

Periodontal Hastalık ve Lipoksinler

Meltem Karşiyaka HENDEK* , Ebru Olgun ERDEMİR*

* Kırıkkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Özet

Enflamatuvar cevap başladığında, kademeli devam eden bir dizi olay meydana gelir. Bu dizi olaylar sırasında, vücut, hücrelerin pro-enflamatuvar etkileri ve ürünleriyle istilacıları elimine etmeye çalışır. Enflamasyonun rezolüsyonu son derece koordineli ve aktif bir süreçtir. Enflamasyonun rezolüsyon süreci, pro-enflamatuvar mekanizmalara benzer olarak, enflamatuvar hücrelerinin temizlenmesine ve kapatılmasına neden olan dur sinyalleri üretmek için hücreleri ve hücreler tarafından oluşturulmuş haberci molekülleri kullanır.

Endojen lipit-kökenli mediyatörler konak cevabını düzenlerler ve enflamasyonun rezolüsyonunu koordine ederler. Lipoksinler (LX) ve 15 epimerleri, aspirin-indüklü lipoksinler (ATL), araşidonik asitlerin ardışık lipoksijenaz (LO) metabolizmalarından köken alan eikosanoidlerdir. Lipoksin biyosentezinin ana rotası, 15- ve 5-LO ile 12- ve 5-LO arasındaki kooperasyonu içerir. Lipoksin ve ATL'nin anti-enflamatuvar, prorezolüsyon biyoetkilerini gösteren kanıtlar yıllardır pekiştirilmektedir. Lipoksin A4, ATL ve analoglarının, artrit, gastrointestinal, böbrek, respiratuar, vasküler enflamatuvar hastalıklar, göz hasarları, periodontitis, seçici enfeksiyöz hastalıkları içeren hastalıkların hayvan modellerinde ve hastalıkların in vitro modellerindeki anlamlı etkileri, insan hastalıklarının tedavisinde olası kullanımlarını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalık, lipoksin, aspirin-indüklü lipoksin, araşidonik asit, rezolüsyon

Periodontal Disease and Lipoxins

Abstract

Once the inflammatory response is initiated, a continuous cascade of events takes place. During this series of events, the body attempts to eliminate invaders through proinflammatory actions of cells and their products. The resolution of inflammation is a highly coordinated and active process. The process of resolution of inflammation, similar to proinflammatory mechanisms, utilizes cells and various messenger molecules generated by cells to provide stop signals that lead to shut-down and clearance of inflammatory cells.

Endogenous lipid-derived mediators have been demonstrated to moderate the host response and coordinate the resolution of inflammation. Lipoxins (LX) and their 15 epimers, aspirin-triggered lipoxins (ATL), are eicosanoids derived from sequential lipoxygenase (LO) metabolism of arachidonic acid. The main routes of lipoxin biosynthesis involve cooperation between 15- and 5-LO, and between 12- and 5-LO. Evidence that lipoxin and ATL exert potent anti-inflammatory, proresolution bioactions has been consolidated over the years. The significant impact of lipoxin A4, ATL and their stable analogs in a large variety of animal models of disease, including arthritis; gastrointestinal, renal, respiratory and vascular inflammatory disorders; eye damage; periodontitis and selected infectious diseases and in vitro models of disease is suggestive of the potential use of these compounds in human therapy.

