



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİKORONİTİSLİ MANDİBULAR 3. MOLAR DİŞLERİN;
TÜKÜRÜK TOTAL ANTİOKSİDAN/OKSİDAN SEVİYE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dt. Fatih ÖZDEMİR
DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Prof. Dr. İnci Rana KARACA

GAZİANTEP
2018



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PERİKORONİTİSLİ MANDİBULAR 3. MOLAR DİŞLERİN;
TÜKÜRÜK TOTAL ANTİOKSİDAN/OKSİDAN SEVİYE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dt. Fatih ÖZDEMİR
DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANLAR

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Prof. Dr. İnci Rana KARACA

GAZİANTEP
2018

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**PERİKORONİTİSLİ MANDİBULAR 3. MOLAR DİŞLERİN; TÜKÜRÜK TOTAL
ANTIOKSİDAN/OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dt. Fatih ÖZDEMİR

Tez Savunma Tarihi: 12.04.2018
Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir 'Doktora' derecesi için uygun ve yeterli olduğunu onaylıyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Ebru Deniz KARSLI
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Doktora' tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ
Tez Danışmanı

Prof. Dr. İnci Rana KARACA
Ortak Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Doktora' tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Prof. Dr. İnci Rana KARACA

Prof. Dr. Orhan GÜVEN

Prof. Dr. Cahit ÜÇÖK

Dr. Öğr. Üyesi Ebru Deniz KARSLI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan GÜNDOĞAR

Dr. Öğr. Üyesi Nermin DEMİRKOL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12.04.2018
Fatih ÖZDEMİR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez hazırlanması süresince benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bana farklı yönlerden düşünmeyi öğreten, hoşgörülü ve güler yüzlü değerli tez danışmanım Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ'e;

Bilgisini esirgemeyerek bana her konuda yardımcı olan, destek veren ve beni yönlendirip yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. İnci Rana KARACA'ya;

Doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Ebru Deniz KARSLI ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Betül TAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi sayın Mehmet DEMİRKOL ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan GÜNDOĞAR 'a

Tezimin biyokimyasal analizlerinde bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Seyithan TAYSI' ye;

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan sayın Tanyeli KAZAZ' a;

Çalışmamda ve asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve bölümümüzün tüm çalışanlarına,

Doktora eğitimim süresince arkamda olduklarını hissettiğim ve eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan değerli ailem'e;

Her türlü maddi ve manevi desteğini bir an olsun eksik etmeyip, tez çalışmalarım sırasında beni hiç yalnız bırakmayan değerli eşim, Diş Hekimi Eda ÇETİN Özdemir' e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DHF. DT. 17. 05 proje no ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SİMGELER	iv
RESİMLER LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Gümük Dişler	5
2.1.1 Gümülü dişlerin etiyolojisi	5
2.2. Gümülü Mandibular Üçüncü Molar Dişler	8
2.2.1. Gümülü mandibular 3. molar dişlerin sınıflandırılması	9
2.2.2. Gümük mandibular 3. molar dişlerin çekim endikasyonları ve kontrendikasyonlar	11
2.2.3. Gümülü mandibular 3. molar dişlerinin profilaktik olarak çekimi ile ilgili görüşler.....	13
2.2.4. Gümülü mandibular 3. molar dişlerin neden olduğu komplikasyonlar	14
2.3. Oksidatif Stres ve Antienflamatuvar Hastalıklar	21
2.4. Serbest Radikaller	22
2.4.1. Reaktif oksijen türleri	24
2.4.2. Reaktif nitritojen türleri	30
2.4.3. Reaktif oksijen türlerinin kaynakları	30
2.4.4. ROT ve hücrel hasar.....	32
2.5. Antioksidanlar	34
2.5.1. Antioksidan savunma sistemlerinin farklı şekilde sınıflandırılması	35
2.5.2 Enzimatik Antioksidanlar	37
2.5.3. Non-enzimatik antioksidanlar	39

2.6. Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stress	42
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Klinik Değerlendirme.....	44
3.2. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	45
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	46
3.3.1. Total Antioksidan Seviye	47
3.3.2. Total Oksidan Seviye	47
3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi	48
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	48
4. BULGULAR.....	49
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	58
7.EKLER.....	72
7.1. Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Kararı	72
7.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	74
7.3. ÖZGEÇMİŞ	79

KISALTMALAR ve SİMGELER

$^1\text{O}_2$	Singlet oksijen
AIDS	Acquired Immune deficiency
AO	Antioksidan
ATP	Adenozin trifosfat
CRP	C rektif protein
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribonükleikasit
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
ETS	Elektron transport sistem
GSH	Glutasyon
GP_x	Glutasyon peroksidaz
GST	Glutasyon transferaz
H_2O_2	Hidrojen peroksit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOCl	Hipoklorik asit
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LP	Lipit peroksidasyon
$\text{L}^\cdot$	Lipit radikali
LOOH	Lipit hidroksiperoksit
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	Malondialdehit
Mn	Mangenez
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfataz
$\text{NO}^\cdot$	Nitrik oksit
N_2O	Nitröz oksit
NO_2	Azot dioksit
O_2	Moleküler oksijen
O_3	Ozon
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Süperoksit radikali
$\text{OH}^\cdot$	Hidroksil radikali

ONOO ⁻	Peroksinitrit
OS	Oksidatif stres
OSİ	Oksidatif stres indeksi
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PON1	Paroksanaz
RA	Romatoid artritr
ROOH	Hidroperoksil Radikali
ROT	Reaktif oksijen türleri
RO ⁻	Alkoksil radikali
ROO ⁻	Peroksil radikali
RNT	Reaktif nitrinojen türleri
SCN-	Tiyosiyanat
SOD	Süperoksit dismutaz
SR	Serbest radikal
TAS	Total antioksidan seviye
TOS	Total oksidan seviye
TNF	Tümör nekroz faktör
TLR	Tall like reseptör
Zn	Çinko

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1.	Perikoronitis panoramik röntgen filmi.....	47
Resim 3.2.	Perikoronitis ağız içi görüntüsü.....	47
Resim 3.3.	Santrifüj cihazı ve toplanan tükürük örnekleri.....	48
Resim 3.4.	Rel Assay Diagnostics Total Antioksidant Seviye ve Total Oksidant Seviye Kitleri.....	48
Resim 3.5.	Vital Scientific Selectra E cihazı.....	49



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Üçüncü molar dişlerin gelişme dönemindeki radyografik görüntüsü.....	8
Şekil 2.2.	Pell ve Gregory sınıflandırmasına göre, mandibular 3. molar dişlerde klas I, klas II ve klas III gömüklük.....	10
Şekil 2.3.	Pell ve Gregory sınıflandırmasına göre, mandibular 3. molar dişlerde pozisyon A, B ve C tipi gömüklük.....	11
Şekil 2.4.	Serbest oksijen radikali.....	23
Şekil 2.5.	Serbest radikallerin oluşumu.....	32
Şekil 2.6.	Antioksidanın Serbest Radikali Nötralize Etmesi.....	35
Şekil 4.1.	Gruplara ait tükürük TAS düzeyleri.....	53
Şekil 4.2.	Gruplara ait tükürük TOS düzeyleri.....	54
Şekil 4.3.	Gruplara ait tükürük OSİ düzeyleri.....	55

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Antioksidanların fonksiyonlarına göre sınıflandırılması	36
Tablo 2.2.	Aktive oldukları bölgeye göre antioksidanların sınıflandırılması.....	36
Tablo 2.3.	Çözünürlüklerine göre antioksidanların sınıflandırılması.....	37
Tablo 2.4.	Antioksidanların korudukları yapıya göre sınıflandırılması.....	37
Tablo 2.5.	Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması	38
Tablo 2.6.	Antioksidanların yapılarına göre sınıflandırılması.....	38
Tablo 4.1.	Sayısal değerlerin cinsiyete göre değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.2.	Sayısal değerlerin hasta gruplarına göre karşılaştırılması.....	52

ÖZET

PERİKORONİTİSLİ MANDİBULAR 3. MOLAR DİŞLERİN; TÜKÜRÜK TOTAL ANTİOKSİDAN/OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Fatih ÖZDEMİR

Doktora Tezi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez danışmanları: Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ, Prof. Dr. İnci Rana KARACA

Nisan 2018, 79 Sayfa

Perikoronitis, kısmen sürmüş bir dişin kuronunu çevreleyen yumuşak dokuların inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, reaktif oksijen türlerinin, birçok enflamatuar hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğunu ve doku hasarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte perikoronitisle ilişkili çok farklı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, daha önce perikoronitisle oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışma perikoronitisli mandibular 3. molar dişleri bulunan hastaların oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya 26'sı perikoronitisli, 27'si sağlıklı olmak üzere toplam 53 kişi dâhil edildi. Bu bireylerden uyarılmamış tükürük örneği toplanarak, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri biyokimyasal olarak ölçüldü ve elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Yapılan analizler sonucunda, TAS seviyeleri yönünden gruplar arasında önemli bir fark olmadığı ($p>0,05$), perikoronitisli bireylerin tükürük TOS ve OSİ seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu ($p=0,001$) tespit edildi. Sonuç olarak, bu çalışmanın sınırları içerisinde perikoronitisli bireylerin tükürük TOS ve OSİ değerlerinin sağlıklı bireylere nazaran daha yüksek olduğu ve kronik perikoronitisin oksidatif stres oluşumuna neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: perikoronitis, antioksidan, oksidan, oksidatif stres

SUMMARY

THE EFFECTS OF MANDIBULAR 3. MOLAR TEETH WITH PERICORONITIS ON SALIVARY TOTAL ANTIOXIDANT / OXIDATIVE LEVEL AND OXIDATIVE STRESS INDEX

Fatih ÖZDEMİR

Doctoral thesis, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisors: Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ, Prof. Dr. İnci Rana KARACA

April 2018, 79 Pages

Pericoronitis can be defined as the inflammation of soft tissues surrounding a partly sustained tooth crown. Research conducted in recent years shows that reactive oxygen species are associated with the pathogenesis of many inflammatory diseases and play an important role in tissue damage. Nevertheless, there have been no studies evaluating the relationship between pericoronitis and oxidative stress, although there have been very different studies on pericoronitis. For this reason, this study was conducted to determine the oxidative stress levels of patients with pericoronitis mandibular third molar teeth and to compare them with healthy subjects. A total of 53 people were included in the study, 26 of whom were pericoronitis and 27 were healthy. Total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) levels were measured biochemically and the obtained data were statistically evaluated. As a result of the analyzes made, there was no significant difference between the groups in terms of TAS levels ($p > 0.05$), the salivary TOS and OSI levels of the pericoronitis patients were higher than the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.001$). In conclusion, it is concluded that pericoronitis-associated individuals have higher salivary TOS and OSI levels than healthy individuals and that chronic pericoronitis may cause oxidative stress in the borders of this study.

Key words: pericoronitis, antioxidant, oxidant, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perikoronitis, kısmen sürmüş bir dişin kuronunu çevreleyen yumuşak dokuların inflamasyonu olarak tanımlanabilir. Çoğunlukla 20-30 yaşlar arasında meydana gelen bu patoloji 20 yaşından önce ve 40 yaşından sonra oldukça nadir görülen bir durumdur. Perikoronitise genellikle yarı gömük alt üçüncü molar dişlerde rastlanır. Dişin sürmeye başlamasıyla birlikte ağız mukozası dişin kuronuyla delinir ve sonuçta dişin kuronuyla ağız mukozası arasında, ağız boşluğuyla irtibatlı dar bir aralık oluşur. Perikoroner aralık adı da verilen bu aralık bakteriler ve yemek artıklarının birikmesi için ideal bir barınak köşesi halini alır. Böylece perikoroner enfeksiyonların oluşması için gerekli olan zemin oluşmuş olur.

Klinik olarak perikoronitis akut veya kronik formlarda meydana gelebilir. Akut form, perikoronal dokuların şişmesi, yutkunma güçlüğü, cerahatlenme, trismus, bölgesel lenfadenopati, uyku kaybı, şiddetli ağrı ve vücut ısısının yükselmesiyle karakterize bir durumdur. Kronik formunda ise ağrı ve iltihap belirtileri çok az veya hemen hemen hiç yoktur. Bu bulgular ilk defa akut veya subakut hale dönüştüğünde ortaya çıkar. Dişin üzerindeki kapişon kızarıklık, şiş ve baskıda ağrılı olabileceği gibi bazen de tamamen normal görünümde olabilir. Hastalar kötü ağız kokusu ve tat duyusundan şikâyetçi olabilirler. Bu patoloji genellikle yarı sürmüş bir dişle ilintili olmakla birlikte bazen de ilgili diş tamamen mukozayla örtülü gibi görülür, ancak sondla muayene esnasında ağız boşluğuyla irtibatlı küçük bir aralığın varlığı saptanabilir.

Diğer taraftan, serbest radikaller ve antioksidanlarla ilgili düzensizlikler veya bu sistemler arasında ki dengenin bozulmasıyla ilintili olarak çeşitli patolojik durumun ortaya çıktığı bilinmektedir. Yapısında çiftlenmemiş bir veya daha fazla sayıda tek elektron taşıyan atom ve moleküllere serbest radikal (SR) adı verilmektedir ve diğer moleküller ile kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen türleri (ROT) de denilmektedir. SR'ler hem oksidan hem de redüktan olarak görev yapabilme özelliğine sahiptirler. Tek sayıda elektrona sahip olmalarından dolayı yüksek derecede reaktivite gösteren bu moleküller diğer bileşiklerle hızlı bir şekilde reaksiyona girme eğilimindedirler. SR'lerle girdiği reaksiyon

sonucunda elektron kaybeden kimyasal yapılar da SR halini alır. Bu reaksiyon, hücre içerisinde zincirleme olarak devam eder ve hücre yapısında bozulmalara neden olur. Hücrelerde bulunan karbonhidrat, lipid, protein ve deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi okside olma özelliğine sahip maddelerdeki oksidasyonu önleyen ya da geciktirebilen maddelere ise antioksidanlar ve bu olaya ise antioksidan savunma denir(1). Vücutta meydana gelen oksidan moleküllerindeki artış, yine vücutta bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayması oksidatif stres denilen durumun meydana gelmesine neden olur (2, 3).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, reaktif oksijen türlerinin, çeşitli enflamatuvar hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu ve doku hasarında önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir. Serbest radikallerin, glomerülonefrit, hepatit B, iskemi, C ve E vitamini eksikliği, kanser, amfizem, porfiriya, bronkopulmoner displazi, arterosklerozis, pankreatitis, romatoid artrit, yaşlanma, nörodejeneratif bozukluklar, hemolitik anemi, kardiyovasküler ve otoimmün bozukluklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde etkili olduğu tespit edilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, pulpitis ve kronik apikal periodontitis gibi problemlerin varlığında da oksidatif stres parametrelerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte daha önce perikoronitisli hastaların oksidatif stres düzeylerinin değerlendirilmesiyle ilişkili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışma perikoronitisli mandibular 3. molar dişleri bulunan hastaların oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. G m k Dişler

Sürme yaşını tamamladığı halde dental arktaki yerini alamamış, kısmen veya tamamen kemik ve yumuşak doku içerisinde kalmış dişlere ‘‘gömük dişler’’ denilmektedir (4). Normal gelişim sürecini tamamlamasına rağmen sürmesi beklenmeyen dişler gömük olarak nitelendirilebilir.

Dişler, sert ya da yumuşak doku içerisinde, tamamen ya da kısmen gömük olarak kalabilirler. Çene içerisinde tamamen kemikle veya bir kısmı kemik, bir kısmı dişetiyle ya da yalnızca dişetiyle   rt l  olan gömülü dişlere tam gömülü, ağız içerisine bir kısmı sürmüş olan dişlere ise yarı gömülü dişler adı verilir (5).

En fazla gömülü kalan dişler alt yirmi yaş dişleridir (6, 7), bu dişleri sırasıyla üst 3. molar dişler, üst kaninler, alt premolarlar, alt kaninler, üst premolarlar, üst santraller ve üst lateral dişler takip etmektedir (8).

Yirmi yaş dişleri genel olarak; dişlerin meziodistal boyutuna ve diş arkındaki darlığa bağlı olarak diş arkında zor yerleşebilmeleri, erüpsiyon anomalileri, dentisyon durumu, sürme sırasındaki kat ettikleri mesafe ve yirmi yaş dişlerinin yönünün diğer dişlerden farklı olması gibi nedenlerden dolayı gömük kalabilmektedirler (9, 10).

G m k diş tanısının konulabilmesi için dişlerin normal sürme zamanlarının bilinmesi gerekmektedir. Yirmi yaş dişlerinin sürme yaşı ortalama 20 yaş civarında olmasına rağmen, bu dişlerin sürme zamanının 24 yaşına kadar da devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yirmi yaş dişlerinin sürme zamanı, kişilerin genetik özellikleri, beslenme biçimleri, çiğneme kaslarının kullanım derecesi, dişlerin fonksiyona katılımı ve ırksal değişiklikler gibi sebeplerle değişiklik gösterse de yirmi yaş dişlerinin tüm ırklarda en son süren diş olduğu kabul edilmektedir (6).

2.1.1 G m l  dişlerin etiyolojisi

Dişlerin gömülü kalma nedenleri genel olarak üç ayrı teori ile açıklanmaktadır.

- Ortodontik Teori: Ortodontik teoriye göre, çenelerdeki normal gelişime ve dişlerde normal erüpsiyon hareketine engel olan ağızdan solunum yapma, dişlerin erken kaybı gibi nedenler dişlerin gömülü kalmasına yol açar (11).
- Filogenetik Teori: İnsan fiziki gelişimi aşamasında primitif devirden modern insan oluşuna kadar ki süreçte çeşitli evreler geçirmiştir. Bu filogenetik evrimde kafatasında, çenelerde ve hatta dişlerde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Medeniyetin gelişmesi ile insanların beslenme alışkanlıklarında değişiklikler olmuş, çiğneme kaslarına duyulan gereksinim, besin hazırlama tekniklerinin değişmesi ve gıdaların pişirilerek yenmesi nedeniyle giderek azalmıştır. Sonuç olarak dişler, çiğneme kasları ve alt çene yapısında atrofiler meydana gelmesine bağlı olarak çene kemikleri küçülmüştür. Diş boyutundaki küçülmelere nazaran, Alveoler bölgede meydana gelen daralma ve küçülme oranı, daha fazla olduğu için, dişler çenelerde daha zor yerleşmişlerdir ve böylece modern insanda, çapraşıklık ve gömülülük nedeniyle çenelerde yer darlığı komplikasyonları ve bunlara bağlı olarak da çeşitli patolojik farklılıklar ortaya çıkmıştır (12). Bu teoriye göre gömülü kalan bu dişler, filogenetik evrim sonucu ileride doğumsal olarak yok olacaklardır.
- Mendelien Teori: Mendelien teorisinde kalıtımın etkisi ön plana çıkmaktadır. Çocuk, sahip olduğu organlarının bir kısmını anneden, diğer kısmını ise babadan alır (12, 13). Bu teoriye göre çocuk ebeveynlerin birisinden küçük çene yapısını ve diğer ebeveyninden ise büyük diş özelliğini almasından dolayı, dişlerin çenede yer bulamayarak gömülü kalması esasına dayanır (13).

Dişlerin gömük kalmasının nedenleri (12)

2.1.1.1. Dişlerin gömük kalmasının lokal nedenleri:

1. Diş çevresinde bulunan kemik dokunun yoğunluğunun fazla olması,
2. Kronik iltihabın uzun sürmesi neticesinde muköz membran yoğunluğunun artması,
3. Enfeksiyon ya da apse nedeniyle gelişen nekrozlar
4. Süt dişlerinin düşme zamanı geldiği halde ağızda kalması,
5. Süt dişlerinin düşme zamanından önce kaybedilmesi,
6. Gelişimini tamamlayamamış çenedeki yer darlığı,

7. Çocuklarda ateşli hastalıklar sonucunda kemikte meydana gelebilecek iltihabi değişiklikler,
8. Dişlerde oluşan gelişim anomalileri veya diş germinin olması gereken yerden farklı yerde olması,
9. Dişlerin erüpsiyonu sırasında herhangi bir engelle karşılaşması.

