflamasyon sürecindeki kemik kaybı , önemli düzeyde inflamatuvar göstergeler ve bu göstergelerin dişeti dokuları na penetre olması ile ilişkilidir. Bu göstergelerden en önemlilerinden biri de sitokindir (6).

Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan ve immün sistemi düzenleyen hormon benzeri mediatörlerdir (7). Sitokinler (interlökin [IL]- 1b, IL-10, vb.) ile periodontal doku kaybı arası ndaki neden-sonuç ilişkisi gösterilmiştir (8,9). IL-1, hücrelerin enfeksiyon tarafı na toplanması nı sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir. Kemik yı kı m süresini iyileştirir (10). IL-10, periodontal hastalı kta çeşitli hücre tipleri üzerinde antiinflamatuvar etkiler ve immün yanı t üzerinde düzenleyici etkiler göstermiştir (11,12).

Geleneksel tedavi şunları içerir: mikrobiyal mekanik uzaklaştı rma öçekleme ile plak ve kalkülüs ve

Kök testere. Bununla birlikte, bazı hastalarda yardımcı kemoterapötiklere ihtiyaç duyulabilir (13). Periodontal dokuları nı yı kı mı ile konak tepkisi arası nda doğrudan bir ilişki olduğu için, antibakteriyel uygulamalara ek olarak, konak tepkisini modüle eden terapötik uygulamalar da periodontitis tedavisinde faydalı olabilir (14). Bazı reaktifler hem antimikrobiyal hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip olabilir ve bu nedenle periodontal hastalı k patolojisinin birçok yönünü kontrol etmek ve tedavi etmek için yararlı olabilir. Bu amaçla hümkik asidin (HA) bu tür iltihaplanma üzerindeki etkilerini inceledik.

HA'lar doğada yaygın olarak bulunan organik karbon formları dı r (15). Diğer bir deyişle hümkik yapı lar organik maddelerin kabası nı oluşturmaktadır r (16). Doğal olarak oluşan HA'lar, tüm topraklarda ve su yüzeylerinde bulunan kahverengi-siyah renkli organik asitlerdir (17). Çamurun varsayı lan iyileştirici etkileri nedeniyle, HA'lar uzun zaman önce Babil ve Roma İmparatorluğu'nda terapötik olarak kullanı lmı ştı r. Ondokuzuncu yüzyı lı n başları nda Avrupa'da kadın hastalı kları ve romatizmal hastalı klar için çamur banyoları sunuldu. Mide, ba ğı rsak veya karaci ğer hastalı kları için içme kürleri olarak kullanı ldı lar. Daha sonra kas-iskelet ve deri hastalı kları nda kullanı lmı ştı r (18). Son zamanlarda HA'lar, anti-enflamatuvar (18), antiviral (18), antibakteriyel (19), anti-alerjik (19), anti-ülserojenik (19) vb. özellikleri nedeniyle tı p alanı nda yaygın bir uygulama alanı na sahiptir. Ancak bilgimiz dahilinde periodontal dokular üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalı şma bulunmamaktadır r.

Diş hekimli ği alanı nda bununla ilgili deneysel çalı şma.

HA'lar, iltihaplanma sürecinin her iki fazı nı (eksüstasyon ve proliferasyon) baskı ladı kları ve araşidonik asit zincirinin lipoksijenaz yolunu engelledikleri için anti-enflamatuvar etkilerini farklı şekillerde sergilerler. Araşidonik asit, hücre zarı nı n ayrı lması bir parçası dı r ve lökotrienler, tromboksan ve prostasiklin gibi inflamatuvar mediatörler için substrattı r (18).

HA'nı n dermal, oral veya subkutan uygulaması enflamasyon üzerinde inhibitör etkiye yol açar. Bu etkinin flavo ile ilgili olduğuna inanılmaktadır r.

HA'da bulunan noid grupları . Ek olarak literatür, kı rı mız kan hücrelerinin HA varlı ğı nda daha fazla oksijen taşı yabildi ğini göstermiştir; bu nedenle, ilave oksijen nedeniyle iyileşme çok daha hızlı dı r.

HA'lar, hücre duvarı geçirgenli ğini artırarak ve minerallerin kandan vücuda daha kolay aktarı lması nı sağlayan dilatör görevi görür. kemik ve hücreler (15).

Bu nedenle çalı şmamız ı n amacı , deneysel bir periodontitis modelinde HA'nı n kemik rezorpsiyonu ve diş eti iltihabı üzerindeki sistemik etkilerini araştı rması dı r.

materyal ve metodlar

Hayvanlar ve deneysel periodontitis modeli

Çalı şma protokolü ve deney tasarımı Cumhuriyet Üniversitesi Tı p Fakültesi Hayvan Eti ği Kurulu tarafı ndan onaylandı . Deneyde toplam 38 adet erkek Wistar sı çanı kullanı ldı . Vücut a ğı rlı kları

deneyin başı nda 280 ila 320 g arası nda değişiyordu. Deney hayvanları nı n seçiminde, sı çanları n sağlıklı olması ve daha önceki bir deneyin parçası olmaması gibi bazı özellikleri dikkatle kontrol edildi. Her gruptaki sı çanlar aynı koşullar altında farklı kafeslerde beslendi. Tüm sı çanlar beslendi

her gün ve gece 12 saat aralı klarla ve 21 1°C sıcaklıkta ve %40-60 nemde standart diyet ve su ile. Sı çanlar çalı şmadan 10 gün önce yeni yaşam koşulları na hazı rlanmak için metal kafeslere yerleştirildi. Çalı şmamızı n deneysel aşamaları Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı nda gerçekleştirildi.

Hayvanlar rastgele aşağı daki gibi beş gruba ayrı ldı :

- Bağı lanmamı ş (NL) grup (n = 6).
- Yalnız ca bitişik harf (LO) (n = 8).
- Bağı artı ğı HA (20 mg/kg) (S-20) grubu (n = 8).
- Bağı artı HA (15 gün için günde 80 mg/kg) (S-80) grubu (n = 8).
- Bağı artı HA (15 gün için 150 mg/kg/gün) (S-150) grubu (n = 8).

Deneyel periodontitis indüksiyonu

LO, S-20, S-80 ve S-150 grupları na genel anestezi altında ketamin (40 mg/kg; Eczacı başı İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ve 4/0 ipek sütür (Doğsan İlaç) kullanı larak ligatür yerleştirilmesi gerçekleştirildi. Sanayi, İstanbul, Türkiye) sağ mandibular kadranları n birinci azı dişlerinin çevresine submarjinal olarak yerleştirildi. Uygulamalardan sonra diğışler kontrol edildi. Tüm bitişik harfler aynı operatör (MC) tarafı ndan yerleştirildi. HA, 15. günde ölüme kadar 0.5 mL/gün gastrik beslenme ile sistemik olarak uygulandı . Kan örnekleri kardiyak ponksiyonla alı ndı ktan sonra 15. günde tüm hayvanlar öldürüldü.