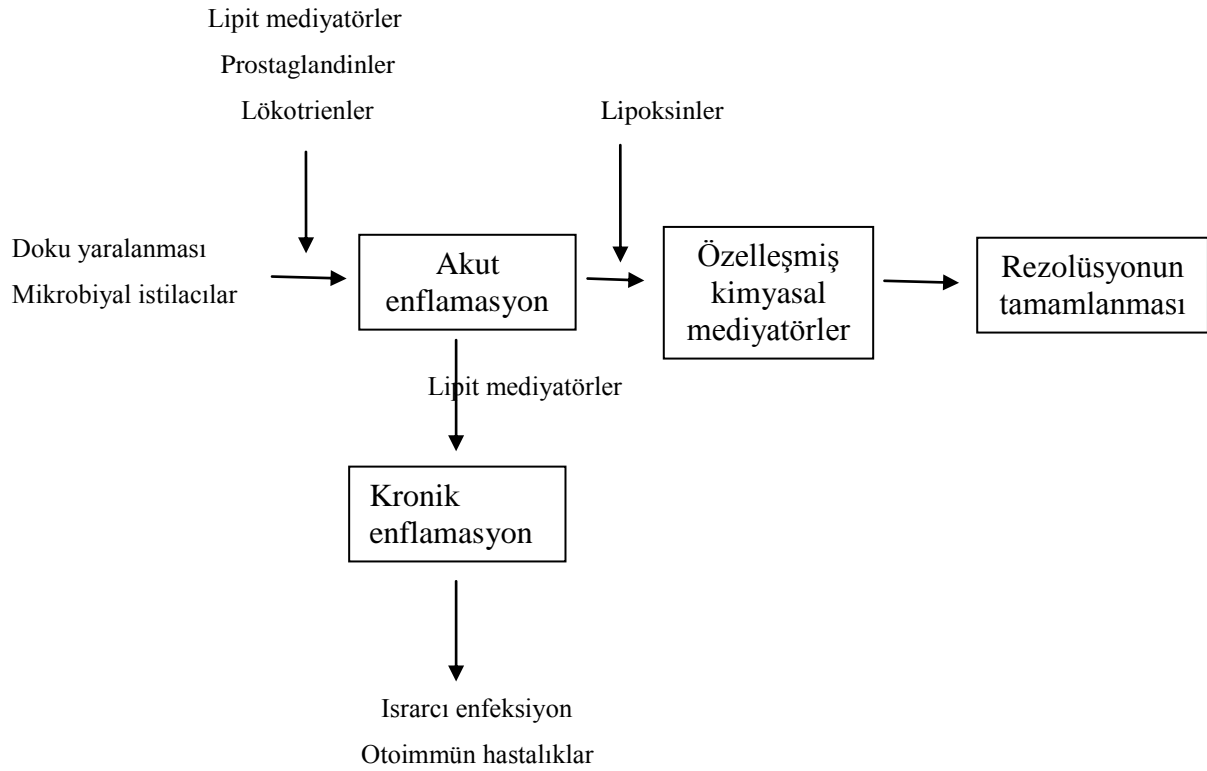
Key Words: Periodontal disease, lipoxin, aspirin-triggered lipoxin, arachidonic acid, resolution

Rezolüsyon

Enflamatuvar cevap başladığında, kademeli devam eden bir dizi olay meydana gelir. Bu dizi olaylar sırasında, vücut, hücrelerin proenflamatuvar etkileri ve ürünleriyle istilacıları elimine etmeye çalışır. Enflamasyonun rezolüsyonu son derece koordineli ve aktif bir süreçtir. Enflamasyonun rezolüsyon süreci, pro-enflamatuvar mekanizmalara benzer olarak, enflamatuvar hücrelerinin temizlenmesine ve kapatılmasına neden olan dur sinyalleri üretmek için hücreleri ve hücreler tarafından oluşturulmuş haberci molekülleri kullanır.¹ Enflamasyon, konağa özgü hem pro-enflamatuvar hem de çözücü mekanizmaları içerdiğinden dolayı vücut, enflamasyonu aktif bir şekilde kontrol etmek için gerekli kapasiteye sahiptir.²

Çözücü mediyatörler, dokularda kolaylıkla üretilebilir. Bu faktörler, lökositlerin enflame alana göçünü kısıtlar, vazodilasyon, damar geçirgenliği gibi enflamasyon belirtilerini tersine çevirir ve işi