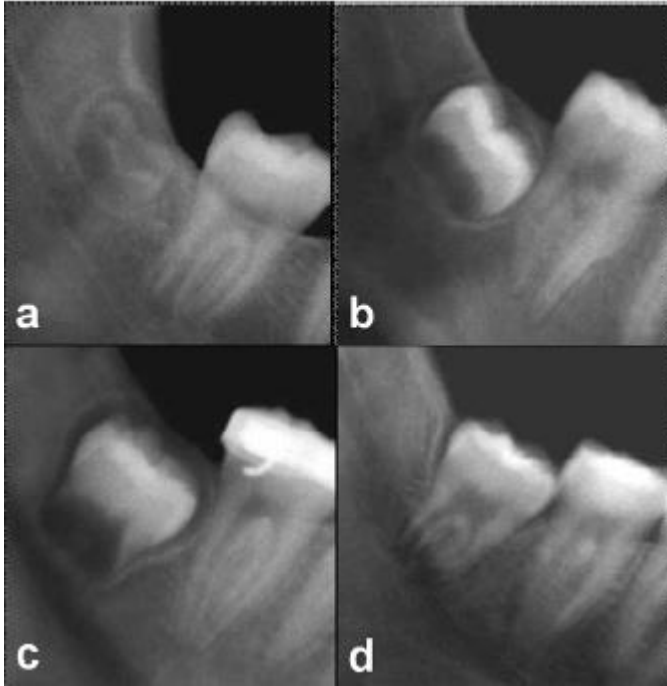
2.1.1.2. Dişlerin gömük kalmasının sistemik nedenleri

- Prenatal faktörler
 - a. Kalıtım,
 - b. Farklı ırklardan bireylerin çocukları (melezleşme),
 - c. Annenin tüberküloz ya da sifiliz geçirmesi,
 - d. Annenin beslenme alışkanlığındaki düzensizlikler,
- Postnatal faktörler
 - a. Anemi,
 - b. Tüberküloz,
 - c. Konjenital sifiliz,
 - d. Raşitizm,
 - e. Hormonal bozukluklar,
 - f. Düzensiz beslenme,
 - g. Ekzantemli hastalıklar,
 - h. Çene ve çevre doku hastalıkları,
 - i. Travma,
 - j. Gelişimini tamamlamamış çenedeki yer darlığı,
- Diğer nadir görülen durumlar ise;
 - a. Oksisefali,
 - b. Akondroplazi,
 - c. Progeria,
 - d. Kleidokraniyal dysostosis,
 - e. Damak yarığı,

2.2. G m l  Mandibular    nc  Molar Di ler

   nc  molar dişler, toplumdaki bireylerin % 90'ında bulunur ve en az bir tanesinin gömülü kalma oranı % 33'tür (14). G m k kalma oranı en yüksek olan dişler mandibular 3. molar di lerdir (4).

Mandibular 3. molar di  tomurcu u, radyografik olarak 9 ya  civarında görülür ve bu dişlerin tüberkül mineralizasyonu ise genellikle 2 yıl sonunda tamamlanmış olur. 11 ya ında ise di , ramusun anterior sınırı hizasında, oklüzal yüzeyi anteriora bakacak şekilde konumlanır. Bu aşamada di  germi sürmüş ve dentisyonun oklüzal düzlemi ile aynı seviyede bulunur. Kuron oluşumu 14 ya ında tamamlanmakta iken, 16 ya ında da kök formasyonun yaklaşık %50'si 16 ya ında tamamlanır ( ekil 2.1). Bu süre içerisinde mandibulanın korpus uzunluğunda da artış meydana gelir ve üçüncü molar di  komşusu olan ikinci molar di in kök seviyesinde pozisyonunu almış olur (4).



Şekil 2.1.    nc  molar dişlerin gelişme dönemindeki radyografik görüntüsü (4);

a- 9 ya , b- 11 ya , c- 14 ya , d- 16 ya 

Mandibular 3. molar dişte ilk olarak horizontal konumda gelişme gözlenirken, yaş ilerledikçe çene kemiğindeki büyümeye bağlı olarak dişin konumu horizontal'den meziyoanguler'e ve son olarak da vertikal yöne doğru pozisyon alır. Dişin gömülü kalmasının en sık nedeni meziyoanguler konumdan vertikal pozisyona dönme aşamasında meydana gelen sorunlardır. Diğer bir önemli faktör ise, ramusun anterior kısmı ve alveolar proses arasındaki yetersiz mesafe olması, yani dişin mesiodistal boyutunun çene kemiğindeki mevcut mesafeden fazla olmasıdır (4).

2.2.1. Gömülü mandibular 3. molar dişlerin sınıflandırılması

Genel olarak, gömülü mandibular 3. molar dişler retansiyon şekillerine göre; kemik retansiyonlu, kısmen kemik retansiyonlu ve yumuşak doku retansiyonlu gömülü dişler olmak üzere üç şekilde gruplandırılmaktadır (12, 13). Gömülü mandibular 3. molar dişler ile ilgili yapılan sınıflandırmalar ise şu şekildedir:

Winter'in 1926 yılında 20 yaş dişlerinin uzun aksı ile 2. büyük azı dişlerin uzun aksına göre yaptığı sınıflandırma şu şekildedir (15).

1. Vertikal
2. Horizontal
3. Mezioanguler
4. Distoanguler
5. Lingoanguler
6. Bukkoanguler

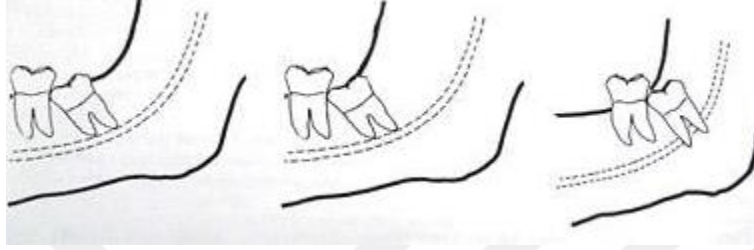
Pell-Gregory'nin 1942 yılında yaptıkları sınıflandırma günümüzde, gömülü mandibular 3. molar diş cerrahisinde genel olarak kabul edilmekte olan sınıflandırma biçimidir (13). Bu sınıflandırmada, mandibula ramusu ve mandibular 2. molar diş arasındaki mesafe ile mandibular 3. molar dişin meziodistal boyutu ve dişin okluzal düzlemi arasındaki ilişki değerlendirilmektedir. Buna göre yapmış oldukları sınıflandırma şöyledir:

Mandibular 3. molar dişlerin, ramus mandibula ve mandibular 2. molar diş ile olan ilişkisine göre:

Klas I: Mandibular 3. molar dişin sürebilmesi için 2. molar dişin distal kısmı ve mandibula ramusu arasında yeterli mesafe vardır.

Klas II: Mandibular 2. molar dişinin distal kısmı ile mandibula ramusu arasındaki mesafe mandibular 3. molar dişin meziodistal boyutundan küçüktür.

Klas III: Mandibular 2. molar dişin distal kenarı ile mandibula ramusu arasında 3. molar dişin sürebilmesi için hiç mesafe yoktur.



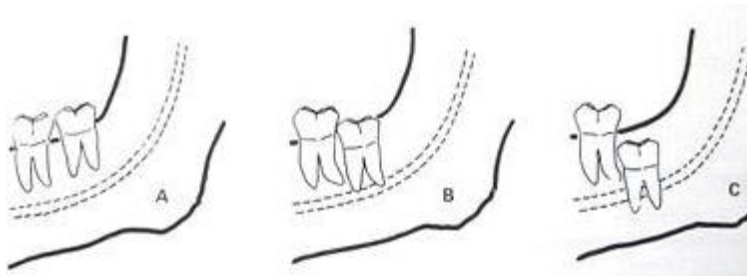
Şekil 2.2. Pell ve Gregory sınıflandırmasına göre, mandibular 3. molar dişlerde klas I, klas II ve klas III gömüklük (13).

Mandibular 3. molar dişlerin oklüzal yüzünün komşu 2. molar dişlerin kole seviyesi ile olan ilişkisine göre:

Pozisyon A: Mandibular 3. molar dişin oklüzal yüzü, diğer dişlerle aynı seviyede veya daha yukarıdadır.

Pozisyon B: Mandibular 3. molar dişin oklüzal yüzü, mandibular 2. molar dişin kole seviyesinden daha yukarıda ancak oklüzal seviyesinden daha aşağıdadır.

Pozisyon C: Mandibular 3. molar dişin oklüzal yüzü, mandibular 2. molar dişin kole seviyesinden daha aşağıdadır.



Şekil 2.3. Pell ve Gregory sınıflandırmasına göre, mandibular 3. molar dişlerde pozisyon A, B ve C tipi gömüklük (13).

2.2.2. Gömük mandibular 3. molar dişlerin çekim endikasyonları ve kontrendikasyonlar

2.2.2.1. Gömük mandibular 3. molar dişlerin çekim endikasyonları

Genel olarak;

1. Fonksiyonsuzluk,
2. Tekrar eden perikoronitis,
3. Yarı gömülü mandibular 3. molar dişin bulunması ve bu diştten dolayı komşu dişte çürük oluşması,
4. Periodontal problemler,
5. Ortodontik nedenler,
6. Protetik nedenler,
7. Yüzde ağrı,
8. Patolojik nedenler (Temporomandibuler eklem rahatsızlıkları, kist, tümör vs...),
9. Sosyo-ekonomik faktörler,
10. Çeşitli komplikasyonlara neden olması (16, 17) olarak belirtilmekle birlikte, Tetsch ve Wagner (1990) gömük dişlerin cerrahi çekim endikasyonlarını şu şekilde sınıflamışlardır; (18)

A. Profilaktik endikasyonlar

1. Fonksiyon yetersizliği
2. Protetik endikasyonlar
3. Oral cerrahi endikasyonlar
4. Enfeksiyon profilaksisi
5. Ortodontik profilaksi
6. Komşu dişe zarar verme olasılığı

B. Terapötik endikasyonlar

1. Perikoronitis
2. Kistler
3. Tümör şüphesi
4. Pulpal hastalıklar

5. Fokal sepsis

6. Nevraljiform ağrılar

2.2.2.2.Gömük mandibular 3. molar dişlerin çekim kontrendikasyonları

Mevcut gömük dişlerin çekimine karar vermeden önce, bu dişlerin çekiminin potansiyel yarar ve zararları konusunda dikkatli değerlendirme yapılması gerekmektedir. Herhangi bir patolojik durumda, bu patolojik durumun ortadan kaldırılması amacıyla dişin çekimi konusunda tartışma yoktur. Ancak; diş çekimin kontrendike olduğu durumlar da bulunmaktadır. Gömülü mandibular 3. molar dişlerinin çekim kontrendikasyonları üç ana başlık halinde gruplandırılabilir. Bunlar hastanın sistemik durumu, yaşı ve komşu dokulara zarar verilebilmesi ihtimalinin bulunmasıdır (12, 19, 20).

▪ Hastanın Yaşı

Gömülü olan dişin büyüme doğrultusu izlendiğinde gerekli görüldüğü durumlarda erken yaşta diş çekimi yapılabilir. İleri yaşlarda yara iyileşmesinde gecikmeler gözlenebilmektedir. Ayrıca yaş ilerledikçe çene kemiğinin esnekliği azalmakta ve yoğun kalsifiye kemik nedeniyle çene kırığına yatkınlığının artmasından dolayı cerrahi işlem güçleşmektedir. Genel kanı olarak; kırk yaş üzeri bireylerde; tamamen kemik retansiyonlu olan, oral kavite ile ilişkisi olmayan, genişlemiş folikül gibi patolojik belirtileri bulunmayan dişlerin çekimi gerekli değildir. Hastalar periyodik olarak klinik ve radyografik kontroller ile takip edilmelidir. Eğer patolojik belirtiler saptanırsa veya diş üzerindeki kemiğin çok ince olduğu gözlenirse, hastaya hareketli protez yapılması planlanıyorsa protez işlemleri öncesi öncesinde diş çekilmelidir (12, 21, 22).

▪ Hastanın Sistemik Durumu

Özellikle ileri yaşlardaki gömülü dişleri olan bireylerin kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner rahatsızlıklar ve diyabet gibi sistemik hastalıklar ile karşılaşma olasılığı fazladır. Dolayısıyla sistemik problemleri olan yaşlı bireylerde patolojik belirtisi olmayan dişlerin çekimi kontrendikedir. Genç bireylerde ise; epilepsi, konjenital koagülopatiler ve astım gibi hastalıklar sınırlayıcı rol oynamaktadır (20).

▪ Komşu Dokulara Cerrahi Hasar Verilmesi

Gömük dişlerin çekimi esnasında, çevresindeki damar, sinir ve kemik dokusu gibi oluşumlara zarar verilebileceği düşünülüyorsa söz konusu dişlerin ağızda bırakılması önerilir. Gelişimini tamamlamış, tamamen kemik retansiyonlu dişlerin, nervus alveolaris inferior'a yakın olması durumunda dişlerin ağızda bırakılması önerilmektedir (12, 20).

Yukarıda belirtilen kontrendikasyonlardan başka;

1. Kooperasyonu zor olan hastalar,
2. Prognozun kötüleşmesine neden olabilecek durumlar,
3. Kanama ve pıhtılaşma problemi olan hastalar,
4. Anestezi uygulanmasını güçleştiren koşullar,
5. Diş veya alveoler yapıda gözlenen anomaliler,
6. Vücut direncinin düşmesine ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olan faktörler,
7. Ağız açıklığının kısıtlı olması çekim kontrendikasyonları arasındadır.

2.2.3. Gömülü mandibular 3. molar dişlerinin profilaktik olarak çekimi ile İlgili görüşler

Gömük mandibular 3. molar dişlerden meydana gelen komplikasyonlar; bu dişlerin çekim endikasyonu ve kontrendikasyonunu ve de bu dişlerin çekim zamanı açısından çeşitli tartışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Normal şartlarda mandibular 3. molar dişler 18-24 yaş aralığında sürmesi beklenmektedir. Ancak, literatür bilgilerine göre bu dişlerin % 40'ı kısmen veya tamamen kemik retansiyonlu olup gömülü olarak kalmaktadır (23, 24). Ağrı semptomlarına sahip olan veya herhangi bir patolojiyle ilişkili olan gömük dişlerin çekilmesinin gerekli olduğu açıkça belirtilmesine rağmen, çenelerde asemptomatik olarak bulunan 3. molar dişlerin çekilip çekilmemesiyle ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Çenelerde asemptomatik olarak bulunan 3. molar dişlerin büyük bir çoğunluğu, rutin radyografik incelemeler sırasında belirlenebilmektedir. Gömük dişlere bağlı olarak meydana gelebilecek komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, bu komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek veya bu komplikasyonlardan korunabilmek için bu dişlerin çekilmesinin gerekli olduğu görüşü

oldukça kabul görmektedir. Bu konuyla ilgili olarak birbirine zıt iki ayrı görüş mevcuttur. Bir görüşe göre bu dişlerin herhangi bir semptom verdikleri zaman veya komplikasyona neden oldukları zaman çekilmesi savunulmaktadır (25). Bununla birlikte, gömük 3. molar dişlerden kaynaklanan patolojilerin meydana gelme insidansının düşük seviyede olduğu ve cerrahi çekim sonrasında kalıcı defektlere neden olabileceği savunulmaktadır (26). Diğer bir görüş ise, herhangi bir probleme neden olsun veya olmasın gömük 3. molar dişlerin tespit edildikleri anda çekilmesi yönündedir. Çünkü gömük 3. molar dişler çekilmediği zaman bu dişlerin patolojik olarak değişim gösterip göstermeyeceği öngörülememektedir (22, 27-29). Gömük mandibular 3. molar dişlerin ileri yaşlarda çekimi, hastanın sistemik durumunda meydana gelebilecek kısıtlayıcı sebeplerden dolayı cerrahi işlemin başarı şansını etkileyebilmektedir (22, 30). Sonuç olarak asemptomatik gömük 3. molar dişlerin cerrahi olarak çekiminin ya da bırakılmasının, hastalar açısından ne gibi riskler taşıdığını ve ne gibi faydaları olabileceği ihtimallerini bilmek, endikasyon ve kontraendikasyon kararının alınmasında önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır.

2.2.4. Gömülü mandibular 3. molar dişlerin neden olduğu komplikasyonlar

Gömülü mandibular 3. molar dişler hem lokalizasyonu hem de etrafındaki folikül dokusundan dolayı patolojik değişim potansiyeline sahip olup, ayrıca dişin dental arkta doğru pozisyonunu alması bazen mümkün olamadığından dolayı komplikasyon gelişme ihtimali yüksektir (31). Gömülü mandibular 3. molar dişlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlar şu şekildedir:

2.2.4.1. Periodontal hastalıkların oluşumu

Gömülü mandibular 3. molar dişler oral kaviteyle olan mevcut ilişkilerinden dolayı, periodontal enfeksiyon oluşumun ve/veya periodontal dokularda ataşman kaybına neden olabilmektedir. Özellikle yarı gömülü mandibular 3. molar dişler, kendisine komşu 2. molar dişlerin distalinde bulunan kemik desteğini zayıflatarak distal köklerinin açığa çıkmasına neden olabilmektedir. Kolay temizlenemeyen bu bölgede bakteri plağı oluşumu ve patojenik bakterilerin kolonizasyonu, periodontal hastalıkların meydana gelmesine sebep olmakla birlikte 2. molar dişin distal kökü çevresindeki periodontal ataşmanın apikale migrasyonuna neden olmaktadır. Bunun neticesinde periodontal cep, periodontal lezyon ve/veya kemik içi defekt meydana gelebilmektedir (32).

Genç yetişkinlerde ve yaşlı bireylerde, 2. molar dişin distalinde oluşan kemik kaybına bağlı oluşan periodontitisin görülme oranının % 1 ile % 24 arasında değiştiği rapor edilmektedir (33, 34). White ve ark.'na göre, gömülü mandibular 3. molar dişler bölgesinde kronik enflamasyonun mevcudiyeti, mandibular 2. molar dişin distalinde ölçülen cep derinliğini arttırmaktadır (35). Bu nedenle araştırmacılar tarafından, özellikle oral hijyeni kötü olan bireylerde, gömülü mandibular 3. molar dişin profilaktik olarak çekimi önerilmektedir. Gömülü mandibular 3. molar dişlerin, mandibular 2. molar dişin distal tarafında kemik rezorpsiyonlarına neden olma oranı, Eliasson ve ark.'na göre % 1, Ventae ve ark.'na göre ise % 8'dir. Krausz ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada, mandibular 3. molar dişlerin çekiminin, mandibular 2. molar dişin ataşman seviyesini ve alveoler kemik yüksekliğini istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttırdığını bildirmişlerdir (32, 36, 37).

Mandibular 2. molar dişin distal tarafında meydana gelen cep oluşumu sadece preoperatif bir komplikasyon değil, gömülü mandibular 3. molar dişlerin cerrahi olarak çekimini takiben de sık görülebilen postoperatif bir komplikasyondur. Bu durum özellikle yarı gömülü ve horizontal yerleşimli gömük mandibular 3. molar dişlere komşu olan mandibular 2. molar dişlerin distoaprosimal bölgelerinde görülmektedir (38, 39). Kugelberg ve ark. mandibular 2. molar diş ile açısız ve pozisyonel olarak yakın ilişkide olan mandibular 3. molar dişlerinin erken çekiminin periodontal iyileşmenin sağlanmasında faydalı bir etkisinin olduğunu savunmuştur (40).

2.2.4.2. Komşu dişte kök rezorpsiyonu oluşumu

Mevcut pozisyonu uygun olmayan ve sürme eğiliminde olan gömülü 3. molar dişlerin baskısı nedeni ile komşu 2. molar dişlerde kök rezorpsiyonuna sıklıkla rastlanmaktadır (29, 31). Bu durumun, özellikle daimi dişlerin sürme esnasında süt dişlerinin köklerinde meydana getirdiği rezorpsiyona benzer bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmekte ise de kökte oluşan rezorpsiyonların oluşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Meydana gelmesinde ana nedenlerden bir tanesi olarak basınç sorumlu tutulmakta, gömük olan dişin, yandaki diş kökü yüzeyine basınç yapması sonucu kök rezorpsiyonunun meydana geldiği belirtilmektedir (31). Genellikle 3. molar dişlerin erken yaşta çekilmesinden dolayı, komşu dişlerde gömülü dişe bağlı olarak meydana gelen rezorpsiyon insidansı tam olarak bilinmemektedir. Gömülü dişlerin, kendisine

komşu olan diş köklerinde hangi oranlarda rezorpsiyona neden olduğunu belirlemek için birçok araştırma yapılmıştır. Peterson'a göre % 7 olarak bildirmiştir (31). Al-Khateeb ve ark. ise, 2432 gömülü mandibular 3. molar dişler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, komşu 2. molar diş kökündeki rezorpsiyon oranının % 0.3 olduğunu rapor etmişlerdir (41). Nordenram ve ark.'nın, 2630 gömük mandibular 3. molar dişlerin çekim endikasyonları üzerine yaptıkları çalışmada ise, gömülü 3. molar dişlerin komşu molar dişlerin köklerinde neden oldukları rezorpsiyon insidansının % 4,7 oranında olduğunu bildirilmiştir (33). Rezorpsiyon ilk başta sadece kök yüzeyinde görülmekte, rezorpsiyonun devam etmesi durumunda ise dişin pulpası da rezorpsiyondan etkilenebilmektedir. Bu defektler genç bireylerde daha hızlı iyileşmesine rağmen, yetişkin bireylerde daha yavaş ve daha az iyileşme göstermektedir. Bu nedenle Nemcovsky ve ark. rezorpsiyonların meydana gelmesini önlemek için, özellikle mezioanguler gömülü 3. molar dişlerin erken dönemde çekiminin gerekliliğini savunmaktadır (42). Birçok vakada rezorbe olmuş alan üzerinde sement depozisyonu ile dişin kendini tamir ettiği görülmektedir. Ancak, rezorpsiyon miktarı fazla ise, gömük mandibular 3. molar dişler rezorbe ettiği köke doğru yer değiştirmesinden dolayı her iki dişin de çekimi gerekebilmektedir (12, 38, 39).