Mandibula disseke edildikten sonra ekli diş etini sağlam tutarak kaslardan ve yumuşak dokudan arı ndı rı lı mı ş

kemik ile sağ çeneler morfolojik, histopatolojik ve enzime bağı lı immünosorbent testi (ELISA) analizi için kullanı ldı .

Hümitik asitin hazı rlanması ve içeriği

HA, Batı Karadeniz bölgesinden gelen turbadan elde edilmiştir.

HA, uygun konsantrasyonlara ulaşmak için steril salin solüsyonunda seyreltildi. HA çözümlerimiz ayrı ca

Si, Se, Ca, Mg, Fe, Zn gibi eser elementler içermektedir (Şek. 1).

Alveolar kemik kaybı nı n ölçümü

Semento-emayeyi belirlemek için

çeneler sulu metilen mavisi (%1; Merck & Co., Inc., NJ, ABD) ile boyandı . Tı bbi lenslerle bir stereomikroskopa (9 25 büyütme; Stemi DV4, Carl Zeiss, Almanya) bağı lı bir dijital kamera (Nikon D90; Nikon Corp., Tokyo, Japonya), vücudun bukkal ve damak yönlerinden standartlaştı rı lı mı ş resimler çekmek için kullanı ldı . her örnek Alveolar kemik yüksekliği, mine sementinden olan mesafe kaydedilerek ölçüldü.

alveolar kemik tepesi ile bağlantı . Ölçümler üçte alı ndı

hem bukkal hem de lingual taraftaki noktalar. Her kökün ortası ndan geçen hayali çizgi değerlendirildi. Altı ölçüm

her diğışten yapı lı mı ş ve bir ortalama her bir diş için değer hesaplandı .

Alveolar kemik kaybı ölçümü, Image J yazı lı mı tarafı ndan değerlendirildi.

Alveolar kemik kaybı nı n morfolojik ölçümü, numunelerin kimliğinden habersiz olan tek bir araştı rmacı (AA) tarafı ndan yapı ldı .

histopatolojik analiz

Histolojik analiz, numunelerin kimliğini de bilmeyen tek bir araştı rmacı (FG) tarafı ndan gerçekleştirildi. Mandibula örnekleri, %10 nötr tamponlu formalinde fikse edildi.

4°C'de 24 saat ve %10 formik asit içinde 4°C'de yaklaşık k 6-8 gün demineralize edildi.

Periodontitis 501'de hümitik asit

Örnekler daha sonra dehidre edildi, örneklendi, parafine gömüldü ve hematoksilen ve eozin boyaması için bukkolingual düzlemde azı dişleri boyunca kesildi. Parafine gömülmüş numunelerin 5 mm kalı nlı ğı nda kesitlenmesi, yeni bir steril tek kullanı mlı k bı çaklı bir mikro tom üzerinde gerçekleştirildi. 5 mm kalı nlı ğı nda beş bölüm

bitişik harflerin yerleştirildiği bukkal ve lingual alanlara karşı lı k gelen sertlik, ı şı k mikroskobu (Nikon Eclipse, E600) ile değerlendirildi.

Periodontal dokuları n enflamatuar hücre infiltrasyonu (ICI), osteoblastik aktivite (yüzeyleri oluşturan) ve alveolar kemik ve interdental septum osteoklastları nı n sayı sı ölçüldü. ICI, yarı kantitatif bir puanlama ile belirlendi: görünür ICI yok, 0; biraz görünür ICI, 1; ve yoğun ICI, 2. Osteoblastik değerlendirmede

aktivite, şekillendirme yüzeylerini, osteoid ve küboidal osteo blastlarla sı nı rlanan aktif kemik oluşum yüzeylerinin görünürlüğü ile tanı mladı k. Osteoblastik aktivite, yarı kantitatif puanlama ile belirlendi: aktivite yok, 0; hafif-orta aktivite, 1; ve yüksek aktivite, 2. Osteoklastlar, sayı ları na göre sayı ldı .

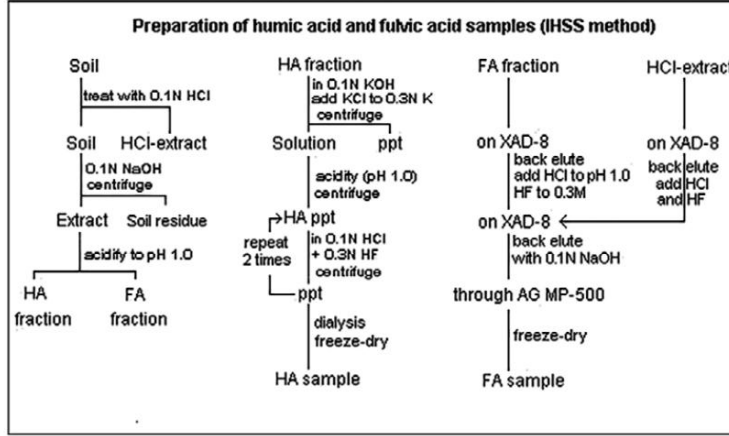
morfoloji. Birinci moları n uzun eksenine paralel olan kesitlerin üzerine kenar uzunlukları 3 mm olan kare grid üst kenarı kemik tepesine denk gelecek şekilde yerleştirildi.

Bu kare içindeki alveolar kemik yüzeyindeki osteoklastlar, bir ı şı k mikroskobu (9 400 büyütme; Nikon Eclipse, E600) altı nda manuel olarak sayı ldı . Eozinofilik sitoplazma sergileyen büyük çok çekirdekli hücreler osteoklast olarak kabul edildi. osteoklast sayı sı

bukkal ve lingual taraftan ortalama olarak ifade edildi.

Sitokin analizi

Sı çanlardan kardiyak ponksiyonla alı nan ELISA ile serum IL-1b ve IL 10 seviyelerini ölçmek için 4 mL kan örneği 10 dakika (1000 g) santrifüjlendi. Örnekler serum ve pı htı olarak ayrı ldı ktan sonra serumlar ependorf tüplerine yerleştirildi ve analiz gününe kadar 80°C'de saklandı .



Analysis Parameters	Unit	Methods	Analysis Results W/W
Total humic acid	(%)	TS 5869 ISO 5073	6,5
Total P	(%)	ICP-AES	0,015
Total Si	(%)	ICP-AES	1,36
Total Se	mg/kg	ICP-AES	0,15
Total Ca	(%)	ICP-AES	1,26
Total Mg	(%)	ICP-AES	0,014
Total Fe	(%)	ICP-AES	0,056
Total Mo	mg/kg	ICP-AES	89,50
Total Zn	mg/kg	ICP-AES	31,13
Total Na	(%)	ICP-AES	1,79
Total Cl	(%)	Titrimetric	-

Şekil 1. HA ve içeriğinin hazırlanması. FA, fulvik asit; HA, humik asit.