bitmiş lökositlerin, eksudaların ve fibrinlerin temizliğini koordine eder³. Bu enflamasyon-çözücü süreci doku yaralanmasını önlediği gibi akut enflamasyonun kronik enflamasyona geçişini de engeller. Eğer konağın yaralanmayı elimine etme yeteneğinde bir aksaklık var ise akut enflamasyon kronik bir fazla devam eder ve farklı derecelerde doku yaralanması ile sonuçlanır⁴. Eğer doku hasarı fazla ise de iyileşme süreci tamir (skar) olacaktır. Tamir söz konusu olduğunda, fibrin, enflamasyonun akut fazından sonra etkili ve hızlı bir şekilde temizlenmez ve granülasyon dokusu oluşur. Tamirin bir sonraki fazı fibroblastlarla başlatılan kollajen çökeltmesini, vasküler dokuların görülmemesini ve bu alanların avasküler ve fibrotik skar dokularıyla yer değiştirmesini kapsar. Böylece, enflamasyonun rezolüsyonunda, akut rezolüsyon rejenerasyona neden olurken; kronik rezolüsyon da tamirle sonuçlanır⁵ (Şekil.1).



Şekil 1. Akut enflamasyonun farklı sonuçları

Enflamasyonun rezolüsyonu, hemoastaza geri dönüşle sonuçlanan aktif bir süreçtir ve bir grup endojen sınıfını içeren spesifik moleküllerle gerçekleşir (çözücü lipid mediyatörleri, lipoksinler, rezolvinler, protektinler)⁶. Bu moleküller, akut enflamasyonun rezolüsyon fazında aktif olarak sentez edilir. Anti-enflamatuvar özellik taşırlar ve nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederler. Aynı zamanda bu moleküller, kemoatraktant olarak da rol oynarlar ancak enflamasyona neden olmazlar. Örneğin; lipoksinler enflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmadan monositlerce infiltrasyonu uyarırlar⁷.

Akut enflamasyonun rezolüsyon fazı

Bakteri, virüs ya da yaralanmayla enflamatuvar olay başladığında, konak cevabının amacı, hemostaza hızlıca geri dönmektir. Nötrofiller lezyonda kaldığında hemostaza tamamen dönüş oluşmaz. Fakat rezolüsyon, lökositlerce doku infiltrasyonunu, hücrel debrisin fagositozisini ve istilaya uğramış organizmaların eliminasyonunu takip eden ideal bir sonuçtur. Eğer süreç yavaşsa ya da hücrel matriksin yıkımı varsa, skar ve fibrozis oluşur, iyileşme tam olmaz ve kronik enflamasyon oluşur⁸. Bu yüzden, periodontitis gibi durumlarda nötrofillerin akibetinin kontrolü, akut gingivitisin kronik periodontitise dönüşünü etkileyebilir. Periodontitiste skar ve fibrozis hemostaza dönüşü engeller⁹.

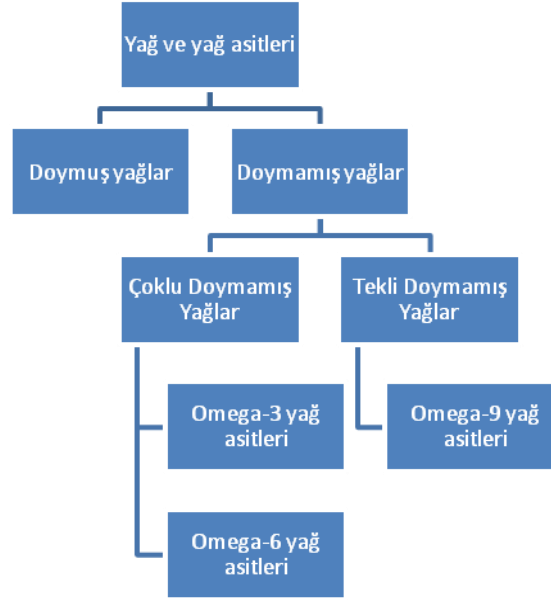
Kısacası, başarılı bir akut enflamatuvar yanıt, enfeksiyöz ajanın ortadan kaldırılması, eksudanın uzaklaştırılması (rezolüsyon) ve onarım ile sonuçlanır. Bu süreçte makrofajlar aracılık ederler ve enflamasyonun aşamalarının her birinde olduğu gibi rezolüsyon aşamasında da, etkenin ortadan kaldırılmasını takiben enflamasyon pasif değil, aktif olarak düzenlenen bir program ile sona erdirilir. Bu olay, araşidonik asit (AA) (omega 6 türevi yağ asidi) kökenli prostaglandinler ve lökotrienlerden oluşan pro-enflamatuvar lipid mediyatörlerin sentezinin anti- enflamatuvar etkili lipoksin sentezine kayması sayesinde gerçekleşir. Lipoksin, nötrofil birikmesini inhibe ederken, monosit birikmesini aktive ederek ölü hücrelerin ve artıklarının ortandan uzaklaştırılmasını ve dokunun yeniden yapılanmasını başlatır. Ayrıca omega-3 türevi yağ asidinden sentezlenen rezolvin ve protektin adındaki lipid mediyatörler de rezolüsyonda önemli rol oynayan diğer maddelerdir¹⁰.