2.2.4.3. Ağrı

Gömük 3. molar dişlerden kaynaklanan ağrılar; üst dişlere, postauriküler bölgeye, kulak bölgesine, temporal alana, enseye, boyna ve klaviküler bölgeye kadar yayılabilmektedir. Bazı durumlarda, nevraljiform tarzı ağrılara ve hatta baş ağrılarına dahi sebep olabildiği belirtilmektedir (11, 43). Her hastada, ameliyata karar vermeden önce hastadan detaylı bir anamnez alınmalı, dikkatli bir şekilde klinik ve radyografik incelemeler yapılmalıdır. Hastanın temporomandibular eklem bozukluğu veya miyofasiyal ağrı sendromu gibi diğer muhtemel ağrı nedenleri elimine edildikten sonra gömük olan 3. molar diş operasyonuna karar verilmelidir (31). Ancak bazı durumlarda hastaların gömük mandibular 3. molar dişi bölgesinde herhangi bir patoloji varlığının mevcudiyetini gösteren klinik ve radyolojik bir bulgu olmamasına rağmen, gömük mandibular 3. molar dişlerinin çekiminden sonra ağrılar ortadan kalktığı görülmektedir. Bu durumun sebebi henüz açıklığa kavuşmuş olmamasına rağmen, gömülü mandibular 3. molar dişlerin yaklaşık %1-2'si sebebi bilinmeyen ağrılar nedeni ile çekilmektedir (44, 45).

2.2.4.4. Diş çürüğü oluşumu

Mandibular 3. molar dişler, sürmeleri sırasında istenen ideal pozisyonda olmamalarından ve öndeki mandibular 2. molar dişlerle kontaklarının geniş olmasından dolayı, mandibular 2. molar dişlerin ara yüzlerinde çürük oluşumuna neden olabilmektedir. Diş çürüğüne yol açan bakteriler, hem 2. molar dişin distal yüzeyini hem de gömülü 3. molar dişi etkilemekte ve her iki dişte de çürük oluşabilmektedir (46). Özellikle mezioanguler veya horizontal pozisyonadaki mandibular 3. molar dişler bu açıdan büyük bir risk oluşturmaktadır (47). Hastanın bu bölgeyi yeterli ve kolay bir şekilde temizleyememesine ve bu bölgeye dolgu yapılması sırasında güçlükler oluşmasından dolayı hastaların yaklaşık %15'inde gömülü 3. molar dişler çürük nedeniyle çekilmektedir (46).

2.2.4.5. Odontojenik kist ve tümör oluşumu

Gömük olan diş alveol kemiğin içerisinde kaldığı süre boyunca etrafında bulunan foliküler kese de gömülü diş ile birlikte kalmaktadır. Zamanla, bu foliküler kese, kist oluşumu sırasında kistik dejenerasyona uğrayabilmektedir (31). Kistler, alt çenede korpus ve ramus bölgesinde herhangi bir belirti göstermeksizin büyüyebilir ve radyografik incelemede rastlantı sonucu saptanabilirler. Mandibular 3. molar dişlerden kist ve tümör gelişme insidansı % 0,001 ile % 11 oranında rapor edilmektedir (48). Al-Khateeb ve ark. 2432 gömük mandibular 3. molar dişler üzerinde yaptıkları çalışmada, kist görülme insidansını % 1,2 olarak bulmuşlar ve en çok % 0,8' lik oran ile dentigeröz kist görüldüğünü rapor etmişlerdir (41). Gömük kalmış dişlerden dolayı kistik lezyon meydana gelebileceği gibi, bir kistin varlığı da dişin sürmeyerek, gömük olarak kalmasına neden olabilmektedir (49). Tetsch ve Wagner'e göre, kistik dejenerasyon ve enfeksiyon, gömülü dişin sürme hızının yavaş olduğu durumlarda meydana gelmektedir (18). Benzer şekilde, Güven ve ark. da yaptıkları çalışmada gömük olan 3. molar dişlerin gömük kalma süresi uzadıkça kist ve tümör oluşma ihtimalinin arttığını bildirmişlerdir (50). Gömük dişler ayrıca odontojenik tümör oluşumuna da neden olabilmektedir. Klinik ve radyolojik olarak teşhis edilemeyen kistler, ameloblastomalara, ameloblastik fibromlara, epidermoid karsinomlara ve odontojenik karsinomlara neden olabilirler (50-52).

Gömük olan dişlerin perikoronar dokularında patolojik lezyonlar oluşmadan önce bu dişlerin çekilmesi gerektiğini savunan araştırmacılar da mevcuttur (53). Bu nedenle asemptomatik olan dişler de çekilebilmektedir.

2.2.4.6. Protez irritasyonu

Tam gömük olan ve üzerinde 2 mm'den daha fazla kemik bulunan gömük 3. molar dişler, herhangi bir patolojiye sebep olmayacakları düşünülerek, çekimlerine gerek olmadan ağızda bırakılarak protez yapılabilir. Ancak mukoza retansiyonlu 3. molar dişin mukoza retansiyonlu olduğu veya üzerinde 1-2 mm kemik bulunduğu durumlarda ve bu bölgeye hareketli bir protez yapılması planlanıyorsa zaman içerisinde protezin basıncından dolayı kemikte rezorbsiyon ve mukozada da perforasyonlar olmasıyla ağrı ve enfeksiyon meydana gelebilir. Bu durumda, enfeksiyonun kontrol altına alınmasını takiben gömük olan dişin çekilmesi gerektirmektedir (12, 18, 54).

2.2.4.7. Çene kırıkları

Mandibulada bulunan gömük bir 3. molar diş, kemikteki mevcut devamlılığı bozarak bu bölgede kemik direncini azaltır. Bu durumda mandibula daha zayıf hale gelir ve gömük dişin bulunduğu bölge kırık oluşumuna daha yatkın hale gelir (31). Literatürde, yılda 100.000 kişinin % 11,5'inde mandibulada kırık meydana geldiği belirtilmektedir (55). Özellikle çene kırıklarının en çok meydana geldiği bölge mandibulada gömülü diş bölgesidir (54). Bununla beraber kırık hattında gömük mandibular 3. molar dişlerinin bulunması kırığın iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (56, 57). Gömük mandibular 3. molar dişi olan bireylerin, olmayan bireylere göre angulus bölgesindeki kırık riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. Çenelerde daha derin bölgede gömük mevcudiyeti o bölgede kemik direncini azalttığı için küçük travmalar bile çene kırıklarına neden olabilmektedir (58, 59). Bu sebeptir ki yüz bölgesine darbe alma riski yüksek olan sporlarla uğraşanlarda çenede kırık meydana gelmesini engellemek için gömük mandibular 3. molar dişlerinin çekimi önerilmektedir (56, 57).

2.2.4.8. Ortodontik tedaviyi engellemesi ve alt ön dişlerde çapraşıklık

Birinci ve ikinci molar dişlere ortodontik tedavi uygulanması gerektiği durumlarda gömük 3. molar dişler tedaviye engel olabilmektedir. Bu durumda ortodontik tedaviye başlamadan önce gömük olan dişlerin çekilmesi gerekmektedir (12, 24). Mandibular 3.

molar dişlerin, alt ön grup dişlerde çapraşıklığa sebep olup olmadığı tartışılmakta olan bir konudur. Genç bireylerde düzgün veya hafif çapraşık olan alt ön dişlerde, zamanla çapraşıklık miktarının arttığı görülebilmektedir. Daha önceleri bu duruma sebep olarak, gömük kalmış 3. molar dişlerin yaptığı basıncın sebep olduğu düşünülmekteydi (18). Günümüzde ise alt ön bölgedeki çapraşıklığın sebebinin maksilladaki büyümenin mandibuladan önce tamamlanması ve gömük mandibular 3. molar dişlerin bu durumdan sorumlu olmadığı yönündedir (12, 24).

2.2.4.9. Perikoronitis

Perikoronitis, ağızdaki tüm dişlerde görülebilmesine rağmen, çoğunlukla yarı gömülü mandibular 3. molar dişler bölgesinde görülmektedir. Perikoronitis normal oral flora tarafından oluşturulan, yarı gömülü dişin kuronunun üzerini kaplayan yumuşak dokunun altında biriken gıda artıkları ve mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen bir yumuşak doku enfeksiyonudur (31). Perikoronitisin alt 20 yaş dişlerinde meydana gelen patolojik durumlar arasında en sık görülen patoloji olduğu ve meydana gelme insidansının % 10 olduğu rapor edilmektedir (5). Song'a göre, 20 yaş dişinin sürme komplikasyonu olarak bilinen ve genellikle yarı gömülü dişlerin sebep olduğu perikoronitis, özellikle yarı gömülü mandibular 3. molar dişlerin çekimlerinde, % 72,9' luk bir oranla ilk sırada bulunan çekim nedenidir (29). Wallace, mandibular ikinci molar dişin okluzali ile aynı seviyede olan ve vertikal gömülü mandibular 3. molar dişlerin % 90'ında perikoronitis meydana geldiğini rapor etmiştir (60). Sonuç olarak perikoronitis, yarı gömülü mandibular 3. molar dişlerde, tam gömülü olan dişlerden daha fazla görülmektedir ve mandibular 3. molar dişlerin en sık görülen çekim nedenidir (5, 31).

Perikoronitis oluşumunda öncelikli nedenin, mikrobiyal floranın, parsiyel mukoza retansiyonlu mandibular 3. molar dişin etrafındaki yalancı cepte lokalize olması ve bakterilerin üremesi için uygun ortam oluşturması ve kötü ağız hijyeninin neden olduğu kabul edilmektedir (29). Bu flora, genelde ağız florasında bulunan streptokoklar, stafilokoklar ve anaerobik mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (31, 61). Meydana gelen enflamasyon akut, subakut veya kronik şekilde bulunabilir ve hatta bazı durumlarda ülseratif gingivitis görülebilmektedir. Perikoronitis, aynı zamanda üst çene 3. molar dişin sekonder minör travması sonrasında da görülebilmektedir (62, 63).

Perikoronitis, her iki cinsiyette eşit oranda görülmesine rağmen, daha çok 16-30 yaş aralığında ve bahar aylarında daha sık görülmektedir. Nitzan ve ark. perikoronitis ve meydana gelen akut semptomların görülme sıklığını incelediği çalışmasında, perikoronitisin özellikle 20 ile 30 yaşları arasında görüldüğünü ve nadiren de 40 yaş üstünde görüldüğünü belirtmektedir (64). Perikoronitis tablosuna bakıldığı zaman bu tabloyu alevlendiren etkenler arasında, emosyonel stres, üst solunum yolu enfeksiyonu, gebelik ve zayıflık gibi faktörler görülebilmektedir (9, 65).

Perikoronitis tedavi edilmediği durumlarda gömük olan dişin lokalizasyonuna göre anatomik boşluklara doğru yayılarak, ludwig anjinine, mediastinite kadar varan enfeksiyonlara, hava yolu obstrüksiyonuna ve hastanın hospitalizasyonuna neden olabilmektedir (5, 31, 66).

Perikoronitis, akut, subakut ve kronik perikoronitis olarak 3 şekilde incelenebilir:

a) Akut perikoronitis

Özellikle çiğneme fonksiyonu ile artan ve komşu sahalara da yayılan zonklama tarzındaki ağrıyla karakterizedir. Diğer klinik bulgular arasında farklı derecelerde intraoral ve ekstraoral şişlik, yutkunmada zorluk, trismus veya disfaji görülebilmektedir. Submandibular lenf nodlarında şişlik olup palpasyonda hassastır. Hastada ağız kokusu mevcuttur. İlgili bölgedeki dişeti, şiş olup palpasyona çok hassastır. Perikoronitisin bulunduğu dişin etrafındaki periodontal cepten pü akışı görülebilir (12, 31, 67).

b) Subakut perikoronitis

Akut perikoronitis ile kıyaslandığı zaman daha az sistemik şikâyetler görülür. Hastaların şikâyetlerine bakıldığı zaman, ağız içerisinde şişlik, yanak ısırma ve kötü tat gibi bulgular sayılabilir. Ağrının tipi devamlı, lokalize ve künt şekilde tarif edilir. Klinik muayenede dişetinde şişlik, ağız kokusu ve bukkal sulkusta fluktuasyon gözlemlenebilir. Pü akışı ve ağız içine fistülizasyon görülebilir (12, 31).

c) Kronik perikoronitis

Dönem dönem tekrar eden, birkaç gün süren hafif ve orta şiddette künt şekilde bir ağrı ile karakterizedir. Hasta kötü tat ve kokudan dolayı rahatsızdır. Klinik muayenede hafif

şıklık ile beraber, 3. molar diş çevresinde sondalamada 4-5 mm'den derin periodontal cep varlığı ve kanama görülebilmektedir (5, 31).

Perikoronitisin tedavisiyle ilgili çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Guralnick, yapmış olduğu bir çalışmada, perikoronitisin tedavisinde perikoronel enfeksiyonun kaynağı olan dişin çekilmesinin gerekli olduğunu ifade etmiş (68), Peterson ise periodontal cepte biriken patojenlerin mekanik olarak veya irrigasyon vasıtasıyla uzaklaştırılması ve mevcut periodontal cebin klorheksidinli irrigasyonlarla veya hidrojen peroksit ile enfeksiyondan temizlenmesi şeklinde bu patolojilerin tedavi edilebileceğini belirtmişlerdir (31).

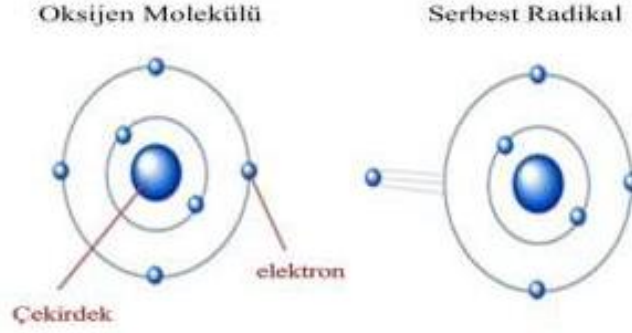
2.3. Oksidatif Stres ve Antienflamatuvar Hastalıklar

Son yıllardaki literatürler incelendiğinde, reaktif oksijen türlerinin (ROT), birçok enflamatuvar hastalıkların patogenezinde etkili olduğu ve doku hasarında önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir (153). Serbest radikallerin, ağır metal nefrotoksitesisi, aminoglikozid gibi ilaç ve toksinlerden oluşan reaksiyonlar ile glomerülonefrit, iskemi, hepatit B, anfiyem, C ve E vitamini eksikliği, porfiriya, kanser, pankreatitis, bronkopulmoner displazi, hemolitik anemi aterosklerozis, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, yaşlanma, nörodejeneratif ve otoimmün bozukluklar gibi kronik ve dejeneratif hastalıkların gelişiminde etkili rol oynadığı bildirilmektedir (69-71). Diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit (RA), ateroskleroz, periodontitis gibi bir takım kronik enflamatuvar hastalıkların; fagositoz ve mikroorganizmaların öldürülmesi esnasında oluşan oksidatif patlamadaki fagositlerden özellikle de nötrofillerden kaynaklanan artmış olan oksidatif stress ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (72). Enflamatuvar süreçte, asıl görevleri doku savunması olan hücreler (makrofaj, nötrofil) bazı serbest radikalleri açığa çıkararak doku hasarına katkıda bulunurlar. Bu serbest radikaller bir yandan mikroorganizmalara karşı oluşan konak savunmasında rol oynarken, diğer taraftan da hücrelere ve hücreler arası yapılara zarar vererek doku yıkımına sebep olabilirler (73). Enflamatuvar hastalıklar ile oksidatif stress arasındaki pozitif yöndeki ilişki, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis varlığında serum, tükürük ve DOS sıvılarında oksidatif stres parametrelerinin arttığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (74). Endodonti alanında yapılan çalışmalarda ise özellikle pulpitis ve kronik apikal

periodontitis varlığında hastalarda oksidatif stres parametreleri daha yüksek bulunmuştur (75). ROT'un ve anti oksidanların (AO) enflamatuvar akciğer hastalıkları ve romatoid artrit gibi kronik immün kaynaklı hastalıklarda rol oynadıklarına dair literatürde çalışmalar mevcuttur (76). RA, enflamatuvar sıvının sinoviyal membranda birikmesi sonucu sinovitise ve eklem yapılarında yıkıma sebep olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (77). Bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) sağlıklı damarların yapısında bozulmalara neden olur, hidrojen peroksit (H_2O_2) de TNF- α ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinler gen transkripsiyonlarında rol oynarken, süperoksit serbest radikali (O_2^-) ise fibroblast proliferasyonunda önemli görev üstlenmektedir (78).

2.4. Serbest Radikaller

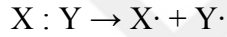
Bir veya birden fazla eşleşmemiş elektronu olan atom ya da moleküllere “serbest radikaller” denir. Serbest radikaller, diğer moleküllerle elektron alışverişine girerek bu moleküllerin yapısında bozulmalara neden olan (76), ömürleri kısa, kararsız ve kimyasal reaktiviteleri oldukça yüksek molekül veya atomlardır (79). Çevrelerindeki atom veya moleküllerden elektron almaya çalışırlar. Elektronunu kaybeden molekül eşleşmemiş bir elektrona sahip olur ve bu sayede serbest radikale dönüşür. Böylelikle tek bir radikalın varlığı bile zincir şeklinde oluşan elektron transfer reaksiyonlarını başlatmış olur (Şekil 2.4) (80). İnsan vücudundaki bütün hücrelere herhangi bir zorlukla karşılaşmadan girebilen ve en sık kullanılan moleküllerden biri olan oksijen (O_2) molekülü, yapısı gereği radikal olmaya çok uygun olduğu için serbest radikal denildiği zaman aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir ifadeyle "ROT" akla gelmektedir. ROT ve serbest radikaller organizmada normal şartlarda sürekli oluşmaktadır. Serbest radikallerin yapısı pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötr olabilir ve çoğunlukla biyolojik sistem içerisinde gözlenen elektron transferi ile oluşmaktadırlar. Biyolojik sistem içerisindeki en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı radikallerdir (81).



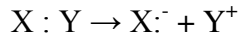
Şekil 2.4. Serbest oksijen radikali (82)

Serbest radikal 3 farklı yolla ortaya çıkar (83);

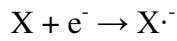
1) Kovalent bağ taşıyan bir molekülün homolitik yıkımı neticesinde oluşabilirler (Bölünme sonrası parçaların her ikisinde de ortak elektronlardan bir tanesi kalır).



2) Normal bir molekülün tek bir elektron kaybetmesi veya bir molekülün heterolitik şekilde bölünmesi sonucunda oluşabilirler. Heterolitik bölünme esnasında kovalent bağ oluşturarak iki elektron da, atomlardan birisinde kalır. Böylelikle serbest radikaller oluşmaz, iyonlar oluşur.



3) Normal bir moleküle birtane elektron eklenmesi sonucu oluşabilirler.



Serbest radikaller molekülleri, pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötr olabilirler. Biyolojik sistem içerisinde serbest radikaller çoğunlukla elektron transferi ile ortaya çıkarlar (71).