Dişeti IL-1b ve IL-10 seviyelerini ELISA ile ölçmek için, Sakallı oğlu ve ark. (20). Dokular başlangıçta lekelenmiş ve standardizasyon için bir mikro terazide tartıldı. Daha sonra her bir doku, 10 mg doku/mL dişeti + proteaz inhibitörü + fosfat hazırlamak için fosfat tampon çözeltisi (pH 7.0, 4°C'de) içeren bir proteaz inhibitörüne (5 mg/mL aprotinin + 1 mM EDTA) yerleştirildi. tampon çözeltisi. Hazırlanan numuneler homojenize edildi (4 kez 7835 g'de 30 saniye ve 10 saniye arayla) ve homojenizatlar iki kez donma-çözülme prosedürü ile işlendi. Son olarak, dişeti süpernatantları elde etmek için sonikasyon (10 saniye aralıklarla 30 saniye boyunca 4-5 mm'de üç kez) ve santrifüjleme (24.400 g'de 16 dakika) yapıldı. Bu prosedürler, 0-4°C'de buz ortamı üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Diş eti IL-1b ve IL-10 seviyeleri, sıçana özel ELISA kiti kullanılarak ölçüldü.

(Invitrogen, Carlsbad, CA, ABD) üreticinin talimatlarına göre

Talimatlar. Renk gelişimi durdurulduktan sonra, bilgisayarlı bir mikro titre kullanılarak optik yoğunluk ölçüldü.

450 nm dalga boyuna ayarlanmış plak okuyucu. Sitokin seviyeleri standart eğrilerden hesaplandı. IL-1b ve IL-10 ELISA'nın hassasiyeti 4 pg/mL idi. Kılavuzu uygun olarak serum IL-1b ve IL-10 seviyelerini ölçmek için sıçana özgü ELISA kiti (Invitrogen) kullanıldı.

şarj talimatları.

İstatistiksel analizler

Çalışmamızın verileri istatistiksel olarak SPSS (sürüm 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile analiz edildi. Parametrik varsayımların yetersiz performansı nedeniyle, gruplar arası farklılıkları belirlemek için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Önemli raporları ikili karşılaştırması için Mann-Whitney U-testi yapıldı.

Verilerimiz tablolarda ortalama standart sapma, minimum, maksimum ve medyan olarak gösterildi ve hata düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Sonuçlar

Hayvanlar herhangi bir açık sistemik hastalık belirtisi göstermedi ve hiçbir

Deney süresi boyunca vücut ağırlığındaki değişiklik (280-320 g).

Birinci molar dişin etrafındaki ipek bağı varlığı, periodontal dokuda bir enflamatuar reaksiyona ve alveolar kemik kaybına neden olmuştur. Alveol kemiği ölçümü

mandibular molar dişteki kayıp, S-80 ve S-150 gruplarında, NL grubu hariç diğer çalışma gruplarında, yaşla anlamlı derecede daha düşük kemik kaybı değerleri ortaya koydu ($p < 0.05$)

(Şekil 2 ve 3). Ayrıca S-80 ve S-150 grupları arasında alveolar kemik kaybı açısı arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Serum ve diş eti IL-10 seviyeleri S-80 grubunda en yüksekti (Tablo 1). Serum ve diş eti IL-1b seviyeleri NL ve S-80'de en düşüktü

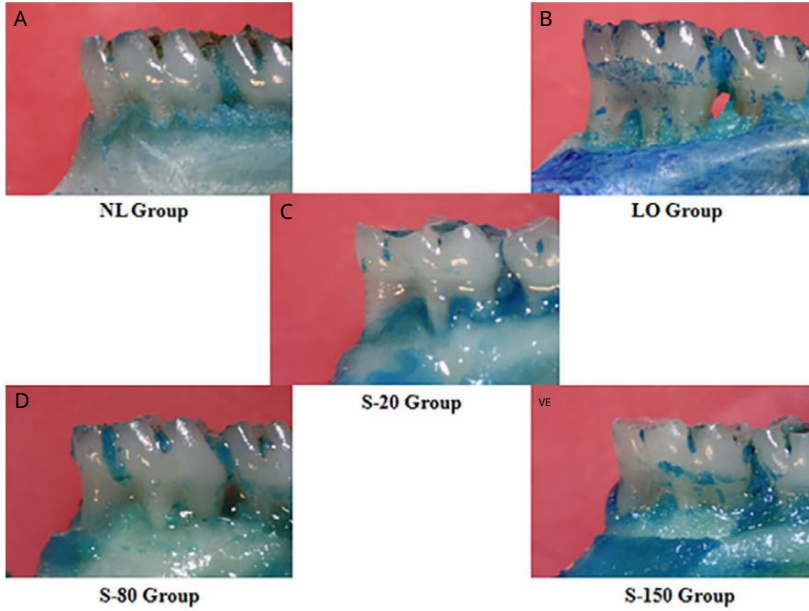
grubu (Tablo 1). Bu, 80 mg/kg dozda HA'nın güçlü bir anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu anlamına gelir. Etkisini proinflatuar sitokin düzeylerini düşürerek ve antiinflatuar sitokin düzeylerini yükselterek gösterir.

Histopatolojik çalışmalar, özellikle S-80 ve S-150 gruplarında yeni kemik oluşum alanlarının (yüksek osteoblastik aktivite) görüldüğünü göstermiştir. Bu dozlarda osteoblastik aktivite için büyük bir potansiyel vardı (Şekil 4). Ligatür S-80 ve S-150 grupları na yerleştirilmesine rağmen osteoklast sayısı NL grubuna yakındı (Şekil 5). S-80 grubundaki ICI skoru, NL grubundaki diğer çalışma gruplarına göre daha düşüktü ($p < 0.05$).

Tartışma

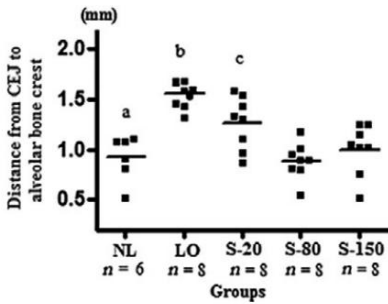
Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak mikroorganizmaları ile konak savunma mekanizmaları arasındaki bağlantıdan kaynaklanır (21). Farklı konak hücrelerden çok sayıda proinflatuar sitokinler (IL-1, tümör nekroz faktörü [TNF]-a, IL-6, vb.) periodontal patojen bakteri ve mikrobiyal dental plaktaki ürünlere karşı salınır (22).