Anti enflamatuvar ajanlar, prostaglandin E2 ve lökotrien B4 gibi hem ekzojen hem de endojen pro-enflamatuvar mediyatörleri bloke ya da inhibe eder. Siklooksijenaz inhibitörleri, prostaglandin E2 sentezini ve enflamasyonun önemli belirtilerini engeller ve anti-enflamatuvar mediyatör olarak etkilidir ancak, bu ilaçlar lezyonun çözülme zamanını uzatır ve böylece doku enflamasyonu uzar¹¹.

LİPİT MEDİYATÖRLERİ**Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri**

Yağ asitleri, hidrokarbon zincirli monokarboksilik organik asitlerdir. 2 veya 2'nin katları olan sayılarda C atomu içerirler. En çok

rastlanan yağ asitleri 16-18 C'ludur. Yapılarında çift bağ içeren yağ asitlerine DOYMAMIŞ yağ asitleri denir. Tüm C atomları H iyonu taşıyan yağ asitlerine DOYMUŞ yağ asitleri denir. Her yağ asidinin sonunda bir adet COOH vardır.¹² (Şekil.2)



Şekil 2. Yağ ve yağ asitleri

Belirli yağ asitlerinin vücut için esansiyel olduğu fikri, ilk olarak 1929 yılında ortaya atılmıştır¹². Yağsız diyetle beslenen fareler üzerinde yapılan araştırmada; büyümenin gecikmesi, böbrek fonksiyon bozuklukları, cilt sorunları, üreme fonksiyon bozuklukları gibi rahatsızlıklar bulunmuştur. Ancak söz konusu araştırma, sorunun yağ asidi eksikliğinden değil, linoleik asit (major omega-6 yağ asidi) adlı yağ asidi eksikliğinden kaynaklandığını göstermiştir. Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken bu yağ asidi çeşidi o yıllarda esansiyel yağ asidi olarak adlandırılmıştır. Esansiyel yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. Araştırmalar devam ettikçe, α - linolenik asidin (major omega-3 yağ asididir) de vücut için esansiyel olduğu saptanmış ve yapılan birçok araştırma, omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitlerinin dengede alınmasının sayısız faydalar getirdiğini göstermektedir^{11,13-15}.

Araşidonik asitler

Araşidonik asit (5,8,11,14-cis-eicosatetraenoic) (AA), dört çift bağ içeren w-6 dizisinden olan eikosanoik asittir. İlk başlangıçta yer fıstığı yağından izole edilen araşidonik asit, hayvanlarda fosfolipit metabolizmasının önemli bir komponentlerinden biri olarak tanımlanır. Araşidonik asit memelilerde doymamış enzim sistemi aktivasyonu ile linoleik asitten meydana gelir.^{16,17} Araşidonik asit membranda bulunur ve