Biyolojik sistem içerisindeki en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı radikallerdir. Oksijen, aerob organizmaların yaşamı için gerekli olan en önemli moleküldür. Memeliler, hücrelerindeki adenosin trifosfat (ATP) üretiminin büyük bir bölümünü, mitokondrial elektron transport sistemi içerisinde (ETS), oksijenin su

oluşturmak üzere indirgenmesiyle elde ederler. Ancak bu süreçte oksijenin suya dönüşmesi reaksiyonuna elektronların %1-3'ü katılmaz ve ara ürün olarak serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (72).

Serbest radikaller biyolojik ortamda ROT ve reaktif nitrinojen türleri (RNT) olarak bulunurlar. ROT, oksijen radikalleri ile radikal olmayan reaktif oksijen türlerini ifade eden genel bir terim olarak kullanılmaktadır. RNT de fizyolojik açıdan önemli serbest radikal türleridir (84, 85).

2.4.1. Reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri, serbest radikalleri ve aynı zamanda radikal olmamasına rağmen intra ve ekstrasellüler ortamlarda radikal oluşturabilme özelliğine sahip diğer reaktif türlerini de kapsayan bir ifadedir (86). Reaktif oksijen türleri, biyolojik sistemlere zararlı etkiler göstermekle birlikte bir takım yararlı etkiler de göstermektedir. ROT'un, zararlı maddelere karşı hücresel cevap gelişmesinde, mitojenik cevap ve hücresel haberleşmeyi de kapsayan birçok biyolojik süreçte yararlı etkileri olduğu gözlenmektedir. Vücudun mikroorganizmalara karşı savunmasında serbest radikal oluşumu fizyolojik bir olaydır. ROT'un faydalı etkileri düşük konsantrasyonlarda oluşmaktadır.

Buna karşın ROT'lar yüksek konsantrasyonlarda olduğu zaman, proteinler, lipidler, membranlar ve nükleik asitler gibi hücre bileşenlerine zarar veren önemli mediatörlerdir (79). Aterosklerozis, romatoid artrit, kanser, AIDS gibi rahatsızlıklarda, yaşlanma gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde ve periodontal enfeksiyonları da kapsayan kronik enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (80, 83, 87). ROT'un oluşturduğu zararlı etkiler, antioksidan enzimlerin ve enzim yapısında olmayan antioksidanların, antioksidan etkileri ile dengelenir (79).

Reaktif Oksijen Türleri(ROT):

1. Radikal Olanlar

- . Süperoksit($O_2^{\cdot -}$)
- . Hidroksil($OH^{\cdot}$)
- . Peroksil($ROO^{\cdot}$)

. Alkoksil(RO^-)

2. Radikal Olmayanlar

. Hidrojen Peroksit(H_2O_2)

. Hipokloröz Asit(HOCl)

. Hipobromöz asit(HOBr)

. Hidroperoksil Radikali(ROOH)

. Ozon(O_3)

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

Reaktif Nitrinojen Türleri(RNT)

. Nitrik Oksit($\text{NO}^\cdot$)

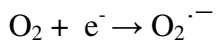
. Nitroz Oksit(N_2O)

. Peroksinitrik($\text{ONOO}^\cdot$)

. Azot Dioksit(NO_2)

2.4.1.1. Süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$)

Süperoksit, aerobik hücrelerde oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle oluşan ve serbest radikal olmasına rağmen yüksek derecede reaktivlik özelliği olmayan bir radikaldir (76, 82).



Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) süperoksit üreten önemli hücrelerdir. Bunlara ilave olarak, daha az miktarda, fibroblastlar, lenfositler ve eozinofiller de süperoksit üretmektedir (76). Süperoksit radikali organizmada enzimatik olan ve olmayan birçok mekanizma ile üretilmektedir. Bu mekanizmaların öne çıkanları;

1. Tiyol, flavin, ferrodoksin, hidrokinon, katekolamin,ve indirgenmiş nükleotid gibi indirgeyici özelliğe sahip olan biyomoleküller aerobik ortamda oksijen molekülüne bir elektron vererek kendilerini oksitlerler ve bu sayede süperoksit oluşumuna neden olurlar (82).

2. Başta çeşitli oksidazlar ve dehidrogenazlar olmak üzere, siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi yüzlerce enzimin katalitik etkisi ile bir ürün olarak süperoksit radikali oluşabilmektedir (82, 88).

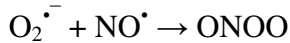
3. Nikotinamid adenine dinükleotit (NADH) ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağı olması nedeniyle, mitokondrideki enerji metabolizması sırasında tüketilmekte olan oksijenin %1-5 kadarından süperoksit ortaya çıkar (82) .

4. Fagositik lökositlerdeki, fagozomun şekillenmesini sağlayan plazma membranındaki aktive olmuş enzim kompleksi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfataz (NADPH)'ın NADP'ye oksidasyonunu sağlar. Bu süreçte serbest kalan iki elektron aracılığıyla oksijen süperoksit indirgenir (89).



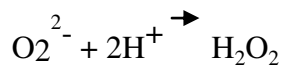
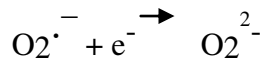
Süperoksitin düşük reaktivite özelliğine sahip olduğu kabul edilmesinin yanında, bu radikal süperoksit dismutaz (SOD) tarafından parçalanır ve bu sayede hücre hasarına neden olabilen hidrojen peroksit oluşumuna katkıda bulunur. Süperoksit ayrıca, metal iyonlarının katalizörlüğü sayesinde hidrojen peroksit ile reaksiyona girmesi sonucu güçlü bir radikal özelliği gösteren hidroksil radikaline dönüştürülmektedir (76).

Bunlara ilave olarak, süperoksit reaktif bir nitrojen türlerinden bir tanesi olan nitrik oksit ile birleşmesi sonucunda reaktif oksijen özelliği gösteren peroksinitrit meydana gelir (79).

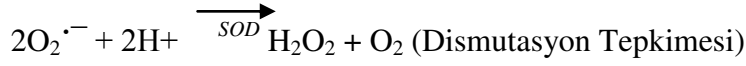


2.4.1.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden 2 elektron alarak veya süperoksidin bir elektron alması sonucunda peroksit meydana gelir. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşmesi sonucunda H₂O₂'i meydana getirir(83).



Biyolojik sistem içerisinde hidrojen peroksidin esas üretimi süperoksidin dismutasyonu ile meydana gelir (89). Süperoksit hafif asidik koşullarda (pH: 4,8) enzim katalizörlü dismutasyonla ya da enzimatik olmayan dismutasyonla hidrojen peroksit'e dönüşebilme özelliği taşımaktadır (89). İki süperoksit molekülü iki proton alması sayesinde hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni meydana getirirler. Süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalizlenebilen bu tepkimeye "dismutasyon tepkimesi" denmektedir (82).



Hidrojen peroksit zayıf özellikte bir ROT olmasına rağmen, hücre membranlarından kolaylıkla diffüze olma yeteneğine ve geçiş metal iyonlarının varlığında ise Fenton reaksiyonuna katılması sayesinde hidroksil radikalinin oluşumuna sebep olarak zararlı etkiye sahip olma potansiyeline sahiptir ve serbest radikallerin biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır (83, 86).

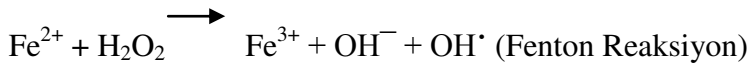
Hidrojen peroksidin konsantrasyonu 50 µM' yi geçmezse sitotoksitesi düşük seviyededir ve çoğunlukla hücrede sinyal molekülü olarak bir biyolojik önem taşımaktadır (86). Protein tiyol gruplarını okside etmesi sayesinde hücre içi olayları tetikleyerek metabolik özellik taşıyan bir uyarı gibi davranabilir (76). Bazı hücrelerde ise, nükleer faktör-κB' nin aktivasyonunu sağlayan ikincil mesajcı olarak görev almaktadır ve inflamasyon bulunan bölgelerde;

- Adezyon molekülü alınımının artmasına sebep olabilir;
- Hücre proliferasyonuna sebep olabilir;
- Apoptozisi indükleyebilir;
- Trombosit agregasyonunu modüle edebilir (86).

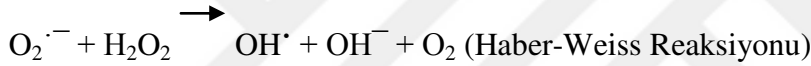
Hidrojen peroksit periodontal bölgedeki bakteriler tarafından da üretilmektedir (76). Çay ve kahvede de yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve oral mukoza hücrelerin içine difüz bir şekilde penetre olduğu düşünülmektedir (86). Hidrojen peroksit; katalaz, tiyoredoksin bağlı peroksidazlar ve selenyum bağlı glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin faaliyetleri sayesinde hücrelerden kaldırılır (76, 86).

2.4.1.3. Hidroksil radikali (OH[•])

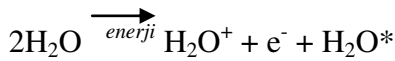
Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr şeklidir. İnsan vücudunda bulunan radikaller içerisinde bilinen en reaktif olanıdır ve oksidatif hasarda en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir (90). İn-vivo yarılanma süresi, 37 °C’ de yaklaşık olarak 10⁻⁹ saniyedir. Bu nedenden dolayı in-vivo olarak üretildiği zaman sadece oluştuğu yerin yakınlarında reaksiyon verir (91). Hidroksil radikalının büyük bir kısmı, hidrojen peroksitin bakır ve demir iyonlarının mevcut olduğu Fenton reaksiyonuna katılması sonucunda oluşmaktadır. Bu reaksiyon serbest radikallerin biyolojisindeki en önemli reaksiyonlardan bir tanesi olarak kabul edilmektedir (92).



Hidroksil radikali oluşumunu sağlayan bir diğer reaksiyon olan Haber-Weiss reaksiyonu ise; hidrojen peroksit ile süperoksit radikalının metal iyonlarının katalizörlüğünde reaksiyon vermesi sonucu oluşmaktadır (76).



Hidroksil radikalının meydana getiren bir önemli reaksiyon da suyun yüksek enerji vasıtasıyla iyonizasyonudur (93). Su molekülleri, sulu ortamda iyonize radyasyonun etkisi ile iyonlaşırlar.

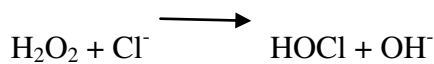


Uyarılmış su molekülü (H₂O*) homolitik yıkım yoluyla; H₂O⁺ ise bir su molekülü ile reaksiyona girmesi sonucunda hidroksil radikalini oluşturmaktadır (82).

Ayrıca, alkilhidroperoksitlerin fotolitik ayrışması sonucunda hidroksil radikali oluşmaktadır (79).

2.4.1.4. Hipoklorik asit (HOCl)

Serbest radikal özelliği olmayan hipoklorik asit, fagositik degranülasyon süresi boyunca, azurofilik myeloperoksidaz enzimi tarafından, hidrojen peroksitte bulunan klorür iyonu ile birleşmesiyle üretilen, güçlü antimikrobiyal ajanlardandır (80, 94).



Hipoklorik asit, düşük dozlarda protein fonksiyonlarından bazılarını engelleyebilmekte, yüksek doz varlığında ise hücre yıkımına, nötrofil kollejenazın aktivasyonuna ve α 1-antitripsin oksidasyonuna sebep olabilmektedir. Fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Ancak askorbik asit ve albümin gibi zincir kırma özelliğine sahip olan antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılabilir (76).

2.4.1.5. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oksijen, yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden dolayı serbest radikal grubunda değildir. Bunun yanında, spin kısıtlılığını ortadan kaldıran, oksijenin yüksek reaktiflik özelliği taşıyan bir formudur ve membran lipitleri ile tepkimeye girmesi sayesinde lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir (76, 93). Singlet oksijen, moleküler oksijenin dış orbitalindeki elektronlarından paylaşılmamış olanlardan bir tanesini dışardan enerji alarak, kendi spininin ters yönünde başka bir orbitale yer değiştirmesi sayesinde oluşabileceği gibi hipoklorik asitin hidrojen peroksitin ile reaksiyonu neticesinde de meydana gelebilir (82, 86). Singlet oksijen, serbest radikal reaksiyonları sayesinde olduğu gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur. Singlet oksijenin daha ziyade gün ışığına maruz kalan vücuttaki deri ve retina gibi bölgelerde sık olarak meydana geldiği anlaşılmıştır (95).

2.4.1.6. Peroksil radikalleri (ROO $\cdot$)

Oksijen türevi olması yanında ve canlılarda üretilen bir başka reaktif radikal grubu ise peroksil radikalleridir. Peroksil radikallerinden en basit şekli, süperoksidin protonlanmış şekli olan, dioksil ya da başka bir adla hidroperoksil radikalidir (HOO $\cdot$). lipit peroksidasyonu (LPO) Hidroperoksil radikalinin, lipit hidroperoksitten (LOOH)-bağımsız ve LOOH-bağımlı iki paralel mekanizma yolu sayesinde başlattığı belirlenmiştir. Hidroperoksil radikali (HO $_2\cdot$) sayesinde başlatılan LOOH-bağımlı LPO yolu, in vivo LPO mekanizmasının ilk başlangıç noktası olabilir (72, 79). Peroksil radikallerinin en ilgi çekici özellikleri katıldıkları biyolojik reaksiyonların çok çeşitli olmasıdır. Peroksil radikalleri, DNA'nın bölünmesi ve protein omurganın modifikasyonu sırasında da görev yapmasıdır (79).

2.4.2. Reaktif nitritojen türleri

Reaktif nitrojen türleri içerisinde en önemlileri nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) ve peroksinitrit ($\text{ONOO}^\cdot$). Nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$); yaşam süresi kısa (< 15 sn) ve gaz yapısında olan serbest radikaldir. Nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından üretilirler ve dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunan bir radikaldir. $\text{NO}^\cdot$ 'in hidrojen katyonu ile birleşmesi sayesinde $\text{OH}^\cdot$ radikali oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir. İltihabi süreç esnasında oksidatif patlamada $\text{O}^\cdot$ ve nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) meydana gelir. Bu iki molekülün reaksiyona girmesi sonucunda, ikisinden de daha reaktif özelliğe sahip olan peroksinitrit ($\text{ONOO}^\cdot$) oluştururlar. Oluşan bu peroksinitrit iyonu, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olabilir (86). Yarı ömrü 2-5 sn'dir. Vasküler dilatasyonda ve lokal hücre büyümesinin düzenlenmesi üzerine etkilidir. NO 'nun vazodilatör etkisiyle, bölgesel olarak kan akımını ve sistemik kan basıncını düzenlediği bilinmektedir (96).

2.4.3. Reaktif oksijen türlerinin kaynakları

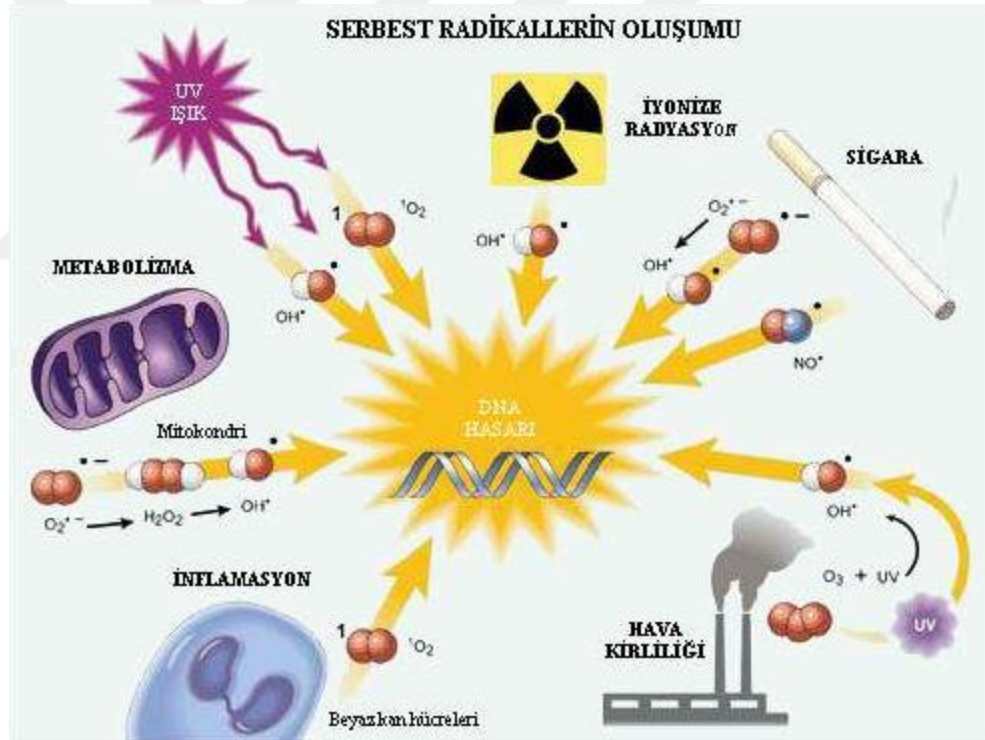
Canlılarda ROT üretimi hem eksojen hem de endojen kaynaklı olabilmektedir.

1. Eksojen Kaynaklar: Travma, ısı, ultrason, ultraviyole ışık, sigara, ozon, radyasyon, ilaçlar egzos gazları, aşırı egzersiz, enfeksiyon (97).

2. Endojen Kaynaklar: Bunlar; mitokondri içerisindeki elektron taşıma sistemi (oksidatif fosforilasyon) ve enflamasyonda aktive olan vücudun savunma hücreleri tarafından üretilen ROT' tur.

a) Elektron transport sistemi: Vücuttaki O_2 'nin yaklaşık olarak % 90'ının kullanıldığı yer olan mitokondri içerisinde glikozun parçalanıp suya indirgenmesi, oksijen yardımıyla olmaktadır. Mitokondri iç zarında meydana gelen bu solunum zincir reaksiyonları sırasında kullanılan O_2 'nin yaklaşık %1-3'lük bir kısmının indirgenme işlemi gerçekleşmemektedir (98). Mitokondriyal DNA hasarı üretilen reaktif oksijen ve reaktif nitritojen türleri tarafından meydana getirilir. Bu süreç kronik hastalıklar ve yaşlılık bakımından önem arz etmektedir (99).

b) Enflamasyonda aktive olan savunma hücreleri: Aktive olan makrofajlar ve nötrofiller, moleküler oksijeni reaktif oksijen türlerine dönüştürerek yüksek derecede reaktif oksidasyon ajanları oluşmasını sağlar ve bu sayede mikroorganizmaları ortadan kaldırma yeteneği kazanırlar. Fagosit oksidaz sistemi primer olarak serbest radikal oluşturan sistemdir. Fagosit oksidaz, fagolizozomal membran içerisinde aktive fagosit ile birleşmeyi sağlayan bir enzimdir. Fagosit oksidaz enzimi; toll like reseptör (TLR) ve interferon-gama (IFN- γ)'yı içeren bazı stimülanlar tarafından indüklenerek aktif hale getirilir. Bu enzim moleküler oksijeni NADPH sayesinde süperoksit radikalleri gibi reaktif oksijen türlerine indirgemekle görevlidir. Reaktif oksijen türlerinin meydana geldiği bu prosese, oksijen tüketimi sayesinde meydana geldiği için respiratory burst (oksidatif patlama) denir (100).



Şekil 2.5. Serbest radikallerin oluşumu (101)

2.4.4. ROT ve hücresel hasar

Serbest radikallerin üretiminin fazla miktarda olması sonucu hücrede protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi yapısal bileşenlerinde hasar meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türlerinden kaynaklı hasarlara karşı en hassas bileşenler ise lipidlerdir (102).

2.4.4.1.Lipit hasarı

Lipit peroksidasyonu serbest radikallerin en önemli reaksiyonlarından bir tanesidir (LP). Serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas yapıya sahip olan yapılar lipidlerdir. ROT tarafından başlatılarak ilerleyen zincir şeklindeki bu reaksiyon 3 aşamadan meydana gelmektedir: Başlangıç, ilerleme ve sonuç şeklindedir. Başlangıç aşamasında, çoklu doymamış yağ asidinin bir radikalle tepkimeye girmesi neticesinde H atomu transferi sayesinde bir lipid radikali ($L^{\cdot}$) oluşumu gözlenir. İlerleme aşamasında, oksijen molekülünün $L^{\cdot}$ radikaline eklenmesi ile peroksi radikali ($LOO^{\cdot}$) oluşumu gözlenir. Meydana gelen $LOO^{\cdot}$ radikali H atomu ile birleşerek tekrar lipid hidroperoksitleri ($LOOH$) ve lipid radikallerini oluştururlar. Sonuç aşamasında da antioksidanların etkisiyle meydana gelen radikaller diğer radikallerle etkileşime girerek radikal olmayan bozulma ürünlerini (örn; keton, alkol, aldehit, ester, eter) oluştururlar (103).