Periodontal hastalıklarda, anti-inflamasyon arasında denge veya dengesizlik, tory ve proinflatuar sitokinler hastalığın seyrini belirler (23-25). Bu nedenle periodontal hastalıklarda



Şekil 2. Tüm gruplarda mandibular birinci molar dişlerdeki alveoler kemik kaybı nı temsil eden görüntüler. (A) NL grubu; (B) LO grubu; (C) S-20 grubu; (D) S-80 grubu; (E) S-150 grubu.

LO, yalnızca bitişik harf; NL, bağlanmamış.



Şekil 3. Çalı şma grupları nda CEJ'den alveoler kemik tepesine olan mesafe ve S-20 ve S-80; $p < 0,05$ - S-80 ve S-150; $p < 0,05$ vs. S-80. CEJ, çimento emaye Kavşak noktası ; LO, yalnızca bitişik harf; NL, bağlanmamış.

proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin seviyeleri hastalığın seyrini belirlemede önemlidir. Çoğunlukla konaktan türetilen enzimler, sitokinler ve diğer aracı lar, hücre dışı matris ve alveol kemiğine neden olur.

periodontitiste yığılım. Bu nedenle çalı şmalar bazı yığılım konak mekanizmaları nı değiştirerek periodontal hastalığın önlenmesine odaklanmıştır (26).

Sıçanları nazal dişlerinin etrafında bir ligatür yerleştirilerek tasarlanan deneysel periodontitis modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır (27-29). deneyim

mental periodontitis modeli dokuları lokal olarak etkiler. Bu nedenle lokal inflamasyon durumunun ölçülmesi açısı ndan sistemik seviyelere göre lokal sitokin düzeylerinin belirlenmesi daha güvenilir sonuçlar verebilir. Ligatür yerleştirilmiş dişlerden alınan biyopsi örneklerinden homojenat elde etmek, lokal sitokin düzeylerinin belirlenmesi için uygun bir yöntemdir (30).

Yüksek IL-1b seviyesi gingival dokusunun inflamasyon derecesinin bir göstergesidir (31). Honig ve ark. (32) periodontitisli hastaları n dişeti dokuları nda farklı miktarlarda IL-1b seviyeleri saptamışlardır. Ancak, sağlıklı dişeti dokuları nda yüksek IL-1b düzeylerini tespit edemediler. IL 10, proinflamatuar sitokinlerin sentezini inhibe ederek antiinflamatuar etkiler gösterir (33); bu nedenle periodontitis lezyonları nda IL-10 üretimi sağlıklı kılı diş eti dokusundan daha düşüktür (34). Çalı şmamız bu çalı şmaları n sonuçları nı doğrulamıştır.

Serum proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin düzeylerinin belirlenmesi, sistemik inflammatuar periodontitisli hastaları n durumunda önemli bir role sahiptir (35-37). Çalı şmamız benzer şekilde Passoja ve ark.

(38) periodontitisli hastalarda serum IL-10 düzeylerinin sağlıklı kılı kontrollere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, Gorska ve ark. (39) periodontitisli bireylerde serum IL-1b konsantrasyonları nı n sağlıklı kılı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Elde edilen serum sonuçları

S-80 grubu bu dozun HA düzeyini artırdığını göstermiştir.

antiinflamatuar sitokinler (IL-10) ve proinflamatuar sitokinlerin (IL-1b) seviyesini azaltmıştır.

Mononükleer hücrelerden kaynaklanan inflammatuar infiltratlar ve yüksek sayıda osteoklast, periodontal hastalıkları n histopatolojisinde önemli bir rol oynar (40). Bu alana odaklanan çalı şmalar orada göstermiştir

miktar arasındaki korelasyonları r.

alveoler kemik kaybı ve osteoklast

osteoblast arasındaki ters bir korelasyonun olduğu, fibroz ve inflammatuar hücre infiltratları

aktivitesi (27,41,42).

Token ve ark. (27) alveolar kemik kaybı ndaki azalmayı n azaltılması ile ilişkili

osteoklastik aktivite ve artan osteoblastik aktivite. Ayrıca, Nyman ve ark. (43) alveoler kemik kaybı nda bir azalma olduğunu öne sürmüşlerdir.

osteoklastik aktivitenin azalması ile

ilişkilidir. Bu çalı şmaları doğrulayan

çalı şmamız, alveolar kemik kaybı nı n yüksek osteoblastik aktivite ve azalmış

osteoklast sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Hou ve ark. (44) periodontitis bölgesinden elde edilen diş eti biyopsisinin sağlıklı kılı bölgeye göre artmış IL-1b konsantrasyonuna sahip olduğunu bulmuşlardır.

HA'lar doğada bulunan en yaygın

organik karbon formlarıdır (15).

Lökositler tarafından aktive edilen IL-1b

ve TNF-a sekresyonunu inhibe ederek güçlü antiinflamatuar etkiler gösterirler

(45). HA'nın temel terapötik özellikleri antibakteriyel, antitoksik, anti-ülserojenik, antiartritik, anti-alerjik, immünomodülasyon ve antiinflamatuardır (19,46,47).

HA, antiinflamatuar özelliğini farklı

mekanizmalarda göstermiştir. Bu

mekanizmaları n bazıları aşağıda

açıklanan çalı şmalarda açıklanmıştır.

Tablo 1. Serum ve dişeti homojenliği IL-10 ve IL-1b seviyeleri.

Gruplar	Kötü	SD	Medyan	dak.	maks.
Serum IL-10 seviyeleri (lg/mL) [KW = 22,45, p = 0,002* *p < 0,05 anlamlı (serum IL-10 seviyeleri)]					
NL (n = 6)	21,44a	12,08	33,25	2,20	72,03
ÖK (n = 8)	3,90	2,20	3,68	10,65	7,08
S-20 (n = 8)	5,50	4,20	4,20	45,75	51,05
S-80 (n = 8)	39,12b	22,71	ÖÇ (n = 8)	39,00	32,75
S-150 (n = 8)	9,94		9,58		5,68
Serum IL-1b seviyeleri (lg/mL) [KW = 29,07, p = 0,001* *p < 0,05 anlamlı (serum IL-1b seviyeleri)]					
NL (n = 6)	4,68a	2,10	5,35	1,79	6,25
ÖK (n = 8)	96,95b	6,86	97,27	88,26	105,00
S-20 (n = 8)	71,68c	6,76	68,30	68,30	81,82
S-80 (n = 8)	32,48	10,56	28,57	25,00	47,79
S-150 (n = 8)	35,02	12,13	35,43	21,43	47,79
Diş eti homojenat IL-1b seviyeleri (lg/mL) [KW = 28,01, p = 0,001* *p < 0,05 anlamlı (diş eti homojenat IL-1b seviyeleri)]					
NL (n = 6)	6,02d	3,59	6,25	1,79	9,82
ÖK (n = 8)	63,69e	5,17	64,11	56,98	69,58
S-20 (n = 8)	45,38f	14,91	45,03	27,68	63,79
S-80 (n = 8)	8,03	2,18	7,59	6,25	10,72
S-150 (n = 8)	23,66	3,45	23,66	19,65	27,68

IL, interlökin; LO, yalnızca bitişik harf; NL, bağlanmamış.