fosfolipidlerin % 5-15'inden sorumludur. Birçok eikozanoidin biyosentezi araşidonik asitle başlar. Fosfolipaz A2 veya Fosfolipaz C gibi spesifik enzimlerin etkinleşmesi ile hormonal veya diğer uyarılara yanıt olarak membran fosfolipidlerinden araşidonatı serbestleşir ve prostanooid ve lökotrienler gibi önemli eikozanoidler oluşur¹⁸. Prostanoidler, prostaglandin (PG) ve tromboksanlar (TX) olarak gruplandırılırlar. Bu moleküller siklooksijenaz yolundan sentezlenen (COX) eikozanoidlerdir. TX'ler ilk olarak trombositlerde keşfedilirken, PG'ler seminal sıvılarda bulunmuştur^{19,20}. Sonraki çalışmalar, memeli orijinli tüm dokuların bu önemli molekülleri taşıdığını ve bunların konak savunmasında major rollerinin olduğunu göstermiştir²¹⁻²⁵. COX'ların iki izoenzimi bulunmaktadır. COX-1 ve COX-2 %64 özdeş ve benzer enzimatik aktiviteleri paylaşmaktadırlar²⁶. İki enzim arasındaki en önemli fark fonksiyonel özelliklerinde yatmaktadır. Bu fark, COX-1'in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX-1 damar endoteli, mide mukozası, böbrek, kalp ve trombositlerde bulunmaktadır. COX-2 enflamatuvar uyarılarla aktive olur. Bu form makrofajlar ve diğer enflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri (mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce stümüle edilir) ile indüklenerek etkinliği artırılır. Bu

nedenle COX-2, enflamatuvar siklooksijenaz olarak da adlandırılır^{27,28}.

İkinci bir eikozanoid türevi ise lökotrienlerdir (LT). İsmi ilk olarak lökositlerde bulunmasından alır. Prostanoidlere zıt olarak, lökotrienler lipoksijenaz yoluyla (LO) sentezlenir²⁹. Bu enzimin, 5-,12- ve 15-lipoksijenaz olmak üzere alt grupları vardır. Bu gruplar araşidonik asitten hidroperoksiikozatetraenoik asid (HPETE) sentezlerler. 5-LO, 12-LO ve 15-LO sırasıyla nötrofillerde, trombositlerde ve endotelial/epitelial hücrelerde bulunmaktadır ve bunların ürünleri sırasıyla 5-HPETE, 12-HPETE, 15-HPETE olarak isimlendirilirler³⁰⁻³². Lipoksijenazların prekürsör yağ asitlerinden birinci aşamada oluşturdukları HPETE'lerden hidroksi türevi ara ürünler (HETE'ler) ve onlardan da lökotrienler meydana gelir.

LİPOKSİNLER

Endojen lipit-kökenli mediyatörler konak cevabını düzenlerler ve enflamasyonun rezolüsyonunu koordine ederler³³. Son zamanlarda yeni çıkan lipit mediyatörleri anti-enflamatuvar moleküller olarak gösterilmiştir. Enflamasyon-çözücü özellikli en önemli lipit mediyatörlerinden biri lipoksinlerdir. Lipoksinler (LX), trihidroksitetraen grubunu içerir ve trombosit-lökosit transsellüler biyosentez yoluyla oluşan eikozanoid ailesinin bir üyesidir^{34,35}. LX'ler farklı birçok yolla üretilebilirler. Genelde hücreler arası etkileşim sonucu LX oluşturulurken, tek hücreler de bu komponenti üretebilir³⁶. LX üretimi, enflamasyon, aterosklerozis ve trombozis ile aktive olan çok hızlı bir süreçtir³⁷. Hücre-hücre etkileşimi, LX üretimine neden olduğu gibi lökotrien, prostaglandin gibi mediyatörlerin de salınmasına neden olan transsellüler biyosentetik rotayı da indükler; bu yüzden LX üretimi enflamatuvar cevabın önemli bir aşamasıdır³⁸.

15-lipoksijenaz ile başlatılan yol

Lipoksin biyosentezi ilk defa 1984 yılında gösterilmiştir³⁹. Bu çalışmada araşidonik asitin 15C pozisyonunda moleküler oksijen ilavesinin lipoksin üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda lipoksin üretimi için 15-lipoksijenaz (15-LO) etkisinin gerekli olduğu da belirtilmiştir. C15 pozisyonunda oksijen katıldığında, araşidonik asit, lökositlerde 5-LO için substrat olan 15-HPETE'ye çevrilir. Bu molekül hidrolaz ile hızlıca ya LXA4 ya da LXB4 hidrolaz ile LXB4'e dönüşür. LXA4 ve LXB4 vazoaktif moleküllerdir ve lökosit fonksiyonlarını düzenlerler⁴⁰⁻⁴². 15-LO ile başlayan LX sentezi sırasında 5-LO aktivasyonu LT sentezini bloke eder. Böylece bu olay dizisi, LT ve LX sentezi arasında ters bir ilişki olduğunu gösterir. Nötrofiller LX ürettiğinde, LT formasyonu çarpıcı biçimde azalır. Lipoksin üretiminde nötrofiller