Lipit peroksidasyonu neticesinde hücre zarı akışkanlığı ve geçirgenliği azalmakta, bunun sonucu olarak membran bütünlüğü bozulmakta ve membranın kollapsına sebep olmaktadır. LP sonucunda oluşan membran hasarı geri dönüşümsüz olarak meydana gelir. Hücre içerisinde biriken hidroperoksitler, malondialdehitlere (MDA) ve 4 hidroksialkenale (4-HDA) parçalanabilir (103, 104). MDA, 3 ya da daha fazla miktarda bağ taşıyan yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu meydana gelmektedir. Lipit peroksidasyonun şiddetiyle orantılı bir şekilde artış gösterir. Peroksidasyonun en önemli parametresi olarak kabul edilmesinin yanında spesifik bir belirteç değildir. Malondialdehit düzeyi biyolojik sistemler içerisinde lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılmaktadır. DNA ve proteinlerle reaksiyona girebilirler ve mutajeniktir. 4-HDA ise farklı enzimlerin inaktivasyonuna, DNA hasarına ve protein sentezi inhibisyonuna sebep olabilmektedir (105, 106).

2.4.4.2. Protein hasarı

Reaktif oksijen türlerinden dolayı meydana gelen protein hasarının biyolojisi anlaşılması zor ve çok karmaşıktır. Proteinlerin serbest radikaller tarafından etkilenebilmesi, aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır.(107)

Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitler tarafından oluşmuş proteinler serbest radikallerden daha fazla etkilenir. Bu etkileşim sonucu olarak karbon merkezli radikaller ile sülfür radikalleri oluşur. ROT hasarı neticesinde immünglobulin G ile albumin gibi proteinlerin moleküler yapılarının bozulduğu belirlenmiştir (108). Hemoglobin, prolin, lizin, gibi proteinler reaktif oksijen türlerinin etkilerine maruz kaldıklarında fazla miktarda zarar görürler. Oksihemoglobinin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu sonucu meydana gelen methemeoglobin, dokulara yeterince oksijen taşınamamasına sebep olur. Serbest radikaller; aminoasitlerde modifikasyonlara, proteinlerde fragmentasyon ve polimerizasyona, proteinlerde agregasyon ve çapraz bağlanmalara sebep olabilir (109).

2.4.4.3. DNA hasarı

DNA, organizmaların gelişmesi için gerekli genetik verileri taşıyan, hücre için hayati önem taşıyan bir nükleik asittir (110). Oksidatif DNA hasarı, zincir kırıklarına, baz delesyonlarına ayrıca pürin ve pirimidin bazlarının modifikasyonlarına sebep olabilmektedir. Diğer nükleotidlere oranla guanin, serbest radikaller moleküllerinden daha fazla etkilenir (111). Guanin, DNA'da hasar meydana gelmesi sonucunda 8-hidroksiguanine dönüşür. 8-hidroksiguanin; serbest radikallerin neden olduğu DNA hasarının belirlenmesinde en sık kullanılmakta olan klinik parametredir (112). Hidroksil radikalleri, peroksinitrit ve hidrojen peroksittir DNA hasarı oluşturabilecek radikallerdendir. H_2O_2 , hücre membranından kolay bir şekilde geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonu hatta ölümüne sebep olabilir. İyonize edici radyasyon sonucunda meydana gelen serbest radikallerin de DNA'yı etkilemesi sonucu, hücrede mutasyon ve ölümler meydana gelebilir (113).

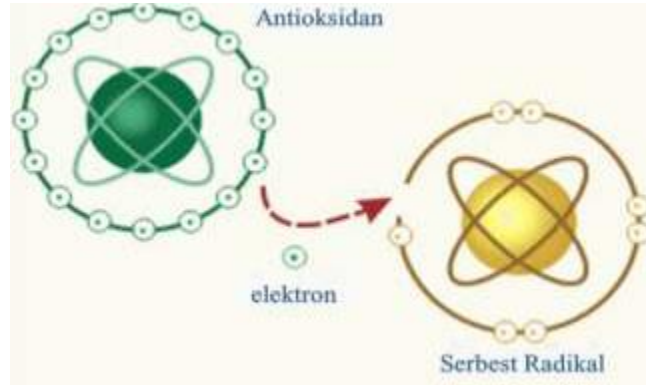
2.4.4.4. Karbonhidrat hasarı

Serbest radikaller karbonhidratlar üzerine de etki gösterirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşabilmekte ve

bu radikaller birçok kronik hastalığın patolojik sürecinde önemli rol oynamaktadırlar. Bir mukopolisakkarit olan hyalüronik asidin serbest radikal tarafından hasara uğraması sonucu inflamatuvar eklem rahatsızlıkları oluşabildiği bildirilmektedir (114, 115).

2.5. Antioksidanlar

Serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla vücutta "antioksidan savunma sistemi" olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Bu yapıları "antioksidanlar" denir. İnsan vücudundaki antioksidan savunma sistemi çok karmaşık bir yapıdadır. Lipit, protein, DNA, karbonhidrat gibi hücresel bileşenlerin oksidasyonunu engellemek veya azaltmak için çalışırlar (116). Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin etkileri antioksidanlar sayesinde dengelenir (117). Antioksidan moleküller bütün vücut sıvılarında ve dokularında bulunmaktadır (118) ve PMNL ya da diğer hücreler tarafından enflamasyon alanlarında lokal bir şekilde salınırlar. Vücuttaki antioksidanlar, oksidanları ortadan kaldırmak şeklinde ya da canlı organizmadaki ROT'un neden olduğu hasarı tamir ederek, hücreleri zararlı oksidanlardan korurlar (Şekil 2.6) (76, 95).



Şekil 2.6. Antioksidanın serbest radikali nötralize etmesi (93)

Antioksidan moleküller ile reaktif moleküller doğrudan reaksiyona girerek, radikalleri ortadan kaldırılabirler. Bu işlem esnasında, etkisizleştirilmiş olan radikallerden daha az aktif, daha uzun yaşayabilen ve daha az tehlikeli olan yeni serbest radikaller meydana gelebilmektedir. Meydana gelen bu yeni radikaller ise diğer antioksidanlar ya da diğer mekanizmalar sayesinde etkisiz hale getirilebilirler (119). Sağlıklı bir hayat için ROT'

un zararlı etkilerinin antioksidan savunma sistemi tarafından elimine edilmesi zorunlu bir durumdur (72). Antioksidanlar, oksidatif stres kaynaklı hücrel hasara karşı korunmaya ve kronik hastalıkların neden olduğu risk faktörlerinin azalmasına yardım ederler (119).

Antioksidanlar NADH-oksidad ve ksantin oksidad (XO) gibi serbest radikal üreten enzimlerin salınmasını ve aktivite olmalarını engellerler. Antioksidanların başka bir önemli fonksiyonu ise glutatyon peroksidaz (GPx), SOD ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin salınımını ve aktivitelerini artırarak serbest radikallerin miktarını azaltmış olurlar (119). İdeal özelliğe sahip olan bir antioksidan molekül, fizyolojik olarak uygun seviyede olmalı ve kolay bir şekilde emilebilmeli, özellikle de serbest radikalleri ve şelat redoks metallerini etkisiz bir şekilde getirebilmeli, diğer antioksidanlarla etkileşebilme özelliği olmalı, vücut sıvılarında ve dokularında bulunabilmeli ve su içerikli ve/veya membran bölgelerinde çalışabilmelidir (72, 120).

Antioksidanlar, serbest radikallerin meydana getirdiği hasara karşı korunmayı farklı mekanizmalar vasıtasıyla sağlayabilir;

- serbest radikallerin oluşmasını önleyerek,
- reaktif metabolitleri temizleyerek daha az reaktif metabolitlere dönüştürerek,
- serbest radikalleri engelleyerek,
- serbest radikallerin sebep olduğu hasarın tamirini kolaylaştırarak,
- diğer antioksidanların daha etkili çalışabilmeleri için uygun ortamı sağlayarak (101).

2.5.1. Antioksidan savunma sistemlerinin farklı şekilde sınıflandırılması (86)

Tablo 2.1. Antioksidanların fonksiyonlarına göre sınıflandırılması

Fonksiyon	Örnek
Koruyucu antioksidanlar	1.Enzimler: katalaz,süperoksit dismutaz, DNA tamir enzimleri (örn; poly polimeraz),glutatyon peroksidaz 2. Metal iyon ayrıştırıcıları: albumin, transferin,laktoferrin,haptogloblin, seruloplazmin, karotenoid, hemopexin, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, ürik asit
Radikallerin dokudaki etkilerini azaltan veya önleyen antioksidanlar	Askorbik asit (Vitamin C), ürik asit karotenoidler retinol(A vitamini), α -

	tokoferol(Evitamini),albumin, indirgenmiş glutasyon,bilirubin
--	---

Tablo 2.2 Aktive oldukları bölgeye göre antioksidanların sınıflandırılması

Aktive oldukları bölgeye göre	Örnek
Hücre İçi	Katalaz, süperoksit dismutaz 1 ve 2 enzimleri, glutasyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri (örn; poly polimeraz), indirgenmiş glutasyon
Hücre Dışı	Laktoferrin, süperoksit dismutaz 3 enzimi, transferin,ürik asit, glutasyon peroksidaz, indirgenmiş glutasyon, haptoglobin, seruloplazmin,karotenoid albumin, askorbat
Membran ile ilişkili	A-tokoferol

Tablo 2.3 Çözünürlüklerine göre antioksidanların sınıflandırılması

Çözünürlük	Örnek
Suda çözünen	Albumin,haptoglobin, seruloplazmin, askorbat, ürik asit,sistein, indirgenmiş glutasyon, transferin diğer thiolller
Yağda çözünen	Bilirubin,karotenoidler,α- tokoferol

Tablo 2.4 Antioksidanların korudukları yapıya göre sınıflandırılması

Korudukları yapıya göre	Örnek
DNA koruyucu antioksidanlar	Glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz 1 ve 2 enzimi, DNA tamir enzimleri (örn; poly polimeraz),sistein, indirgenmiş glutasyon,
Protein koruyucu antioksidanlar	Koruyucu antioksidanlarla geçiş metallerinin indirgenmesi
Lipit koruyucu antioksidanlar	α-tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), indirgenmiş glutasyon karotenoidler, glutasyon, bilirubin peroksidaz,

Tablo 2.5 Antioksidanların kaynaklarına göre sınıflandırılması

Kaynaklarına Göre	Örnek
Ekzojen antioksidanlar (sadece diyetle alınanlar)	Karotenoidler, sistein, folik asit, askorbik asit, tokoferoller, polyfenoller
Endojen antioksidanlar (vücut tarafından üretilenler)	Sistein, Katalaz, glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz indirgenmiş glutasyon, seruloplazmin,proteazlar

	transferrin, ferritin, glutatyon,
Sentetik	Tetrasiklin, penisilin, N-asetilsistein

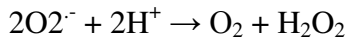
Tablo 2.6 Antioksidanların yapılarına göre sınıflandırılması

Yapısına göre	Örnek
Enzimatik olanlar	Glutatyon S-transferaz, süperoksit dismutaz, glutatyon transferaz, katalaz
Non-enzimatik olanlar	Sistein, α-tokoferol (E vitamini), kerotenoidler, askorbik asit (C vitamini), glutatyon, ürik asit, laktoferrin, ferritin, albumin, billurubin, ferritin, seruloplazmin, hemoglobin

2.5.2 Enzimatik antioksidanlar

2.5.2.1 Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit radikalının, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemekle sorumlu antioksidan süperoksit dismutaz enzimidir. Fagositöze uğramış bakterilerin intraselüler öldürülmesinde de kullanılmaktadır (121).



Oksijen kullanımı yüksek seviyede olan dokularda SOD aktivitesi, ekstraselüler sıvılardaki SOD aktivitesi ise daha düşük seviyededir. Memelilerde 3 değişik formda SOD bulunmaktadır (122).

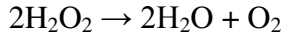
1. Çinko-Bakır (Cu-Zn) SOD: Antioksidan savunma mekanizmasında ilk sıralarda yerini almaktadır. Sitozolde ve lizozomda lokalize şekildedir. Cu atomları enzimatik aktividen, Zn atomları enzimin stabilitesinden sorumludur.

2. Manganez (Mn) SOD: Mitokondri içerisinde bulunduğu için mitokondrial SOD olarak da belirtilmektedir.

3. Ekstraselüler SOD (EC SOD): Ekstraselüler kısımlarda salgılanır ve hücre yüzeyinde bulunan heparin sülfat proteoglikanlarına tutunabilirler. Kofaktör olarak Cu ve Zn kullanılmakla birlikte, ONOO⁻ 'nun aktivitesini engellediği ifade belirtilmektedir.

2.5.2.2. Katalaz

Süperoksit dismutazın oluşturduğu H₂O₂' nin, peroksidazlarla birlikte oksijen ve suya kadar parçalanmasında görev alır. Glikoprotein yapısındadır ve içeriğinde Fe⁺³ bulunduran dört hem grubuna ayrılmış şekilde bir hemoproteindir.



Eritrositler, katalaz aktivitesinin %98'den fazlasını sağlamaktadır. Kanseri dokularda daha yüksek oranlarda bulunmaktadır(122).

2.5.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz, oksidatif strese karşı vücudumuzda mevcut bulunan savunma sistemindeki selenyum içeren antioksidanlardan bir tanesidir. İnsanda, genelde böbrek nefronlarının proksimal tübüllerinde üretilmektedirler. Hidrojen peroksit ve diğer ROT ortamda bulunduğu durumlarda GPx 'in yüksek olduğu rapor edilmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, astımda ve periodontal hastalıkların varlığında vücuttaki GPx seviyelerinde artış olduğu belirtilmiştir (119).

2.5.2.4. Glutasyon redüktaz

Glutasyon redüktaz, GPx aracılığı ile hidroperoksitlerin indirgenmesi esnasında glutasyon, okside glutatyonla dönüşmektedir. GPx okside glutatyonun tekrar indirgenmiş glutatyonla dönüşmesinde katalizör görevi görür. Bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat' a (NADPH) gereksinim vardır (123).

2.5.2.5. Glutasyon S-Transferaz (GST)

Glutasyon S- transferazlar; çekirdek, plazma mambranı, mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi farklı hücresel komponentlerde mevcut halde bulunur. GST' ın görevi; hastalığın başlangıç safhasında ve ilerlemesi sürecinde meydana gelen oksidatif stresi ortamdan uzaklaştırmaktır. GST salınımı oksidatif stress ve hücresel toksisiteden

korunmak için indüklenir. Üretiminin fazla olması, eksojen ve endojen metabolitlerin toksik etkilerine karşı adaptif bir cevaptır (97).

2.5.2.6. Paraoksanaz (PON1)

Paraoksanaz enzimi, HDL üzerinde lokalize halde, kalsiyuma bağımlı, aridialkilfosfataz sınıfı bir ester hidrolazdır. PON1 antioksidan özelliğini, yüksek yoğunluktaki lipoproteinler (HDL) ve düşük yoğunluktaki lipoproteinleri (LDL), Cu iyonu ve serbest radikallerden meydana gelen oksidasyondan koruyarak göstermektedir. Bunun yanında hücre membranını ve lipoproteinleri peroksidasyondan koruyabilme potansiyeline sahiptirler (124). PON1 enziminin; ince bağırsak dalak, karaciğer ve beyin gibi organlar başta olmak üzere birçok doku ve serum içerisinde mevcut olduğu ifade edilmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmenin yanında, enzim aktivitesini de etkileyen 2 ayrı gen polimorfizmi mevcuttur. PON gen ailesinin 3 üyesi vardır (PON1, PON2, PON3) (124).

2.5.2.7. Arilesteraz

Arilesteraz ve paraoksanaz enzimleri aynı gen tarafından kodlanmaktadır. Arilesteraz, PON1 gibi organofosfatları detoksifiye edebilmekte fakat genetik polimorfizm göstermez (124).

2.5.3. Non-enzimatik antioksidanlar

2.5.3.1 E Vitamini (α -tokoferol)

E vitamini yağda çözünbilme özelliği olan güçlü bir antioksidan özelliğe sahiptir. Genel olarak 7 alt tokoferol türünü tanımlamada kullanılmakta olan bir terimdir. E vitamini; kas gelişimi, üreme, kırmızı kan hücrelerinin hemolizine karşı direnç ve birçok biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların devamlılığı için gerekli vitamindir (125). Membran fosfolipitlerinde mevcut olan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikallerin olumsuz etkisinden koruyan ilk savunma hattını meydana getirir. Zincir kırıcı bir antioksidan özelliği taşır ve lipit peroksidasyonunu bu özelliği sayesinde sonlandırabilir. Süperoksit, hidroksil radikali, ve singlet oksijeni indirgeyebilir (126).

E Vitamini antioksidan özellikleri yanında anti-enflamatuar özellikler de taşırlar.

Bu özellikleri ise:

- protein kinaz C ve sonrasında meydana gelen trombosit agregasyonunu engellemesi;
- vasküler endotelyumdan nitrik oksit üretimini engellemesi;
- makrofajlar ve nötrofillerden süperoksit üretimini engellemesidir (86).

Glutasyon peroksidaz ile beraber bir arada oldukları zaman, serbest radikallerin zararlı etkilerini elimine etmede birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. GPx, oluşan peroksitleri ortamdan uzaklaştırmakla görevli iken, α -tokoferol peroksitlerin de sentezini engeller. Vasküler endotel vasıtasıyla nitrik oksit üretimini, makrofaj ve nötrofillerle beraber ise süperoksit üretimini inhibe eder (127).

2.5.3.2. C Vitamini (Askorbik Asit)

Suda çözünme özelliği olan bir vitamindir ve vücutta genelde askorbat şeklinde bulunur. Radikalle karşılaştığı zaman kolay bir şekilde elektron verir ve bu sayede önce askorbil radikale, daha sonra da dehidroaskorbik asite okside olur (135). Dehidroaskorbik asit, indirgenmiş glutasyon ile tekrar etkileşime girerek yine askorbata dönüşür. H_2O_2 , O^- , OH^- ve HOCL zararına karşı süpürücü etki, OH^- ürik asit üzerinde meydana gelen hasara karşı ise koruyucu etki göstermektedir. C reaktif protein (CRP) vasıtasıyla monosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Dehidroaskorbik asitin yeniden askorbata dönüşmesi intrasülüler sistem içerisinde meydana gelir. Ekstraselüler sistem içerisinde askorbat, ROT' a maruz kaldığı zaman okside olması hızlı bir şekilde meydana gelir. Bunun sebebi ekstraselüler sıvılarda yetersiz miktarda glutasyon bulunmasıdır (128, 129).

2.5.3.3. Keratenoidler

Keratonoidler, retinolve dehidroetanol, α -karoten, β -karoten gibi çok fazla sayıda çeşidi mevcut olan tetraterpenlerdir. Tetraterpen; sekiz izopren birimden meydana gelen ve $C_{40}H_{56}$ moleküler formüle sahip olan yapılardır (130). Yeşil sebzeler, domates ve meyve gibi gıdalar vasıtasıyla vücuda girerler, lipofilik yapı gösterirler. Önemli enflamatuar ve malign hastalıkların mevcut olduğu durumlarda, plazmadaki konsantrasyonlarını yükselterek ortamı zararlı etkilerden korurlar. Ortamdan singlet oksijeni uzaklaştırmak için β -karotene ihtiyaç vardır. Diğer keratenoidler de peroksit radikallerine karşı süpürücü antioksidan etki gösterirler (131). Vitamin A, içinde bulunduğu mevcut ortamın oksijen konsantrasyon durumuna göre etki ettiğinden dolayı antioksidan etkisi

tartışmalıdır. β -karoten düşük oksijen konsantrasyonunda, birçok doku içerisinde antioksidan gibi davranış sergiler. Yüksek oksijen konsantrasyonu varlığında ise bir pro-oksidan gibi davranabilir (132).

2.5.3.4. Co-enzim Q10

Co-enzim Q10'nun 2 formu vardır. Bunlar; indirgenmiş form ve okside formdur. Bu formların her ikisi de antioksidan aktiviteye sahiptir. Mevcut verilere göre güçlü bir antioksidan aktivitesi olduğu belirtilmektedir. Çok sayıda hayvan ve insan çalışmalarının değerlendirildiği bir derlemede, co-enzim Q10'un serbest radikallerin neden olduğu nörodejeneratif rahatsızlıklarda önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (133).