IL-10: d^a p < 0,05, LO ve S-20'ye karşı ; p < b diğer gruplara karşı p < 0,05; c p < 0,05 - LO;

0,05, S-20, S-80 ve S-150'ye karşı .

IL-1b: diğer gruplara karşı p < 0,05; ve S-150; b p < 0,05, S-20, S-80 ve S-150'ye karşı ; c p < 0,05 S-80 p < S-80 ve S-150'ye karşı ; d p < 0,05, LO, S-20 ve S-150'ye karşı ; e p < 0,05, S-20, S-80 ve S-150'ye karşı ; f 0,05

van Rensburg ve ark. (48) potasyum humatı n antiinflamatuvar özelliğini bulmuşlardır. Bu çalı şmanı n sonucunda HA solüsyonunun (61 mg/kg) prednizolon (steroid grubu) kadar etkili ödemi baskı layarak antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu sonucuna varıldı . Bu doza benzer şekilde 80 mg/kg dozda antiinflamatuvar etki bulduk.

Potasyum humatı n lenfosit proliferasyonu, sitokin üretimi ve kompleman aktivasyonu üzerindeki etkileri başka bir çalı şmada araştırıldı . Bu in vitro çalı şmada, 40 mg/mL potasyum humatı n mononükleer lökositleri uyaran TNF-a, IL-1b, IL-6 ve IL-10 salgı lanması nı önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca 10 lg/mL potasyum humatı n ve daha yüksek dozlarda (10-60 mg/mL) potasyum humatı n inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği saptandı .

hem alternatif hem de klasik tamamlayıcı yol (45). Çalı şmamızda HA'nı n serum ve gingival homojenat IL-1b seviyesini anlamlı olarak azalttığı , ancak IL-10 seviyesini arttı rdığı bulundu.

Joone ve van Rensburg (49), potasyum humatı n, potasyumun aktivasyonu ile ilişkili aracı ları n salı nması nı engellediğini göstermiştir.

nötrofiller ve doku hasarı na neden olabilen sitokinlerin üretimi. Ayrıca sonuçlar, HA'nı n iltihaplanma sürecinde önemli bir rol oynayan miyeloperoksidaz salı nı mı nı da engellediğini gösterdi. HA'nı n antiinflamatuvar özelliğinin, adhe inhibisyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

nötrofillerin iyonlaşması ve degranülasyonu.

HA'nı n dermal, oral veya subkutan kullanı mı nı n inflamasyon üzerinde inhibitör bir etkiye neden olduğuna inanılmaktadır.

flavonoidlerin içerikleri grubuyla ilişkili bu enflamasyonu inhibe etme yeteneğidir (15).

Junek ve ark. (50) konsantrasyonun ikili yan etkilerini göstermiştir.

HA'nı n; düşük HA konsantrasyonları (10-80 mg/mL) TNF-α sekresyonunu üç kat artı rdı (proinflamatuvar etki), daha yüksek konsantrasyonları (> 100 mg/mL) yaklaşık 10 kat azalttı (antiinflamatuvar etki). Bu sonuç, HA'nı n lipoksijenaz yolunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etkileri ile ilişkilidir. Çalı şmamızda HA'nı n düşük dozda (20 mg/kg) anti-inflamatuvar etkisinin olmadığı nı , daha yüksek dozlarda (80 ve 150 mg/kg) anti-inflamatuvar etkisinin olduğunu bulduk.

Bir in vitro çalı şmada (49), potasyum humatı n inflamasyon sürecinde kilit rol oynayan adezyon moleküllerini doğrudan bloke ettiği sonucuna varıldı .

Başka bir çalı şmada (51), HA'nı n, immün yanı tı n miktarı nı ve süresini uzatan güçlü bir humoral immün uyarı cı olduğu bulunmuştur. Bu özellik, HA'nı n konak savunma yanı tı nı artı rarak konakçı ya enfeksiyonla mücadelede yardımcı olduğunu göstermiştir.

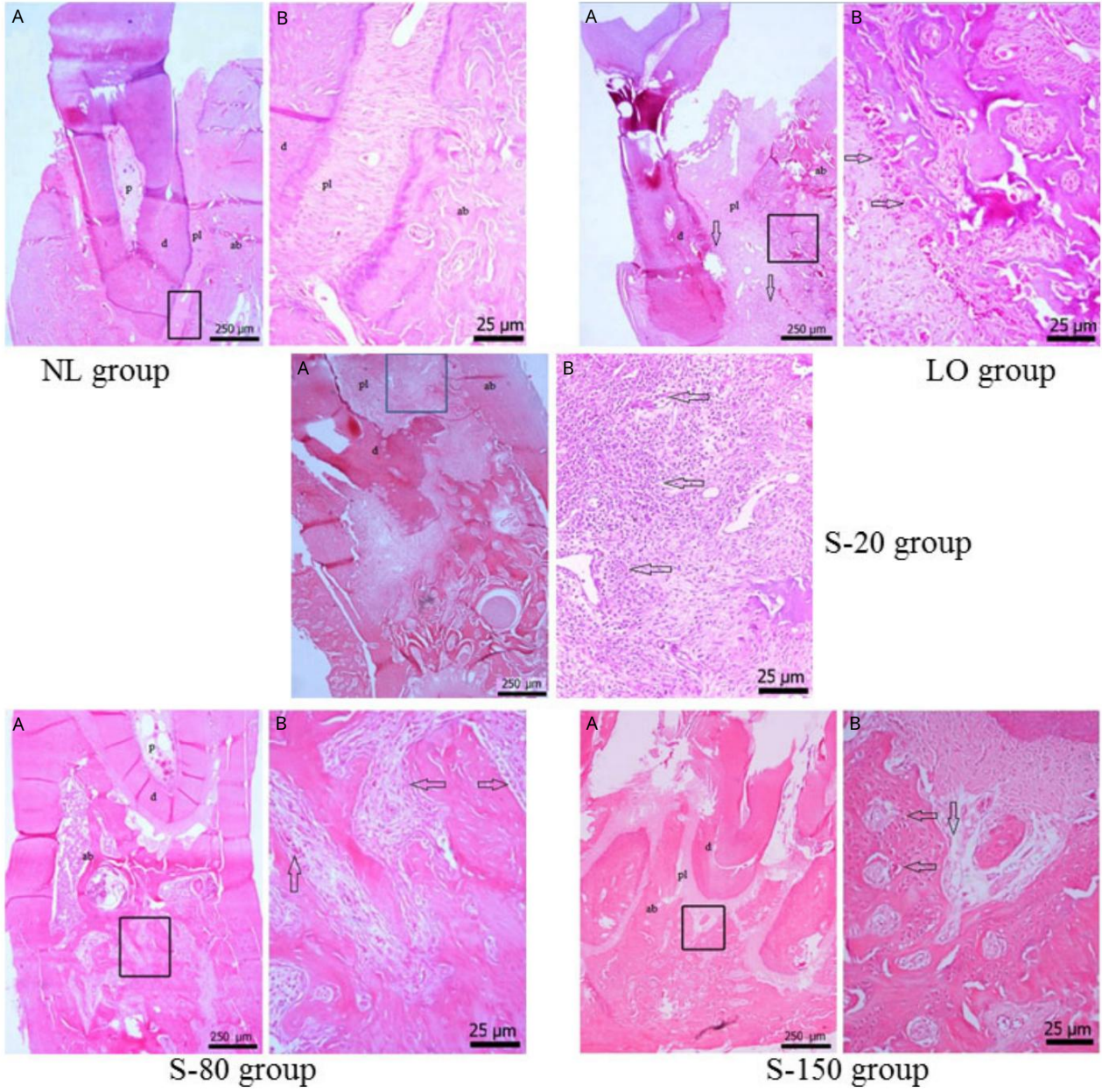
HA'ları n kemik dokusu üzerindeki etkilerini araştırılan çalı şma sayısı oldukça azdır (52,53). Deneysel bir kemik kırığı çalı şması nda (52), kırık sonrası ilk hafta HA uygulanması ve bu uygulama ile osteoid oluşumunda ve kemik mineralizasyonunda hızlanma sağlandı .