önemli bir role sahiptir⁴³. Bu mekanizma 15-HETE'nin esterleşmesiyle başlar. Hücreler hızlıca 15-HETE'yi inositol-içeren lipitlere çevirirler. Çeşitli agonistlerce uyarıldığında nötrofiller daha sonra lipoksine transforme olacak 15-HETE'leri serbestleştirir. Bu yol, lipoksin sentezinin prekürsörlerinin enflamatuvar hücrelerin membranlarında depolandığını ve daha sonra uyarılarla aktive olmuş fosfolipaz A2'lerce salındığını destekler⁴⁴.

5-lipoksijenaz ile başlatılan yol

Lipoksin biyosentezi için ikinci yol, kan damarlarında nötrofiller ile trombositlerin birbirleriyle etkileşimi sonucu olur. Bu modelde, hücre-hücre etkileşimi, araşidonik asite oksijen molekülün katılması için nötrofillerde 5-LO ile trombositler de 12-LO'yu kapsar^{45,46}. Dinlenme durumunda, stimule olmamış nötrofiller önemli ölçüde lipoksin meydana getirmezler ve 5-LO ile LTA4 üreten nötrofillerin çoğunluğu ekstrasellüler çevreye salınır⁴⁶. Trombositler nötrofillere bağlandığında, 12-LO tarafından LTA4'e çevirirler³⁵. Sonuç olarak, trombosit 12-LO, C13 pozisyonunda hidrojeni azaltır LTA4'ün C15 pozisyonunda oksijen ekler ve LTA4'ü ya C14 pozisyonunda LXB4'e ya da C6 pozisyonunda LXA4'e dönüştürür⁴⁷⁻⁴⁹. Hem LXB4 hem de LXA4 üretimi 12-LO ile başlatılır. Bu yüzden, 12-LO trombositlerde lipoksin sentez olarak fonksiyon görür^{35,50}.

Transsellüler lipoksin sentezi hücre adezyonu gerektirir. Bu yüzden, hücre adezyon özellikleri lipoksin metabolizmasında önemli rol oynar. P-selektin eksik olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada spesifik antikolarca hücreler arası adezyon bloke edildiğinde, transsellüler lipoksin biyosentezinin de bloke edildiği gösterilmiştir⁵¹. Trombosit-nötrofil aderensi (bağlılık) ve transsellüler biyosentezi, proenflamatuvar cevabı baskılayan lipit mediyatörlerinin formasyonunu başlatarak nötrofil içgöçünü düzenleyen önemli enflamatuvar olaylardır. Bu yüzden, trombosit-nötrofil etkileşimi sırasında lipoksin üretiminde trombositlerin rolü, nötrofillerin damar dışına çıkmasının düzenlenmesinde önemli faktör olmaktadır⁵⁰. Trombosit-lökosit etkileşimi, LTA4'ün transsellüler dönüşümü ile lipoksin formasyonunu artırmaktadır. Trombosit, COX-1 non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlarla inhibe edildiği zaman lipoksin üretimi için major bir yol göstermektedir^{52,53}.