2.5.3.5. Ürik asit

Ürik asit; tükürük, idrar ve plazma içerisindeki en önemli radikal uzaklaştırıcı ajanlardan bir tanesidir. Antioksidan aktiviteleri; hidroksil radikali singlet oksijen ve hipokloröz asidi uzaklaştırmada etkilidir. Bunun yanında askorbat ile birleşmiş α 1-antitiripsini de korur (134). Tükürük içerisindeki en önemli antioksidan özelliğe sahip moleküldür ve total tükürük antioksidan kapasitesinin ise yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır (135).

2.5.3.6. Polifenoller

Diyetle; çay, sebze ve kırmızı şarabın vücuda alınması sonrası vücutta absorbe edilir. Radikal uzaklaştırma, metal şelasyonu, lipid peroksidasyonu sonlandırma, C vitamininin tamir edilmesi ve E vitamininin depolanması polifenollerin fonksiyonları arasında gösterilebilir (136).

2.5.3.7. Glutasyon

Glutasyon hücre içerisinde sentezlenen, esansiyel özellik göstermeyen bir tripeptiddir. Yapısında bulunan aminoasitler ise diyetle alınır ve esansiyeldir. Okside glutasyon ile indirgenmiş glutasyon olmak üzere iki farklı formda bulunur (137). İntraselüler redoks dengesinin sağlanmasında önemli rol üstlenmiştir. Antioksidan özellik gösteren C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanların restorasyonu ve korunmasında gereklidir (138).

2.6. Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stress

İnsan vücudu oldukça karmaşık bir antioksidan sistem yapısına sahiptir. Bundan dolayıdır ki masraflı ve zaman kaybına neden olabilecek bir yol olan antioksidan türlerinin tek tek ölçümü yerine Total Antioksidan Seviye (TAS) değerlendirilmesi metodu geliştirilmiştir (98). Total antioksidan seviye; farklı antioksidanların arasındaki biyolojik ilişkiler ile oksidatif stres döneminde bu antioksidanların konak hücre savunma mekanizmasında nasıl etkili şekilde rol üstlendiklerine genel bir yaklaşım sağlar (139). TAS, antioksidanlar tarafından ortamdan uzaklaştırılan serbest radikallerin kapasitesini gösterir. Antioksidanların tek tek ölçümü güç ve zaman alıcı olduğundan TAS'ın ölçümü pratik ve daha kullanışlı bir metottur (140). Farklı antioksidanlar arasında mevcut olan kooperasyon ROT'a karşı daha iyi bir koruma sağlar. Antioksidanlar arasındaki bu sinerjik etkiden dolayı, TAS'ın ölçümü tek tek antioksidanların konsantrasyonlarının ölçümünden biyolojik anlamda da daha anlamlı bilgi sunar (141). TAS ölçümü hala günümüzde keşfedilmemiş ya da ölçüm yapılması zor olan antioksidanların da etkinliğini göstermektedir. Farklı şekillerde birçok sayıda deney yapılmasından kolay, etkili ve daha ucuz bir yöntemdir (142).

Fiziksel ve metabolik süreçler sonucunda, vücutta ROT ve zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelir. Oluşan bu oksidanların tek tek ölçülmesi pratik bir yöntem değildir. Bu sebeple vücuttaki oksidan seviyesini ölçmek için, TOS ölçüm metodunu kullanmak daha basit ve ucuz bir yöntemdir (104).

Yaptığımız literatür taraması sonucunda TAS, TOS, OSİ parametrelerinin perikoronitis varlığında tükürükte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tüm bu bilgilerin ışığında bu çalışmanın amacı perikoronitisli mandibular 3. molar dişi bulunan hastalar ile mandibular 3. molar dişi etrafında perikoronitis bulunmayan hastaların oksidatif stres düzeylerinin incelenerek perikoronitis varlığında ki oksidatif stresin patofizyolojisi ile ilgili yeni verilere ulaşmaktır. Böylelikle perikoronitis varlığının hastanın oksidatif durumuna etkisinin araştırılması planlanmaktadır. Artmış olan enflamasyonun oksidatif parametreleri etkileyeceği düşünülmektedir.

Total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranı oksidatif stress indeksini (OSİ) verir. Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortamdan uzaklaştırılma hızı

bir denge halindedir. Bu duruma oksidatif denge denir. Oksidatif denge mevcut olduğu süre boyunca serbest radikaller organizmaya zarar vermemektedirler. Bazı durumlarda antioksidanlardaki düşüş ve oksidanlardaki artış kontrol edilemez olur ve oksidatif denge de bozulmalar meydana gelir. Oksidatif dengenin bozulduğu bu duruma oksidatif stres denir. Oksidatif stress; serbest radikal oluşum hızı ile antioksidan savunma mekanizması arasında ciddi bir dengesizlik olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak doku hasarı meydana gelir. Sonuçta oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki mevcut denge, oksidanların lehine ise bu durum oksidatif stress olarak adlandırılır.

TAS ve TOS parametreleri tükürük, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum gibi vücut sıvılarında analiz edilebilmektedir. Bu parametrelerin analizinde kolay bir şekilde elde edilebilmesi, elde edilme yönteminin maliyet olarak ucuz olması, düşük enfeksiyon riski taşıması gibi avantajlarından dolayı tükürük kullanılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.02.2017 tarihli 2017/50 karar no'lu onayı ile Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya 53 birey dâhil edilerek, bu bireylere çalışmayla ilgili bilgiler verilerek onam formları imzalatıldı. Daha sonra uyarılmamış tükürük örneği toplanarak, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri biyokimyasal olarak değerlendirildi.

3.1. Klinik Değerlendirme

Son 3 ay içerisinde herhangi bir nedenle ilaç kullanan, sigara içen, hamile ve hamilelik şüphesi olan, sistemik olarak herhangi bir hastalığı olan, periodontal yönden sağlıklı olmayan, daha önceden radyoterapi veya kemoterapi tedavisi görmüş olan ve 18 yaşından küçük olan bireyler çalışmaya dâhil edilmedi.

Araştırmaya dâhil edilen 53 kişi, çalışma grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mandibular 3. molar dişlerinde kronik perikoronitisi olan 26 hasta (4 erkek, 22 bayan) çalışma grubuna; lokal veya sistemik olarak herhangi bir problemi olmayan ve 3. molar dişleri normal sürmüş olan ve çalışmaya gönüllü olarak katılan 27 birey (11 erkek, 16 bayan) kontrol grubuna dâhil edildi.

Mandibular 3. molar diş bölgesinde son birkaç gün içerisinde hafif ağrı ve/veya beraberinde istenmeyen tat ve kötü koku gibi klinik şikâyetleri olan, klinik olarak perikoronar aralığı ağız boşluğuyla irtibatlı, radyolojik olarak perikoronar aralığı genişlemiş ve dişin etrafında krater şeklinde radyolüsent alanlar olan dişler kronik perikoronitis olarak değerlendirildi.



Resim 3.1. Perikoronitis panoramik röntgen filmi



Resim 3.2. Perikoronitis ağız içi görüntüsü

3.2. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Hastalardan tükürük örneği toplanması için, sabah saatlerine randevu verildi. Randevuya gelirken en az 2 saat öncesinden bir şey yiyip içmemeleri konusunda uyarıldı. Örnek alınmadan önce de bu protokole uyup uymadıkları soruldu. Hastalardan, herhangi bir uyarandan etkilenmeyecek şekilde kliniğin sakın bir yerinde en az 5 dakika boyunca oturur pozisyonda yutkunmadan ağızda biriken tükürüğü verilen kaba aktarmaları istendi. Bu örnekler pastör pipetleri yardımıyla herhangi bir katkı maddesi içermeyen tüplere alınarak 5000 x rpm’de 5 dakika santrifüje edildi. Santrifüj sonrası

tükürüğün üstte kalan berrak kısmı pastör pipetleri yardımıyla ependorf tüplere aktarılarak analiz gününe kadar -80 derecede saklandı.



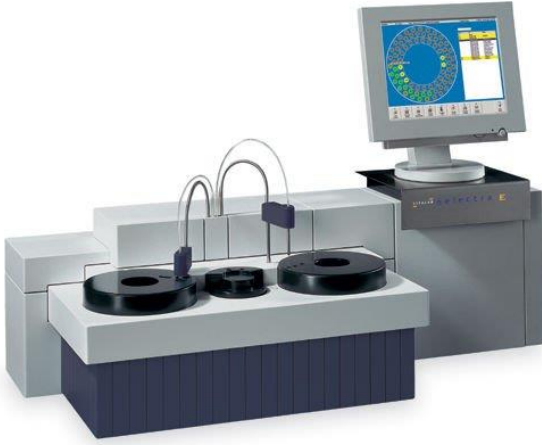
Resim 3.3. Santrifüj cihazı ve toplanan tükürük örnekleri

3.3. Biyokimyasal Analizler

Toplanan örneklerin analizi Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Tüm örnekler Rel Assay Diagnostics kitleri (MEGA TIP, TÜRKİYE) (Resim 3.4) ile Vital Scientific Selectra E otoanalizöründe (VİTAL, NETHERLANDS) (Resim 3.5) incelendi.



Resim 3.4 Rel Assay Diagnostics Total Antioksidant Seviye ve Total Oksidant Seviye Kitleri



Resim 3.5 Vital Scientific Selectra E cihazı

3.3.1. Total Antioksidan Seviye

3.3.1.1. Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen bu yöntem güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu içerisine 10 mM o-Dianisidine ve 45 μmol $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

3.3.1.2. Prensip

Fe^{+2} o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak hidroksil radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek dianisidyl radikallerini oluşturur. Bu oluşan radikallerin etkisiyle renk değişimi gerçekleşir. Örnekteki antioksidanlar da oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurur. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç elde edilmektedir. (151)

Birim; mmol Trolox Equiv./L

3.3.2. Total Oksidan Seviye

3.3.2.1. Reaktifler

Tam otomatik kolorimetrik olan bu yöntem Erel tarafından geliştirilmiştir.

Reaktif 1: Ana solüsyon 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek hazırlandı. Reaktif'in hazırlanması için bu solüsyonun içinde % 10 oranında gliserol eklendikten sonra total volümde 250 μM Xlenol orange çözüldü.

Reaktif 2: Ana solüsyon içinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride, ardından 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı.

3.3.2.2. Prensip

Örnekteki oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferik iyonla oksitlerken ortamdaki gliserol bu reaksiyonu yaklaşık 3 kat hızlandırır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Oksidanların miktarı ile ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (152)

Birim ; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi

$\text{OSİ} = (\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eqv./L}) \times 100$ şeklinde hesaplanmaktadır. Hesaplamalar yapılırken TAS ölçüm değerleri mmol Trolox Eqv./L biriminden $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ 'e dönüştürülmüştür (186).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda 2 grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermediği durumlarda 2 grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmış, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 53 kişinin 15'i (%28,3) erkek, 38'i kadındı (%71,7). Erkeklerin yaş ortalamasının (SD) 27,27 (4,91), kadınların ise 25,39 (5,15) olduğu ve iki cinsin yaşları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi ($t=1,218$, $p>0,05$).

Cinsiyete göre TAS, TOS OSİ değerleri Tablo 4.1 de verilmiştir. TAS değerlerinin erkeklerde ortalama (SD) 1,901 (0,169) olduğu, kadınlarda ise 1,892 (0,166) olduğu, TOS değerlerinin erkeklerde 2,722 (2,241), kadınlarda ise 3,426 (2,516) olduğu, OSİ değerlerinin erkeklerde 0,146 (0,135), kadınlarda ise 0,179 (0,122) olduğu ve iki cins arasında bu parametreler açısından istatistiksel önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$), (Tablo 4.1).

Tablo 4-1. Sayısal değerlerin cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Erkek (n=15)	Kadın (n=38)		
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	t	p
TAS	1,901 (0,169)	1,892 (0,166)	0,267	>0,05
TOS	2,722 (2,241)	3,426 (2,516)	0,929	>0,05
OSİ	0,146 (0,135)	0,179 (0,122)	0,853	>0,05

TAS; Total Antioksidan Seviye, Birimi; $\mu\text{mol Trolox Equiv./L}$,
TOS; Total Oksidan Seviye, Birimi; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$
OSİ; Oksidatif Stres İndeksi, AU

Çalışma ve kontrol gruplarına ait tükürük TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin ortalama ve standart sapma (SD) değerleri Tablo 4.2 'de verilmiştir.

Çalışma grubu yaş ortalamasının (SD) 24,92 (5,44) olduğu, kontrol grubunun ise 26,89 (4,66) olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubunun TAS değerlerinin ortalama (SD) 1,918 (0,18), kontrol grubunun ise 1,874 (0,15) olduğu ve TAS değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$), (Tablo 4.2), (Şekil 4.1).

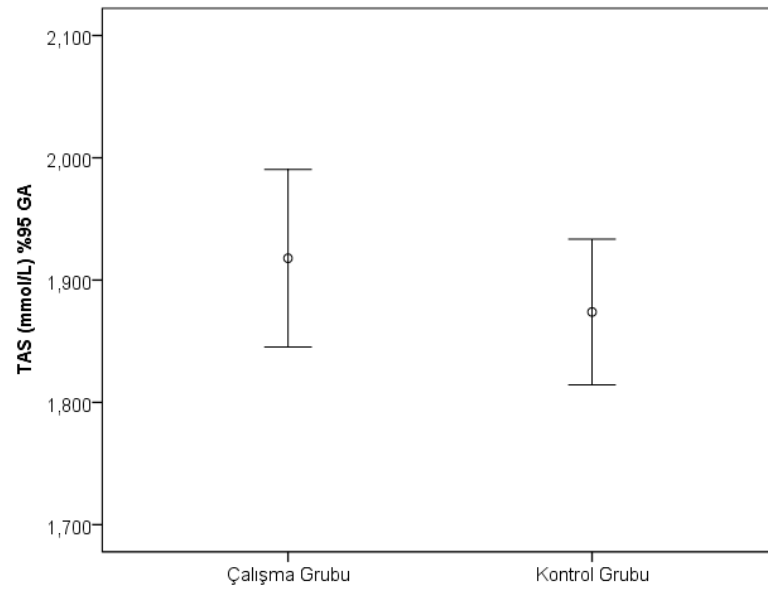
Çalışma grubunun TOS değerlerinin 4,562 (2,70), kontrol grubunun ise 1,942 (1,36) olduğu ve TOS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu belirlenmiştir ($p=0,001$), (Tablo 4.2), (Şekil 4.2).

Çalışma grubunun OSİ değerlerinin ortalama (SD) 0,237 (0,13), kontrol grubunun OSİ değerlerinin ise 0,105 (0,08) olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$), (Tablo 4.2), (Şekil 4.3).

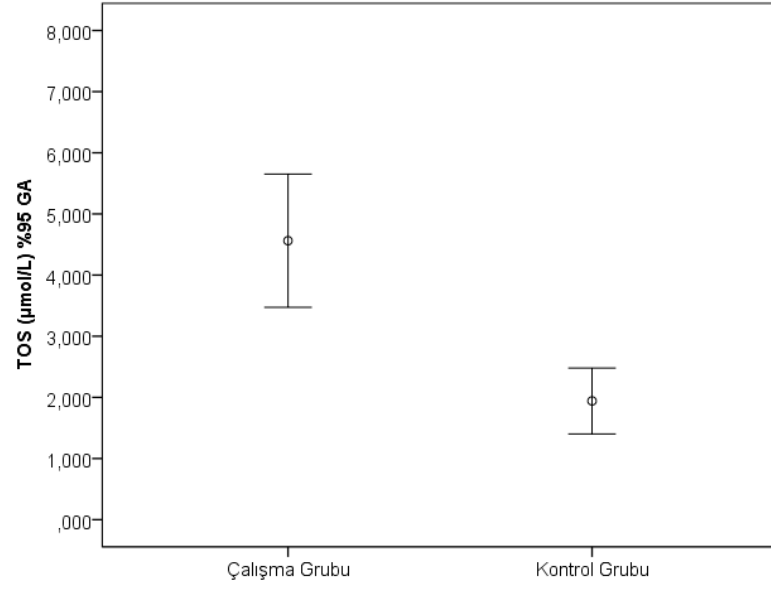
Tablo 4.2 Sayısal değerlerin hasta gruplarına göre karşılaştırılması:

	Çalışma Grubu (n=26)	Kontrol Grubu (n=27)		
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	U/t	p
TAS	1,918 (0,18)	1,874 (0,15)	t=0,966	>0,05
TOS	4,562 (2,70)	1,942 (1,36)	U=123,5	0,001
OSİ	0,237 (0,13)	0,105 (0,08)	U=132,5	0,001

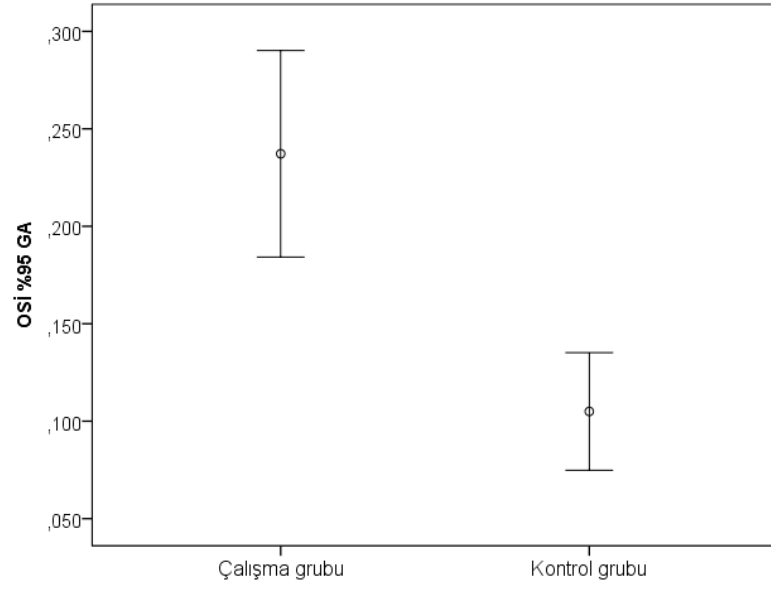
TAS; Total Antioksidan Seviye, Birimi; $\mu\text{mol Trolox Equiv./L}$,
TOS; Total Oksidan Seviye, Birimi; $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$
OSİ; Oksidatif Stres İndeksi, AU



Şekil 4.1 Gruplara ait tükürük TAS düzeyleri



Şekil 4.2 Gruplara ait tükürük TOS düzeyleri



Şekil 4.3 Gruplara ait tükürük OSİ düzeyleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Perikoronitis, yarı gömülü bir dişin kuronunun çevresinde yer alan yumuşak dokuların enfeksiyonu olarak tanımlanabilir. Normal şartlarda bakteriler ile konak savunması denge içerisinde. Konak savunmasının grip, üst solunum yolu enfeksiyonu, aşırı yorgunluk vs gibi herhangi bir nedene bağlı olarak baskılanması sonucu bu tip enfeksiyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle daha önce herhangi bir probleme veya şikâyetle neden olmayan yarı gömülü dişlerde perikoronitis gelişebilir (143). Bütün dişlerde görülebilmesine rağmen, perikoronitis genellikle yarı gömülü alt 3. molar dişlerin çevresinde meydana gelmektedir. Wallace, mandibular 2. molar dişin okluzali ile aynı seviyede ve vertikal pozisyonunda olan alt 3. molar dişlerin % 90'ında perikoronitis meydana geldiğini saptamıştır (60). Perikoronitis mandibular 3. molar dişlerle ilgili patolojilerin başında yer almaktadır ve meydana gelme insidansının % 10 olduğu rapor edilmiştir (5). Song, yarım retansiyonlu mandibular 3. molar dişlerin % 72,9'unun perikoronitis nedeniyle çekildiğini belirlemiştir (29).

Diğer taraftan diyabet, obezite, romatoid artrit ve kardiovasküler hastalıklar gibi genel sağlık problemlerinin yanında periodontitis varlığında da oksidatif stresin arttığı belirlenmiştir (144-146). Bu konuyla ilintili olarak, Dandona ve ark. yapmış oldukları klinik bir çalışmada, diabetli bireylerden ekstrakte edilen DNA'larda ROT'un artmış olduğunu ve buna bağlı olarak da oksidatif hasar oluştuğunu rapor etmişlerdir (147). Sezer ve ark. çalışmalarında romatoid artritli ve kronik periodontitisli ve sadece kronik periodontitisli bireylerde, sağlıklı bireylere nazaran oksidatif stresin daha yüksek değere sahip olduğunu belirlemişlerdir. Buna bağlı olarak romatoid artrit ve periodontitisin oksidatif stresi artırdığını bildirmişlerdir (146).