Elde edilen. Ancak HA tedavisi 2. haftaya ertelendiğinde osteoid oluşumunda ve mineralizasyonda belirgin bir azalma görüldü.

tespit edildi. Çocuklarda kemik kırıkları üzerine yapılan başka bir çalı şma HA'nı n kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (53). Bu çalı şmalar doğrultusunda çalı şmamızda özellikle S-80 ve S-150 grupları nda alveolar kemik kırımı nda azalma, osteoblastik aktivitede artış gözlenmiştir. Ayrıca alveollerde yeni kemik oluşumu gözlemlendi.

diş köküne bitişik kemik. dozda HA olduğu bulunmuştur.

100-200 mg/kg vücut ağı rlı çalı şmaları



Şekil 4. Tüm gruplarda mandibular birinci molar dişin histopatolojisi. NL grubu: (A) Osteoblastik aktivite ve inflamatuvar hücre infiltratı gözlenmedi ve oldukça az sayıda osteoklast ve düşük oranda fibrozis görüldü (9/40). (B) Normal periodonsiyum (9/200). LO grubu: (A) Diş köküne bitişik alveol kemiğinde yığılmış osteoklastlar ve apse oluşumu oklarla gösterilmiştir (9/40). (B) Oklar, alveoler kemik yüzeyi boyunca sıralanan osteoklastları göstermektedir (9/200). S-20 grubu: (A) Diş kökü ile alveol kemiği arasında inflamatuvar hücre sızması azdır (9/40). (B) Oklar, yoğun inflamatuvar hücre sızmasını gösterir (9/200). S-80 grubu: (A) Enflamatuvar hücre infiltratı yok ve minimum sayıda osteoklast görülüyor (9/40). (B) Oklar, güçlü osteoblastik aktivitenin olduğu yerleri göstermektedir (9/200). S-150 grubu: (A) Düşük oranda inflamatuvar hücre infiltratları gözlenir (9/40). (B) Güçlü osteoblastik aktivite alanları oklarla gösterilmiştir (9/200). ab, alveol kemiği; d, dentin; LO, yalnızca bitişik harf; NL, bağlanmamış; p, kağıt hamuru; pl, periodontal bağ.

kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı, trombosit sayısı veya indüklenmiş trombosit agregasyonu üzerine etkisi yoktur (54). Altıncı grupta kan hücreleri ve hemoglobinin normal seviyelerde kalması kontrol grupları ile karşılaştırıldı. İdrarda humatürin etkisi (55). Ancak bilim adamları HA'nın zararsız olduğunu ortaya çıkardı.

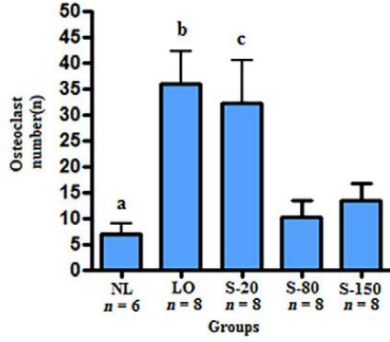
patohistolojik ve histokimyasal yöntemlerle kan, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve diğer hayati önem taşıyan organlarla ilgili olarak. HA bir ajirojen olduğu için diğer ilaçlara karşı alerjik reaksiyonlar veya anafilaksi (beklenmedik reaksiyonlar) oluşturmaz. HA'ya sahip değil.

doğal olarak oluşan HA'nın embriyotoksik özellikleri ve toksisitesi oldukça düşüktür (56).

Çözüm

HA'lar, fulvik asitler vb. gibi çeşitli toprak özelleri test edilmiştir.

506 Çalı sı r et al.



Şekil 5. Çalı şmadaki osteoklast sayı ları p < 0,05 - LO ve S-20, p < p < 0,05 - S-80, 0,05, S-80 ve S-150 ve S-150'ye karşı . LO, yalnızca bitişik harf; NL, kapı sı z.

tı bbı n çeşitli dalları nda antimikrobiyal, antienflamatuar, antibakteriyel, yara iyileştirici, mineral taşı ma, analjezik, hemostatik, antifungal ve antiviral aktiviteleri. Bunlardan yola çı karak HA'ları n periodontal hastalı kları n tedavisinde yararlı olup olmadığı nı araştı rdı k. Sı çan modelinde, özellikle 80 mg/kg dozda HA'ları n güçlü anti inflamatuar ve osteoblastik aktiviteye sahip olduğunu bulduk. Çalı şmamı zı n sı nı rlı lı kları dahilinde, HA'nı n periodontolojide antiseptik bir materyal olarak kullanı labileceğine inanı yoruz. HA'nı n klinik kullanı mı nı belirlemek için daha ileri çalı şmalara ihtiyaç vardı r.

HA'nı n insan periodontal bağ fibroblastları üzerindeki etkilerini araştı rı yoruz.