Lipoksin üretimi için ek yollar

Özellikle trakeal epitelial hücreler olmak üzere epitelial hücrelerde 15-LO ile çevrilen nötrofil salınımlı LTA4, LTA4-bağımlı mekanizmalarca lipoksin meydana getirebilir^{54,55}. Bu yolda, 15-LO için substrat, LTA4, önemli bir rol oynar^{35,54}. Diğer bir biyosentetik yol, lipoksinlere dönüşüm için

substrat olan 5,6-dihidroksieikosanoidleri kapsar. Bu reaksiyonlar, hücre-hücre adezyon etkileşimiyle 15-LO ve 12-LO ile 5,6-dihidroksieikosanoid substratlarının lipoksinlere dönüşümünü kapsar^{56,57}. Lipoksin üretimi tek hücrelerce de başlayabilir. Bu modelde, astım gibi enflamatuvar hastalıklarda nötrofiller araşidonik asitin endojen kaynaklarından tamamıyla lipoksin meydana getirebilirler^{58,59}.

Aspirinin neden olduğu lipoksinler

Aspirin, lipoksinlerin üretiminde önemli rollere sahiptirler⁴⁴. Transselüler biyosentez şemada, aspirin varlığında COX2 katalitik aktivitesini, prostaglandin yerine 15R-HETE üreterek değiştirir. Böylece, aspirin, prostaglandin sentezini inhibe eder⁶⁰. COX2 aspirinle asetile edildiğinde, aktive olur ve araşidonik asit, lökositlerce 15-epi-lipoksin oluşturmak için salınan 15R-HETE'ye dönüştürülür. Aktive olmuş ve bağlı lökositler 5-LO'ya sahiptir. 15R-HETE'yi 5(S)-epoksitetraene dönüştürür ve R konfigürasyonunda C15 pozisyonunda alkol taşır. Bu C15de R konfigürasyonu taşıyan hem 15-epi-LXA4 hem de 15-epi-LXB4 formasyonuna neden olur. 15-epi-LXA4 nötrofil adezyonunu inhibe etmesi açısından doğal LXA4den daha etkilidir ve 15-epi-LXB4 hücre proliferasyonunu inhibe eder^{44,61}. COX2 enflamatuvar reaksiyonlarda artar ve aspirin alımıyla normale döner^{60,62}. Aspirin-indüklü lipoksin (ATL) potansiyel endojen anti-enflamatuvar mediatör olarak görev yapar. Aspirinin eikosanoid biyosentezinin inhibitörleri olarak görev yapmasının yanında, enflamasyon alanlarında COX-2 asetilasyonu, 15-epimerik lipoksin gibi komponentlerin de biyosentezini tetikler⁶³.

Lipoksinler ve hastalıklar

Lipoksinler, insan organlarında üretilir ve romatoid artrit, glomerulonefrit, pnömani, nazal polip, sarkoidozis, astım, kronik myeloid lösemi gibi çeşitli enflamatuvar olaylarla ilişkilidirler.⁶⁴ Klinik enflamasyonda lipoksinlerin ilk tanımı bronşiyal lavajda olmuştur⁶⁵. Daha sonra, LXA4 ve LXB4 nasal polipeptid formlanmış ve LXA4 aspirin-duyarlı astımdan olan nasal lavajda ve deneysel nefritte meydana gelmiştir^{54,66}. Lipoksinlerin astım için faydalı biyobelirteçler olduğu ve artrit hastalarda uzun dönem klinik gelişme gösterdiği belirtilmiştir⁶⁷. Aterosklerotik plağın ruptüre olması intrakoronar arterde hızlı bir şekilde LXA4 üretimine neden olmaktadır⁶⁸. Lipoksinler normal insan kemik iliğinden de üretilmektedir; kronik myelositik lösemi sırasında ise trombositler 12-LO kaybeder. Onlar bunu lipoksin üretmek için yapar ve bu bulgular, kronik myelositik lösemide oluşan blast crisis ile ilişkilidir⁶⁹. 15-epi LXA4'ün hayvan deneysel modelleri ya da hasta -kökenli materyallerde bulunup bulunmadığını

belirleyebilmek için fare peritonit modelleri oluşturulmuştur⁷⁰. Bu modelde COX-2 protein seviyesinin lipopolisakkarit (LPS) aspirinin intraperitoneal enjeksiyonuyla arttığı belirlenmiştir. Sonuçlar, LPS ile tedavi edilen hayvanlarda düşük seviyede 15-epi-LXA4 üretiminin olduğunu göstermiştir; ayrıca aspirinin varlığı ya da yokluğu önemli bir fark yaratmamıştır. Bu çalışma, tek başına LPS 'nin nötrofil infiltrasyonunu için yeterli olmadığını göstermiştir. Aynı zamanda, murin peritonitlerinde aspirin alımının endojen substratlardan farkedilebilir düzeyde 15-epi-LXA4 üretimini sağlamaktadır.