İnsan vücudu oldukça kompleks bir antioksidan yapısına sahiptir. Oksidatif stresin değerlendirilebilmesi için antioksidan türlerinin ayrı ayrı ölçülerek oksidatif stresle ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Ancak ayrı ayrı antioksidan seviyesinin ölçümü hem masraflı hem de zaman kaybına neden olabilecek bir yöntem olmasından dolayı vücuttaki antioksidan türlerinin ayrı ayrı ölçümü yerine çok daha pratik, ucuz ve hızlı olan Total antioksidan seviye (TAS) ölçüm metodu geliştirilmiştir (98). Total

antioksidan seviye, farklı antioksidan türleri arasındaki biyolojik ilişkilere ve oksidatif stres mevcudiyetinde bu antioksidanların konak hücre savunma mekanizmasında nasıl etkili bir rol üstlendiklerine genel bir yaklaşım sağlar (139). TAS, antioksidanlar tarafından temizlenen serbest radikallerin kapasitesini gösterir (140). Antioksidanlar arasında bulunan sinerji nedeniyle, TAS'ın ölçümü ayrı ayrı antioksidanların konsantrasyonlarının ölçümünden daha anlamlı bilgi sunar (141). Ayrıca TAS ölçümü günümüzde hala keşfedilmemiş olan veya değerlendirilmesi veya ölçümünün yapılması zor olan antioksidanların da etkinliğini göstermektedir (142). Vücutta fiziksel ve metabolik süreçler sonucu, ROT ve zararlı oksidatif reaksiyonlar olur iken buna bağlı olarak da çeşitli oksidan türleri meydana gelir. Yine oluşan bu oksidanların tek tek ölçülmesi pratik bir yöntem değildir. Bu sebeple vücuttaki oksidan seviyesini ölçmek için, Total oksidan seviyenin (TOS) ölçüm metodunu kullanmak daha basit, hızlı ve ucuz bir yöntemdir (104). Total oksidan seviyenin (TOS), total antioksidan seviyeye (TAS) yüzde olarak oranı ise oksidatif stres indeksini (OSI) verir (2). Bu nedenle, bu çalışmada oksidatif stresin değerlendirilmesi için daha ucuz, pratik ve hızlı bir yöntem olan TAS, TOS ve OSI parametreleri kullanılmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda da ayrı ayrı antioksidan veya oksidan seviyelerini araştırmak yerine, genellikle TAS, TOS, OSI seviyeleri değerlendirmektedirler (148, 149).

TAS, TOS ve OSI parametrelerini ölçmek amacıyla tükürük, serum, üre ve DOS gibi çeşitli vücut sıvıları kullanılmaktadır (147, 150). Wei ve ark. kronik peridontitisli bireylerdeki oksidatif durumu ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında TOS analizi için tükürük, serum ve DOS örneklerini kullanmışlardır. İlgili çalışmada Wei ve ark. her üç örnekte de TOS seviyelerinin benzer şekilde yükseldiğini rapor etmişlerdir (104). Buczko ve ark. ortodontik tedavi gören bireylerin TAS ve TOS seviyelerindeki değişimleri ölçmek amacıyla tükürük örneklerini kullanmışlardır (151). Eker ve ark. şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada plazma ve idrar örneklerini kullanarak MDA değerlerine bakarak oksidatif stres düzeyini incelemişlerdir (152). Şenyurt ve ark. elektrokonvülsif terapi ile tedavi gören hastalarda oksidatif durum değerlendirilmesi amacıyla serum örnekleri kullanmışlardır (153). Tekin ve ark. asemptomatik mandibular 3. molar dişlerdeki MDA seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada parametreleri ölçmek amacıyla dental folükül örnekleri kullanmışlardır. Hendek ve ark. da rekürrent perikoronitisli hastalardaki NO seviyelerini ölçmek amacıyla dental folükül örnekleri

almıştır. Çalışmada, diğer yöntemlere nazaran daha az invaziv olması ve elde edilmesinin kolay olması nedeniyle tükürük örneği kullanılmıştır. Chapple ve ark. na ilave olarak Sculley ve Langley-Evans gibi araştırmacılar da çalışmalarında tükürük total antioksidan kapasitenin belirlenmesinde uyarılmamış tükürük örneklerini kullanmışlardır (154, 155).

Sindirim fonksiyonunda önemli rol üstlenen ve yapısında birçok sayıda fonksiyon açısından önemli olan immün maddeyi barındıran tükürük, oral kavite ve tüm organizma için önemli bir akışkan maddedir. Tükürük; konak savunma özelliğinin yanında, serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı da ilk savunma hattını oluşturur (156, 157). Çünkü tükürük diş eti oluğu sıvısı, bağışıklık hücreleri ve doku metabolitlerini bünyesinde barındırır ve intraoral durumu tam olarak yansıtmaktadır (158). Son yıllarda tükürükte bulunan antioksidan savunma mekanizmasının önemi daha da iyi anlaşılmaya başlamıştır (135). Tükürük; başta ürik asit olmak üzere, albumin, askorbik asit ve GSH gibi antioksidanlardan zengin bir içeriğe sahiptir (157). Ürik asit, tükürükteki TAS'ın yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır ve en önemli antioksidandır. Ürik asit, askorbik asit ve albumin tükürüğün major antioksidanlarıdır (159).

Tükürük uyarılmış ve uyarılmamış olmak üzere 2 farklı metot ile toplanabilmektedir. Uyarılmış tükürük örneği alınabilmesi için hastaya çiğneme fonksiyonu yaptırılması gerekmektedir. Böylece diş eti oluğu sıvısının diş eti cebinden tükürük içerisine daha fazla oranda katılabileceği, dolayısıyla tükürük içerisinde ki antioksidan kapasitesinin geçici olarak artabileceği ileri sürülmektedir (154). Bu nedenle çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri toplanarak, değerlendirmeler bu numuneler üzerinde yapılmıştır.

Sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, yaş gibi etkenlerin antioksidanlar üzerine etkili olduğu ve antioksidan seviyesini etkilediği bilinmektedir. Antioksidan seviyenin bazı hastalık gruplarında arttığı, bazılarında ise azaldığı bilinmektedir (160-162). Ayrıca, antioksidanlar antibiyotik ve antienflamatuar ilaçların kullanımından etkilenebileceği, amoksisilin, karbamazepin ve progesteron gibi bazı ilaçların kullanımının total antioksidan aktivitenin düşmesine neden olduğu ifade edilmiştir (163, 164), (165). Bu nedenle çalışmamıza lokal veya sistemik olarak herhangi bir sağlık

problemi olmayan ve son 3 ay içerisinde herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş olan bireyler dahil edilmiştir.

Yine yapılan çalışmalar sigara kullanımıyla antioksidan seviye arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (166, 167). Bu konuda çalışmalar yapan Zappacosta ve ark. sigara içen bireylerin tükürük enzim aktivitelerinde önemli derecede azalmalar olduğunu, sigara içenlerde oksidan madde artışıyla birlikte GSH, GPx, katalaz düzeylerinin de yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (168). Kanehira ve ark. sigara içen grupta SCN- ve SOD'un, sigara içmeyen grupta ise GPx ve peroksidaz düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (169). Bununla birlikte sigara içen bireylerin hem tükürük hem de plazmalarında bazı enzim aktivitelerinde anlamlı azalmalar olduğu belirlenmiştir (167). Bu bilgilere dayalı olarak sigara kullanan bireyler çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Yukarıda da belirtildiği gibi bireylerin yaşlarının antioksidan seviyesi üzerine etkili olabileceği ifade edilmektedir. Ziobro ve Bartosz yapmış oldukları çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte plazma total antioksidan değerlerinde azalma olduğunu(170), Kohen ve ark. ise tükürüğün antioksidan kapasitesi ve yaş arasında negatif bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (165). Bununla birlikte pubertal büyüme dönemindeki hormonal değişimin oksidatif durum üzerine etkisi olduğunu ve ayrıca hamilelik döneminde meydana gelen hormonal değişikliklerin TAS ve TOS seviyelerinde yükselmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (171). Bu sebeplerden dolayı 18 yaş altı bireyler, yaşlı bireyler ve hamileler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen bireylerin yaşlarının 19 ile 43 arasında değiştiği perikoronitisli çalışma grubuyla kontrol grubuna dâhil edilen bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Yapılan literatür taramasında perikoronitisle tükürük TAS, TOS, OSİ parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği herhangi bir makaleye ulaşılamamıştır. Bu konuda daha ziyade periodontitis vakaları üzerinde çalışmalar yürütülmüş ve bu çalışmalarda da çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuyla ilintili olarak, Guarnieri ve ark. (172) ile Sezer ve ark. (173) gibi araştırmacılar sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerin TAS değerlerinde önemli farklılıkların olmadığını vurgularken, bazı araştırmacılar da TAS'ın periodontal hastalıkların şiddetiyle ters orantılı olduğunu ve periodontal yıkımın şiddeti

arttıkça TAS'daki düşüşün daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir (174). Abou Sulaiman ve ark. plazma TAS'ın sağlıklı bireylere nazaran kronik periodontitisli bireylerde belirgin derecede düşük olduğunu ve konservatif periodontal tedaviden bir ay sonra bu değerlerin önemli derece arttığını ve plazma TAS konsantrasyonu ile klinik periodontal parametreler arasında önemli bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir (175). Brock ve ark. periodontitisli bireylerin DOS ve plazma TAS düzeylerinin sağlıklılara nazaran önemli derecede düşük olduğunu (176), Konopka ve ark. ise bu hastaların periferik ve gingival kan örneklerinde TAS'ın belirgin derecede düştüğünü rapor etmişlerdir (177). Benzer şekilde Su ve ark. da çalışmalarında periodontitisli hastaların tükürüğünde TAS'ın yükseldiğini ve bunun artan oksidatif strese karşı adaptif bir yanıt olabileceğini bildirmişlerdir (109). Buna karşılık Esen ve ark. serumda yapmış oldukları analizlerde, sağlıklı grubun TAS değerlerinin kronik periodontitisli gruba göre önemli derecede yüksek olduğunu, DOS değerlerinde ise 2 grup arasında önemli bir fark olmadığını belirlemişlerdir (178). Asemptomatik gömük mandibular 3. molar dişlerin dental foliküllerinde MDA ve TAS seviyelerini değerlendiren Tekin ve ark. dental folikül bölgelerinden alınan örneklerdeki MDA ve TAS seviyesinin sağlıklı diş eti bölgesinden alınan örneklerdeki MDA ve TAS seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar TAS seviyesindeki artışı asemptomatik gömülü üçüncü molar dişlerin dental foliküllerindeki önemli bir antioksidan savunma mekanizmasına sahip olmasıyla açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (179, 180). Bununla birlikte, bu araştırmacılardan farklı olarak, sunulan bu çalışmada perikoronitisli vakalarla perikoronitisi olmayan sağlıklı bireylerin TAS düzeyleri değerlendirilmiş ve iki grup arasında önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Diğer taraftan, Hendek ve ark. tekrarlayan perikoronitis hikayesi olan gömük 3. molar dişlerinin dental folikül örneklerinde oksidatif stresin bir indikatörü olarak düşünülen NO seviyesini incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda NO seviyesinin çalışma grubunda daha yüksek olduğu ve çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar bu sonuçlara bağlı olarak NO seviyesinin oksidatif stresin bir belirteci olduğunu ve tekrarlayan perikoronitis hikâyesi olan gömük mandibular 3. molar dişlerin çekilmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır (181). Yine yapılan çalışmalarda bir enflamasyon şekli olan kronik periodontitis durumunda da TOS seviyesinin

yükselebileceği tespit edilmiştir. Akalın ve ark. ile Wei ve ark. yaptıkları çalışmalarında kronik periodontitisli bireylerin tükürük, DOS ve serumunda TOS seviyelerinin yükseldiğini ve kronik periodontitisli bireylerle periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu belirlemişlerdir (182-184). Benzer şekilde Bostancı ve ark. da serum ve DOS' da TOS düzeylerini inceledikleri bir çalışmada, kronik periodontitisli bireylerin DOS' daki TOS düzeylerini sağlıklı bireylere nazaran anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (185). Bu araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda TOS ve OSİ seviyesinin sağlıklı bireylere nazaran perikoronitisli bireylerde daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunduğu tespit edilmiştir. Yine bu konuyla bağlantılı olarak, Bostancı ve ark. ile Esen ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında, DOS OSİ değerlerinin kronik periodontitisli grupta sağlıklılara nazaran istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğunu, serum OSİ değerlerinde ise önemli bir fark olmadığını belirlemişlerdir (178, 185). Sezer ve ark. da periodontitisli ve sağlıklı bireylerin serumda OSİ düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir (173).

Vücuttaki antioksidan savunma sistemi ve serbest radikaller arasında bir denge vardır. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması oksidatif stresin oluşmasına, buna bağlı olarak hücre bileşenlerinde değişime ve tahribata neden olarak hücre nekrozlarına neden olduğu bilinmektedir (186, 187). Ayrıca Serbest radikaller bünyesinde bulundurdıkları çiftlenmemiş elektronlardan dolayı reaktivlik özelliği kazandıkları ve bu sayede vücuttaki protein, karbonhidrat, lipit ve DNA gibi yapılara zarar verdikleri, bu zararlı etkilerin de yaşlanmanın hızlanması, kalp-damar hastalıkları, bağışıklık sisteminde zayıflık, norodejeneratif hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olabileceği ifade edilmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalar, bütün kronik hastalıkların oluşum sürecinde oksidatif stresin az ya da çok mutlaka etkili olduğunu göstermiştir (188).

Sunulan bu çalışmada, kronik perikoronitisli bireylerin tükürük TAS, TOS ve OSİ düzeyleri değerlendirilmiş ve TAS değerleri yönünden perikoronitisli ve sağlıklı bireyler arasında önemli bir fark bulunamazken, TOS ve OSİ değerlerinin perikoronitisli bireylerde daha yüksek olduğu ve kronik perikoronitisin oksidatif stres oluşumuna neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Babae N, Hosseinkazemi H, Pouramir M, Baboli OK, Salehi M, Khadir F, et al. Salivary oxidant/antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Caspian J Int Med*. 2016;7(1):13.
2. Rahmani M, Ghoorchi V, Rezaei F, Raygani AV. Evaluation of Total Antioxidant Capacity of Saliva in High School Students. *Global J Health Sci*. 2016;8(4):89.
3. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radic Res*. 1992;16:75-87.
4. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery: PMPH-USA; 2004: 16-131
5. Laskin DM. 9 Evaluation of the Third Molar Problem. *J Am Dent Assoc* 1971;82(4):824-8.
6. Odusanya S, Abayomi I. Third molar eruption among rural Nigerians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(2):151-4.
7. De Salvia A, Calzetta C, Orrico M, De Leo D. Third mandibular molar radiological development as an indicator of chronological age in a European population. *Forensic sci int*. 2004;146:9-12.
8. Singh H, Lee K, Ayoub A. Management of asymptomatic impacted wisdom teeth: a multicentre comparison. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996;34(5):389-93.
9. Graziani F, Corsi L, Fornai M, Antonioli L, Tonelli M, Cei S, et al. Clinical evaluation of piroxicam-FDDF and azithromycin in the prevention of complications associated with impacted lower third molar extraction. *Pharmacol resh*. 2005;52(6):485-90.
10. Sedaghatfar M, August MA, Dodson TB. Panoramic radiographic findings as predictors of inferior alveolar nerve exposure following third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(1):3-7.
11. Archer WH. Oral and maxillofacial surgery: WB Saund Com; 1975. Philadelphia. p: 250–341.
12. Türker M. Yüçetaş Ş. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi 3. Baskı Ankara Özyurt Matbaacılık İnş. Taah San Ve Tic Ltd Şti. 2004:559-608.

13. Pell GJ, Gregory GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. *Amr J Orthod Oral Surg.* 1942;28(11):B660-B6.
14. Suarez-Cunqueiro MM, Gutwald R, Reichman J, Otero-Cepeda XL, Schmelzeisen R. Marginal flap versus paramarginal flap in impacted third molar surgery: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(4):403-8.
15. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar: American Medical Book Company; 1926: 222-31
16. Kølsten Petersen J. The analgesic and anti-inflammatory efficacy of diflunisal and codeine after removal of impacted third molars. *Curr Med Res Opin.* 1978;5(7):525-35.
17. Osborn TP, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(10):767-9.
18. Tetsch P, Wagner W. Operative extraction of wisdom teeth: PSG; 1985: 45-53
19. Fragiskos F. Medical History. *Oral Surgery*: Springer; 2007: 1-20.
20. Al-Belasy FA. A short period of maxillomandibular fixation for treatment of fractures of the mandibular tooth-bearing area. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(7):953-6.
21. Chuang S-K. Age as a risk factor for overall complications following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):53-4.
22. Kaminishi RM, Lam PS, Kaminishi KS, Marshall MW, Hochwald DA. A 10-year comparative study of the incidence of third molar removal in the aging population. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(2):173-4.
23. Assael LA. Indications for elective therapeutic third molar removal: the evidence is in. *WB Saunders*; 2005: 63(12):1691-2.
24. Checchi L, BONETTI GA, PELLICIONI GA. Removing high-risk impacted mandibular third molars: a surgical-orthodontic approach. *J Am Dent Assoc.* 1996;127(8):1214-7.
25. Song F, O'meara S, Wilson P, Golder S, Kleijnen J. The effectiveness and cost-effectiveness of prophylactic removal of wisdom teeth. *Health Technol Assess (Winchester, England).* 2000;4(15):1-55.
26. Shepherd JP, Brickley M. Surgical removal of third molars. *BMJ: Br Med J.* 1994;309(6955):620.

27. Hill CM. Removal of asymptomatic third molars: an opposing view. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(12):1816-20.
28. Liedholm R, Knutsson K, Lysell L, Rohlin M. Mandibular third molars: oral surgeons' assessment of the indications for removal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999;37(6):440-3.
29. Song F, Landes D, Glenny A, Sheldon T. Prophylactic removal of impacted third molars: an assessment of published reviews. *Br Dent J.* 1997;182(9):339-46.
30. Yamaoka M, Furusawa K, Tambo A, Imai S. Remaining mandibular third molars in an adult population. *J Oral Rehabil.* 1997;24(12):895-8.
31. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery: Mosby St. Louis, MO; 1988: 453-481
32. Krausz A, Machtei E, Peled M. Effects of lower third molar extraction on attachment level and alveolar bone height of the adjacent second molar. *Int J Oral maxillofac Surg.* 2005;34(7):756-60.
33. Nordenram Å, Hultin M, Kjellman O, Ramström G. Indications for surgical removal of the mandibular third molar. Study of 2,630 cases. *Swed Dent J.* 1986;11(1-2):23-9.
34. Gröndahl H-G, Lekholm U. Influence of mandibular third molars on related supporting tissues. *Int J Oral Surg.* 1973;2(4):137-42.
35. White RP, Offenbacher S, Blakey GH, Haug RH, Jacks MT, Nance PE, et al. Chronic oral inflammation and the progression of periodontal pathology in the third molar region. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(6):880-5.
36. Ventä I, Oikarinen VJ, Söderholm A-L, Lindqvist C. Third molars confusing the diagnosis of carcinoma. *Oral Surg, Oral med, Oral Pathol.* 1993;75(5):551-5.
37. Eliasson S, Heimdahl A, Nordenram Å. Pathological changes related to long-term impaction of third molars: A radiographic study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1989;18(4):210-2.
38. Dodson TB. Management of mandibular third molar extraction sites to prevent periodontal defects. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(10):1213-24.
39. Peng K-Y, Tseng Y-C, Shen E-C, Chiu S-C, Fu E, Huang Y-W. Mandibular second molar periodontal status after third molar extraction. *J Periodontol.* 2001;72(12):1647-51.
40. Kugelberg CF. Periodontal healing two and four years after impacted lower third molar surgery: A comparative retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990;19(6):341-5.