Bildiğimiz kadarı yla, bu çalı şma, deneysel hayvan ve insan hastalı ğı müdahalelerinin doğalsı nı rlamaları dahilinde, deneysel periodontal inflamasyon ve kemik kaybı nı n gelişiminde sistemik olarak uygulanan HA'nı n rolünü değerlendirmeye yönelik ilk girişimi temsil etmektedir.

HA alveoler kemik kaybı nı azalttı ve Bağı lı indüklenen bir sı çan modelinde deneysel periodontitiste doza bağı lı bir şekilde iltihaplanma. HA'ları n içerikleri, etkilerinin daha fazla değerlendirilmesinden sonra, periodontal hastalı kları n önlenmesinde tedaviye yardımcı olarak önemli bir rol oynayabilir.

deneysel ve klinik çalı şmalarda. yatı rı m yapmak için daha ileri çalı şmalara ihtiyaç vardı r. kapı HA'nı n dozları ve etki mekanizmaları nelerdir?

periodontal hastalı klar.

Teşekkür

Bu çalı şma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştı rma Projeleri Fonu tarafı ndan Dis 102 proje numarası ile desteklenmiştir. Yazarlar bu çalı şmada herhangi bir çı kar çatı şması olmadı ğı nı beyan ederler.

Referanslar

- Novak MJ. Hastalı kları nı sı nı flandı rı lması ve periodonsiyumu etkileyen durumlar. İçinde: Newman MG, Takei H, Klokkevd PR, Carranza FA, editörler. Carranza'nı n Klinik Periodontoloji, 10. baskı . Louis, MO: Elsevier Saunders, 2006:100-109.
- Greenstein G, Caton J. Periodontal hastalı k aktivitesi: kritik bir değerlendirme. J Peri odontol 1990;61:543-552.
- Goodson JM. Periodontitisin fiziksel ölçümle teşhisi: epizodik hastalı k hipotezinden yorumlama. J Peri odontol 1992;63:373-382.
- Kornman KS. Periodontitis patogenezinin haritalanması : yeni bir bakı ş. J Periodontol 2008;79:1560-1568.
- Kinane DF. Periodontal hastalı ğı n nedenleri ve patogenezi. Periodontol 2000 2001;25:8-20.
- Cochran DL. Periodontal hastalı kta iltihaplanma ve kemik kaybı . J Periodontol 2008;79:1569-1576.
- Kjeldsen M, Holmstrup P, Bendtzen K. Marjinal periodontitis ve sitokinler: literatürün gözden geçirilmesi. J Periodontol 1993;64:1013-1022.
- Assuma R, Oates T, Cochran D ve ark. IL-1 ve TNF antagonistleri, deneysel periodontitiste enflamatuar yanı tı ve kemik kaybı nı inhibe eder. J Immunol 1998;160:403-409.
- Graves DT, Delima AJ, Varsayı m R et al. İnterlökin-1 ve tümör nekrozu faktör antagonistleri, deneysel periodontitiste alveoler kemiğe doğru inflamatuar hücre infiltrasyonunun ilerlemesini engeller. J Periodontol 1998;69:1419-1425.
- Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE ve ark. İnsan osteoklast aktive edici faktörün saflaştı rı lması ve kı smi sekansı : interlökin 1 beta ile özdeşlik. J Immunol 1985;135:2562-2568.
- Arai T, Hiromatsu K, Kobayashi N ve ark. IL-10, dibütiril siklik adenosin monofosfatı n endotoksin kaynaklı enflamatuar karaciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkisinde yer alı r. J Immunol 1995;155:5743-5749.
- Tumpey TM, Elnor VM, Chen SH ve ark. İnterlökin-10 tedavisi, herpes simpleks virüs tip 1 tarafı ndan indüklenen stromal keratiti baskı layabilir. J Immunol 1994;153: 2258-2265.
- Buduneli E, Vardar S, Buduneli N et al. Düşük doz doksisisiklin ve alendronat kombine sistemik uygulaması nı n etkileri endotoksin kaynaklı sı çanlarda periodontitis. J Periodontol 2004; 75:1516-1523.
- Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. İle periodontal konak modülasyonu antiproteinaz, antiinflamatuar ve kemik koruyucu ajanlar. Sistemik bir inceleme. Ann Periodontol 2003;8:12-37.
- İslam KMS, Schuhmacher A, Gropp JM. Hayvanlarda hümkik asit maddeleri tarı m. Pak J Nutr 2005;4:126-134.
- Senesi N, Miano TM, Provenzano MR ve ark. Floresan spektroskopisi ile hümkik maddelerin karakterizasyonu, farklı laşması ve sı nı flandı rı lması . Soil Sci 1991;152:259-271.
- Davies G, Ghabbour EA. Hümkik asitler: toprak kimyası nı n harika ürünleri. J Chem Educ 2001;78:1609-1614.
- Klocking R, Helbig B. Hümkik maddelerin tı bbı yönleri ve uygulamaları . İçinde: Steibuchel A, Marshessault RH, editörler. Tı bbı ve Farnasötik Uygulamaları n Biyopolimerleri. Weinheim: Wiley-VCH Ver gecikmesi, 2005:3-16.
- Schepetkin I, Khlebnikov A, Kwon BS. Humus maddesinden tı bbı ilaçlar: mumyaya odaklanı n. Drug Dev Res 2002;57:140- 159.
- Sakallı oğlu EE, Aliyev E, Lütfioğlu M et al. Diyabetik ve sistemik olarak sağı klı periodontitis hastaları nda diş eti ve diş eti oluşu sı vı sı nı n vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri. Clin Oral Invest 2007;11:115-120.
- Seymour GJ. Periodonsiyumda konak yanı tı nı n önemi. J Clin Periodontol 1991;18:421-426.
- Sayfa RC. Enflamatuar mediatörlerin periodontal hastalı ğı n patogenezindeki rolü. J Periodontal Res 1991; 26:230-242.
- Garlet GP, Martins W Jr, Fonseca BA ve diğerleri. Matriks metaloproteinazlar, fizyolojik inhibitörleri ve osteoklast faktörleri, insan periodontal hastalı ğı nda sitokin profili tarafı ndan farklı şekilde düzenlenir. J Clin Periodontol 2004;31:671-679.
- Gemmell E, Seymour GJ. Periodontal hastalı kta Th1/ Th2 sitokin profillerinin immüno-regülâtör kontrolü. Dönem tol 2000 2004;35:21-41.
- Taubman MA, Kawai T. T-lenfositlerin periodontal hastalı kta ve kemiğin doğrudan ve dolaylı indüksiyonunda yer alması rezorpsiyon. Crit Rev Oral Biol Med 2001;12:125-135.
- Kornman KS. olarak konak modülasyonu periodontal hastalı kları n tedavisinde terapötik strateji. Clin Infect Dis 1999;28:520-526.
- Toker H, Özdemir H, Eren K ve ark. Bir tiyol antioksidan olan N asetilsistein,