41. Al-Khateeb TH, Bataineh AB. Pathology associated with impacted mandibular third molars in a group of Jordanians. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(11):1598-602.
42. Nemcovsky CE, Libfeld H, Zubery Y. Effect of non-erupted 3rd molars on distal roots and supporting structures of approximal teeth A radiographic survey of 202 cases. *J Clin periodontol.* 1996;23(9):810-5.
43. Romoli M, Cudia G. Headache and impacted upper wisdom teeth. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1988;89(1):49-52.
44. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2000;90(4):406-15.
45. Bohay RN, Mara TW, Sawula KW, Lapointe HJ. A preliminary radiographic study of mandibular para-radicular third molar radiolucencies. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2004;98(1):97-101.
46. Moss KL, Beck JD, Mauriello SM, Offenbacher S, White RP. Risk indicators for third molar caries and periodontal disease in senior adults. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):958-63.
47. McArdle LW, Renton TF. Distal cervical caries in the mandibular second molar: an indication for the prophylactic removal of the third molar? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006;44(1):42-5.
48. Mercier P, Precious D. Risks and benefits of removal of impacted third molars: a critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992;21(1):17-27.
49. Javid B. Subcondylar impaction of a third molar with a dentigerous cyst resulting in a chronic cutaneous sinus: report of case. *J Am Dent Assoc.* 1976;92(1):130-2.
50. Güven O, Keskin A, Akal ÜK. The incidence of cysts and tumors around impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(2):131-5.
51. Adeyemo WL. Do pathologies associated with impacted lower third molars justify prophylactic removal? A critical review of the literature. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2006;102(4):448-52.
52. Baroni C, Farneti M, Stea S, Rimondini L. Ameloblastic fibroma and impacted mandibular first molar: a case report. *Oral surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1992;73(5):548-9.
53. Rakprasitkul S. Pathologic changes in the pericoronal tissues of unerupted third molars. *Quintessence Int.* 2001;32(8).
54. Lj P, Indresano A, Marciani R, Roser S. Principles of oral and maxillofacial surgery. Philadelphia: JB lippincott company; 1992: 97-123

55. Hanson BP, Cummings P, Rivara FP, John MT. The association of third molars with mandibular angle fractures: a meta-analysis. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(1):39-43.
56. Halmos DR, Ellis E, Dodson TB. Mandibular third molars and angle fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(9):1076-81.
57. Iida S, Hassfeld S, Reuther T, Nomura K, Mühling J. Relationship between the risk of mandibular angle fractures and the status of incompletely erupted mandibular third molars. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(3):158-63.
58. Lee JT, Dodson TB. The effect of mandibular third molar presence and position on the risk of an angle fracture. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(4):394-8.
59. Meisami T, Sojat A, Sándor G, Lawrence H, Clokie C. Impacted third molars and risk of angle fracture. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(2):140-4.
60. Wallace JR. Pericoronitis and military dentistry. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1966;22(4):545-7.
61. Ohshima A, Arijji Y, Goto M, Izumi M, Naitoh M, Kurita K, et al. Anatomical considerations for the spread of odontogenic infection originating from the pericoronitis of impacted mandibular third molar: computed tomographic analyses. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod.* 2004;98(5):589-97.
62. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2005;100(1):e11-e8.
63. Punjabi SK, Khoso NA, Butt AM, Channar KA. Third Molar Impaction: Evaluation of the Symptoms and Pattern of Impaction of Mandibular Third Molar Teeth. *JLUMHS.* 2013;12(01):26.
64. Nitzan D, Keren T, Marmary Y. Does an impacted tooth cause root resorption of the adjacent one? *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1981;51(3):221-4.
65. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Detn Assoc.* 2007;73(4).
66. Rud J. Removal of impacted lower third molars with acute pericoronitis and necrotising gingivitis. *Br J Oral Surg.* 1969;7(3):153-60.
67. Pedersen GW. *Oral surgery: WB Saunders Company;* 1988: 89-90
68. Guralnick W. Third molar surgery. *Br Dent J.* 1984;156(11):389-94.
69. Özdem S, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akd Tıp Derg.* 1994;11:63-7.

70. van Zandwijk N. N-acetylcysteine (NAC) and glutathione (GSH): antioxidant and chemopreventive properties, with special reference to lung cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;59(S22):24-32.
71. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-208.
72. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
73. Masi S, Salpea KD, Li K, Parkar M, Nibali L, Donos N, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(6):730-5.
74. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8:910.
75. Vengerfeldt V, Mändar R, Saag M, Piir A, Kullisaar T. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies. *J Pain Res.* 2017;10:2031.
76. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol.* 1996;49(5):M247.
77. Mercado FB, Marshall R, Bartold P. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clinl Periodontol.* 2003;30(9):761-72.
78. Mahajan A, Tandon VR. Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc.* 2004;12:139-42.
79. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interac.* 2006;160(1):1-40.
80. Waddington R, Moseley R, Embery G. Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis.* 2000;6(3):138-51.
81. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nutr Biochem.* 2007;18(9):567-79.
82. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Der.* 2002;33(2):110-8.
83. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(4):458-76.

84. Darley-USmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS lett.* 1995;369(2-3):131-5.
85. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006;141(2):312-22.
86. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000.* 2007;43(1):160-232.
87. Chapple I. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodont.* 1997;24(5):287-96.
88. Lemasters JJ, Nieminen A-L. Mitochondrial oxygen radical formation during reductive and oxidative stress to intact hepatocytes. *Biosci Rep.* 1997;17(3):281-91.
89. Halliwell B. Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends Biochem Sci.* 2006;31(9):509-15.
90. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev.* 2012;70(5):257-65.
91. Pastor N, Weinstein H, Jamison E, Brenowitz M. A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol.* 2000;304(1):55-68.
92. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cellular Biochem.* 2010;345(1-2):91-104.
93. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinl Chem.* 1995;41(12):1819-28.
94. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol.* 1991;62(12):761-74.
95. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3):S14-S22.
96. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *The FEBS Journal.* 2000;267(16):4928-44.
97. Raza H. Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *The FEBS journal.* 2011;278(22):4243-51.
98. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem.* 1989;58(1):79-110.

99. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology E-Book. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(23):10771-8.
100. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology E-Book: Elsevier Health Sci; 2014: 341-369
101. Pendyala G, Thomas B, Kumari S. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2008;12(3):79.
102. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis. 1993;23(Suppl. 1):118-26.
103. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. Cell Mol Biol Lett. 2005;10(2):255-64.
104. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. Aust Dent J. 2010;55(1):70-8.
105. Kovacic P, Pozos RS, Somanathan R, Shangari N, O'Brien PJ. Mechanism of mitochondrial uncouplers, inhibitors, and toxins: focus on electron transfer, free radicals, and structure-activity relationships. Curr Med Chem. 2005;12(22):2601-23.
106. Esterbauer H, Cheeseman KH. [42] Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods Enzymol. 1990;186:407-21.
107. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. J Cell Mol Med. 2006;10(2):389-406.
108. Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, et al. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. Mass Spectrom Rev. 2005;24(1):55-99.
109. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. Free Rad Biol Med. 2009;46(7):914-21.
110. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. J Periodontol. 2002;73(5):551-4.
111. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. The FASEB J. 2003;17(10):1195-214.

112. Hoffman DL, Brookes PS. Oxygen sensitivity of mitochondrial reactive oxygen species generation depends on metabolic conditions. *J Biol Chem*. 2009;284(24):16236-45.
113. Pilger A, Rüdiger H. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80(1):1-15.
114. Reznick AZ, Cross CE, Hu M-L, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*. 1992;286(2):607-11.
115. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem*. 1995;270(11):5756-63.
116. Pinchuk I, Lichtenberg D. The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Prog Lipid Res*. 2002;41(4):279-314.
117. Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2007;34(7):558-65.
118. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nut Soc*. 2002;61(1):137-43.
119. Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*. 2010;14(4):840-60.
120. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. 2007;2(2):219.
121. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26(5):351-7.
122. Peskin AV. Cu, Zn-superoxide dismutase gene dosage and cell resistance to oxidative stress: a review. *Biosci Rep*. 1997;17(1):85-9.
123. Bergström J. Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Base Dent Pract* 2006;6:33-41.
124. Koc S, Aksoy N, Bilinc H, Duygu F, Uysal İÖ, Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(11):1364-7.
125. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Prog lipid Res*. 1999;38(4):309-36.

126. Müller L, Theile K, Böhm V. In vitro antioxidant activity of tocopherols and tocotrienols and comparison of vitamin E concentration and lipophilic antioxidant capacity in human plasma. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(5):731-42.
127. Azzi A, Ricciarelli R, Zingg J-M. Non-antioxidant molecular functions of α -tocopherol (vitamin E). *FEBS lett*. 2002;519(1-3):8-10.
128. Corti A, Casini AF, Pompella A. Cellular pathways for transport and efflux of ascorbate and dehydroascorbate. *Arch Biochem Biophys*. 2010;500(2):107-15.
129. Griffiths H, Lunec J. Ascorbic acid in the 21st century—more than a simple antioxidant. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2001;10(4):173-82.
130. Tapiero H, Townsend D, Tew K. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(2):100-10.
131. Sandquist AR, Briviba K, Sies H. [37] singlet oxygen quenching by carotenoids. *Methods Enzymol*. 1994;234:384-8.
132. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1145-9.
133. Xia L, Björnstedt M, Nordman T, Eriksson LC, Olsson JM. Reduction of ubiquinone by lipoamide dehydrogenase. *FEBS J*. 2001;268(5):1486-90.
134. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1791.
135. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(3):268-77.
136. Landete J. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(10):936-48.
137. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*. 1994;91(2-3):133-40.
138. Haddad JJ, Harb HL. l- γ -Glutamyl-l-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro-and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox (y) immunologic sensor (s)? *Mol Immunol*. 2005;42(9):987-1014.
139. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*. 2007;137(3):657-64.

140. Niki E. Assessment of antioxidant capacity of natural products. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11(8):801-9.
141. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29(11):1106-14.
142. Chapple I, Brock G, Milward M, Ling N, Matthews J. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007;34(2):103-10.
143. Moloney J, Stassen LF. Pericoronitis: treatment and a clinical dilemma. *J Ir Dent Assoc.* 2009.
144. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002;23(5):599-622.
145. Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs.* 1995;49(3):345-61.
146. Sezer U, Erciyas K, Üstün K, Pehlivan Y, Ziya Şenyurt S, Aksoy N, et al. Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2013;84(6):785-92.
147. Dandona P, Thushu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet.* 1996;347(8999):444-5.
148. Altındag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008;28(4):317-21.
149. Karakoc M, Altındag O, Keles H, Soran N, Selek S. Serum oxidative–antioxidative status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007;27(12):1131-4.
150. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009;27(2):120-39.
151. Buczek P, Knaś M, Grycz M, Szarmach I, Zalewska A. Orthodontic treatment modifies the oxidant–antioxidant balance in saliva of clinically healthy subjects. *Adv Med Sci.* 2017;62(1):129-35.
152. Eker B, Aydın M, Kuşcu MK, Sungur MZ, Yalçın AS. Şizofreni hastalarında oksidatif stres ve serbest radikal hasarının göstergesi olarak idrarda malondialdehit ölçümü. *Marmara Med J.* 2012;25(2):64-68.

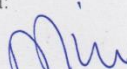
153. Şenyurt M, Aybek H, Herken H, Kaptanoglu B, Korkmaz A. Evaluation of Oxidative Status in Patients Treated with Electroconvulsive Therapy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(1):40.
154. Chapple I, Mason G, Garner I, Matthews J, Thorpe G, Maxwell S, et al. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(4):412-21.
155. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci*. 2003;105(2):167-72.
156. Khalili J, Biloklytska H. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis*. 2008;14(8):754-60.
157. Battino M, Ferreiro M, Gallardo I, Newman H, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*. 2002;29(3):189-94.
158. Buduneli N, Kardesşler L, Işşık H, Willis CS, Hawkins SI, Kinane DF, et al. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol*. 2006;33(3):159-64.
159. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res*. 1994;21(6):417-25.
160. Mihmanli A. Astimili hastalarda serbest oksijen radikalleri ve antiok-sidanların aktiviteleri. *Turkthoracj*. 2003;4:264-8.
161. Polat MF, Taysi S, Gul M, Cikman O, Yilmaz I, Bakan E, et al. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumour and benign breast disease. *Cell Biochem Funct*. 2002;20(4):327-31.
162. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):418-22.
163. Carreer R, Deby-Dupont G, Deby C, Jadoul L, Mathy M. Oxidant-scavenging activities of beta-lactam agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(1):43-6.
164. Yokochi T, Kusumi A, Kido N, Kato Y, Sugiyama T, Koide N, et al. Differential release of smooth-type lipopolysaccharide from *Pseudomonas aeruginosa* treated with carbapenem antibiotics and its relation to production of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(10):2410-2.
165. Kohen R, Tirosh O, Kopolovich K. The reductive capacity index of saliva obtained from donors of various ages. *Exp Gerontol*. 1992;27(2):161-8.
166. Akpınar A, Toker H, Özdemir H, Bostancı V, Aydın H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(6):717-23.

167. Nagler R, Lischinsky S, Diamond E, Drigues N, Klein I, Reznick AZ. Effect of cigarette smoke on salivary proteins and enzyme activities. *Arch Biochem Biophys*. 2000;379(2):229-36.
168. Zappacosta B, Persichilli S, Mordente A, Minucci A, Lazzaro D, Meucci E, et al. Inhibition of salivary enzymes by cigarette smoke and the protective role of glutathione. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(1):7-11.
169. Kanehira T, Shibata K, Kashiwazaki H, Inoue N, Morita M. Comparison of antioxidant enzymes in saliva of elderly smokers and non-smokers. *Gerodontology*. 2006;23(1):38-42.
170. Ziobro A, Bartosz G. A comparison of the total antioxidant capacity of some human body fluids. *Cell Mol Biol Lett*. 2003;8(2):415-20.
171. Çapar M, Tahan V, Serteser M, Özkaya MO. Gebelikte ve Postpartum Erken Dönemde Serbest Radikal Oluşumu ve Antioksidan Enzim Düzeyleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 1996;3(4):67-70
172. Guarnieri C, Zucchelli G, Bernardi F, Scheda M, Valentini A, Calandriello M. Enhanced superoxide production with on change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free Radic Res Commun*. 1991;15(1):11-6.
173. Sezer U, Erciyas K, Ustun K, Pehlivan Y, Senyurt SZ, Aksoy N, et al. Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2013;84(6):785-92.
174. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig*. 2003;7(2):103-7.
175. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J periodontol*. 2010;81(11):1547-54.
176. Brock G, Butterworth C, Matthews J, Chapple I. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*. 2004;31(7):515-21.
177. Konopka T, Król K, Kopeć W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp*. 2007;55(6):417-25.
178. Esen C, Alkan BA, Kirnap M, Akgul O, Isikoglu S, Erel O. The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. *J periodontol*. 2012;83(6):773-9.

179. Tekin U, Kısa Ü, Atıl F, Doğan Ö, Gurcan S. Malondialdehyde levels and total antioxidant capacity in the dental follicles of the asymptomatic impacted third molars. *Cumhuriyet Dent J.* 2015;18(2):108-15.
180. Tekin U, Kısa Ü, Güven O, Kurku H. Malondialdehyde levels in dental follicles of asymptomatic impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(5):1291-4.
181. Hendek MK, Şenses F, Kısa Ü, Aksoy N, Tekin U. Is the Level of Nitric Oxide in the Dental Follicular Tissues of Impacted Third Molars With a History of Recurrent Pericoronitis a True Marker of Oxidative Stress? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017.
182. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin periodontol.* 2006;33(6):385-92.
183. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70-8.
184. Köse O. Kronik periodontitisli bireylerde obezitenin serum ve tükürük lipit peroksidasyonu, total oksidatif durum, total antioksidatif kapasite, tümör nekrozis faktör, alfa ve interlökin 6 düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi, 2013, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 103 sayfa, Erzurum, (Prof. Dr. Varol Çanakçı)
185. Bostancı V, Toker H, Senel S, Özdemir H, Aydın H. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J periodontol.* 2014;85(5):706-12.
186. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int.* 1999;49(2):91-102.
187. Lykkesfeldt J, Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *Vet J.* 2007;173(3):502-11.
188. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):526-45.

7.EKLER

7.1. Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Kararı

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Perikoronitisli Mandibular 3. Molar Dişlerin ; Tükürük Total Antioksidan/Oksidan Seviye Ve Oksidatif Stres İndeksi Üzerine Etkileri"		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		50		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep		
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704		
	FAKS	0342 360 39 27		
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
DİĞER İSE BELİRTİNİZ :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ İmza: 				
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.				

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Perikoronitisli Mandibular 3. Molar Dişlerin ; Tükürük Total Antioksidan/Oksidan Seviye Ve Oksidatif Stres İndeksi Üzerine Etkileri"	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		50	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017 /50	Tarih: 27.02 .2017	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr.Feridun IŞIK	GOĞUS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.- Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr.Yasemin ZER	MİKROBIYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr.Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Recep TÜRK	BANKACI	Ziraat Bankası Gaziantep Bölge Yöneticisi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Elden Teslim Aldım

7.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Perikoronitis, yarı gömülü dişlerin kuronunun çevresindeki yumuşak dokunun normal oral flora nedeniyle enfekte olmasıdır. Hastaların büyük bir kısmında bakteriler ile konak savunması bir denge içerisinde olup ancak konak savunması bakterileri yok edemez. Eğer konak savunması grip, üst solunum yolu enfeksiyonu veya aşırı yorgunluk gibi ufak hastalıklar nedeniyle baskılanırsa enfeksiyon oluşur Mandibular 3. molar diş etrafında perikoronitis bulunan hastalarda oksidatif stres düzeylerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Böylelikle perikoronitisin varlığının sizin oksidatif durumunuza etkisinin araştırılması planlanmaktadır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- Hamile veya hamilelik şüphesinin olmaması
- Herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmamak
- Sigara veya alkol tüketmemek.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırmanın 50 adet gönüllü hasta ile yapılması planlanmakta olup,

- 1) Perikoronitisli mandibular 3. molar dişleri bulunan 25 hastadan oluşturulması planlanmaktadır.
- 2) Kontrol grubu ise mandibular 3. molar diş etrafında perikoronitis bulunmayan 25 hastadan oluşmaktadır

Herhangi bir sistemik hastalığı olan, hamile veya hamilelik şüphesi olan, 18 yaş altında olan, sigara ve alkol tüketen, herhangi bir sebeple düzenli ilaç kullanan, işi gereği kimyasal maddelere veya radyasyona maruz kalma ihtimalleri olan, daha öncesinde radyoterapi veya kemoterapi görmüş olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir

Bu gruplardaki hastalardan uyarılmamış tükürük örnekleri alınacaktır. Hastalardan tükürük toplanmasından önceki 2 saat boyunca herhangi bir gıda veya sıvı almamaları istenecektir. Daha sonra 5 dakikalık süre boyunca bireylerin başı önde

konumlandırılarak, tükürme hareketi yapmadan sadece dudaklarının önüne gelen tükürüğün bir kaba toplanması sağlanacak. Toplanan tükürük enjektör yardımıyla ependorf tüplere aktarılıp, inceleneceği güne kadar -80°C’ de saklanacaktır.

Toplanan tükürük örneklerinden total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) parametrelerine bakılması planlanmaktadır. Analiz işlemleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D’nda yapılacaktır

Hastalarımızın takip sürelerinde ve sürenin sonunda hekimleri tarafından ölçülen değerleri bilim dünyasına katkıda bulunmak amacıyla değerlendirilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak sizin hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

50

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için tükürük örneği vermeniz yeterli olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Kliniğe başvurulduğu gün, tükürük oksidatif stres seviyelerinin belirlenmesi için tükürük örneği alınacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Herhangi bir risk beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı olan ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Herhangi bir sistemik hastalığınızın, hamilelik veya hamilelik şüphesinin olduğunun öğrenilmesi durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, oluşması halinde, meydana gelen olumsuzluk sorumlu araştırmacı tarafından giderilecektir .Araştırmaya bağlı olarak zararlanma bulunmamaktadır.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, herhangi bir sorunla karşılaştığınız durumda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0342 3609600 veya 05055105474 no.lu telefonlardan Dt. Fatih ÖZDEMİR’e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Gaziantep Üniversitesi’dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz tedavinin gizli olması durumunda, tedavi ve çalışma sürecinin sonunda, analizeler tamamlanınca kendinize ait bilgilere ulaşabileceksiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KİŞİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

7.3. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dt. Fatih ÖZDEMİR

Doğum Tarihi:20.04.1981

E-postası : fatihdt46@gmail.com

Telefon No: 05055105474

Öğrenim Durumu:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Y. Lisans	Dişhekimliği Fakültesi	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2006
Doktora Başlangıç	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2013-2018

Yabancı dil : İngilizce