- Sı çanlarda deneysel periodontitiste alveolar kemik kaybı nı azaltı r. J Periodontol 2009;80:672-678.
28. Di Paola R, Mazzon E, Maiera D ve ark. Rosiglitazon, sı çanda deneysel periodontitis gelişimini azaltı r. J Dent Res 2006;85:156-161.
29. Di Paola R, Mazzon E, Zito D ve ark. Membran geçirgen bir radikal temizleyici olan Tempol'un kemirgen model peri odontitisteki etkileri. J Clin Periodontol 2005;32: 1062-1068.
30. Lütüoğlu M, Sakallı oğlu U, Sakallı oğlu EE et al. Diyetle indüklenen hiperparatiroidizm, sı çanlarda serum ve dişeti proin flamatuar sitokin seviyelerini etkiler. J Periodontol 2010;81:150-157.
31. McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP ve ark. Dişeti içindeki proin flamatuar sitokinlerin konsantrasyonları ile bitişik oluk derinliği arası ndaki ilişki. J Periodontol 1998;69:865-871.
32. Honig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C ve ark. Periodontitis hastaları ndan diş eti dokusunda artan interlökin-1 beta (IL-1 beta) konsantrasyonu. J Periodontal Res 1989;24:362-367.
- [PubMed] 33. Moore KW, O'Garra A, de Waal Male ve R et al. İnterlökin-10. Annu Rev Immunol 1993;11:165-190.
34. Hirose M, Ishihara K, Saito A ve ark. İltihaplı diş eti dokusunda sitokinlerin ve indüklenbilir nitrik oksit sentazı n ifadesi. J Periodontol 2001;72:590-597.
35. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G ve ark. Şiddetli periodontitis, sistemik inflamasyon ve dis metabolik durum ile ilişkilidir: bir vaka kontrol çalı şması . J Clin Periodontol 2007;34:931-937.
36. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. Periodontitis ile ilgili olarak C-reaktif protein üzerine sistematik bir inceleme ve meta-analizler. J Clin Periodontol 2008;35:277-290.
37. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Leiviska J ve ark. Serum sitokinleri tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-6'nı n vücut ağı rlı ğı ile vücut ağı rlı ğı arası ndaki ilişki rolü periodontal enfeksiyon. Clin Periodontol 2009;36:100-105.
38. Passoja A, Puijola I, Knuutila M ve ark. İnterlökin-10'un serum seviyeleri ve kronik periodontitiste tümör nekroz faktörü-alfa. J Clin Periodontol 2010;37: 881-887.
39. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J ve ark. İltihaplı dişeti dokusunda klinik parametreler ile sitokin profilleri arası ndaki ilişki ve kronik periodontitisli hastalardan alı nan serum örnekleri. J Clin Peri odontol 2003;30:1046-1052.
40. Mundy GR. Enflamatuar mediatörler ve kemik yı kı mı . J Dönemi böyle Res 1991;26:213-217.
41. Tokar H, Ozan F, Özer H ve ark. Sı çanlarda deneysel periodontitiste alveolar kemik kaybı üzerine propolisin etkilerinin morfometrik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. J Periodontol 2008;79: 1089-1094.
42. Özdemir H, Kara Mİ, Erciyas K ve ark. Timokininonun sı çan periodontitis modelinde önleyici etkileri: morfometrik ve histopatolojik bir çalı şma. J Periodontal Res 2012;47:74-80.
43. Nyman S, Schroeder HE, Lindhe J. Köpeklere deneysel periodontitis sı rası nda indometasin ile inflamasyonun ve kemik rezorpsiyonunun baskı lanması . J Periodon tol 1979;50:450-461.
44. Hou LT, Liu CM, Liu BY ve ark. Inter periodontitis hastaları ndan alı nan biyopsi alı nmı ş diş eti dokusunda lökin-1beta, klinik parametreler ve uyumlu hücrel-histopatolojik değişiklikler. J Periodontal Res 2003;38:247-254.
45. van Rensburg CE, Naude PJ. Potasyum humat, komplement aktivasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin in vitro üretimini inhibe eder. Enflamasyon 2009;32:270-276.
46. Goel RK, Banerjee RS, Acharya SB. Şilajit ile tiülserojenik ve antiinflatuar çalı şmalar. J Ethnopharmacol 1990; 29:95-103.
- [PubMed] 47. Soliev TS. Deforme osteoartrozun spesifik olmayan biyo-uyarı cı Mumie ile tedavisi. Med J Özbek 1983;8:19-21. [PMC ücretsiz makale]
- [PubMed] 48. van Rensburg CE, Snyman JR, T ve ark. Kahverengi kömür türevi humat inhi bit temas aşı rı duyarlı lı ğı ; sı çanlarda bir etkinlik, toksisite ve teratojenisite çalı şması . Enflamasyon 2007;30:148-152.
- [PubMed] 49. Jones GK, van Rensburg CE. Potasyum humatı n anti-inflamatuar özelliklerinin in vitro araştı rı lması . Enflamasyon 2004;28:169-174.
50. Junek R, Morrow R, Schoenherr JI ve ark. Hümkik asitlerin bimodal etkisi Farklı laştı rı ş U937 hücrelerinden LPS kaynaklı TNF-alfa salı mı . Bitki Tı bbı 2009;16:470-476.
51. Vucskits AV, Hullar I, Bersenyi A ve ark. Sı çanlarda fulvik ve hümkik asitlerin performans, bağı şı klı k tepkisi ve tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) 2010;94:721-728.
52. Tkachenko SS, Rutskii VV, Grachev IR. Mumya-asil etkisi altı nda kemik dokusunun onarı cı rejenerasyonu. Ortop Travmatol Protez 1979;11:49-52.
53. Ke'l'ginbaev NS, Sorokina VA, Stefanidu AG ve ark. Deneylerde ve klinik koşullarda Mumie Assil preparatları ile uzun tübüler kemik kı rı kları nı n tedavisi. Exp Khir Anesthesiol 1973;18:31-35.
54. Buczko W, Malinowska B, Pietraszek MH ve ark. Tolpa Peat Preparatı nı n sı çanlarda hemostaz üzerindeki etkisi. Acta Pol Pharm 1993;50:507-511.
55. Lotosh TD. Turbadan hümkik asit preparatları nı n tı pta ve tarı msal üretimde kullanı mı na yönelik deneysel temeller ve beklentiler. Nauchnye Doki Vyss Shkoly. Biol Nauki 1991;10:99-103.
56. Thiel KD, Heibig B, Kloching R ve ark. Amonyum humatı n ve enzimatik olarak oksitlenmiş klorojenik ve kafeik asitlerin tip 1 ve tip 2 insan herpes virüsüne karşı in vitro aktivitelerinin karşı laştı rı lması . Pharmazie 1981;36:50-53.