İnsanlarda ATL ve LXA4 formasyonu aspirin-tolerans ve aspirin-intolerans astımlarda çalışılmıştır. Aspirin toleranslı bireylerde hem LXA4 hem de ATL üretilirken, aspirin-intoleranslı hastalarda ATL ve lipoksin üretiminin azaldığı gösterilmiştir⁷¹. Ayrıca, kronik karaciğer hastalıklı ve kronik miyelöjenöz lösemili hastalarda lipoksin üretiminde bir azalma ve değişme olduğu da belirtilmiştir^{72,73}. Bu hastalıklara zıt olarak da aterosklerotik plak rupturu ve nasal poliplerde LXA4 üretiminin arttığı gösterilmiştir^{54,68}.

Periodontal hastalıklarda lipoksinler

Nötrofiller immünolojik savunmanın önemli bir bileşenini oluşturan fagositik hücrelerdir. Bu hücreler vasküler yaralanmaya neden olmakta ve dammar geçirgenliğinin artmasına, ödeme neden olmakta ve salınan kemoatraktantlarla net bir şekilde proenflamatuvar etki göstermektedirler. Periodontal hastalıkların patogeneğinde COX2 ve lipit mediyatörleri ile ilgili çalışmalar günümüzde halen sürmektedir ve bu gözlemlerden elde edilen verilere göre lipit mediyatörleri araştırmak için periodontitis önemli bir enflamatuvar model olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma hipotezleri, COX2'nin periodontal hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde çoklu rollere sahip olduğu yönündedir⁷⁴. Lokalize agresif periodontitisli bireylerin dişeti oluğu sıvısından alınan örneklerde PGE2, 5-LO-kökenli ürünler, LTB4 ve LXA4 bulunmuştur. Monosit ve makrofajların da periodontal hastalıklarda PGE2 üretimi için ana kaynak olduğu gösterilirken, nötrofillerin de araşidonik asit metabolitleri için kaynak olduğu belirtilmiştir⁷⁵. Aynı çalışmada LAP'lı bireylerden alınan periferik kan örneklerinden elde edilen nötrofillerin (sağlıklı gönüllüler değil) LXA4 ürettiği ve bu immunomodulator molekülün periodontal hastalıklarda önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir⁷⁴.

Porphyromonas gingivalise karşı nötrofil cevabında lipit mediatörlerinin rolü bir hayvan modelinde gösterilmiştir. P.gingivalis murin dorsal hava kesesine katıldığında, lökosit infiltrasyonu başlamıştır. Hücresel eksudada artmış PGE2 ve lökosit infiltratında artmış COX-2 ekspresyonu

nötrofil toplanmasıyla eşlik etmektedir. Ek olarak, P.gingivalise maruz kalmış insan nötrofillerinin COX2 mRNA ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Lipoksinlerin stabil analoglarının ve aspirinin tetiklediği lipoksinlerin alınımının dorsal kese kavitesine nötrofil göçünü bloke etmekte ve PGE2 seviyesinin azalmasına neden olmaktadır. Bu sonuçlar, periodontal hastalıklarda nötrofillerin PGE2 için önemli bir kaynak olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda lipoksinin nötrofil içgöçünü ve nötrofil başlangıçlı doku yaralanmasını kısıtlayarak periodontitis için koruyucu bir rolünün olduğunu da vurgulamıştır⁷⁴. Lipoksin üretimi ve PGE2 ve LTB4 ile ilişkisi periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli belirteçler olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda LAP⁷⁵lı bireylerden elde edilen aktive nötrofillerin lipoksin ürettiği, sağlıklı nötrofillerin ise üretmediği gösterilmiştir. Akut periodontitisin tavşan modelinde 15-epi-16-(parafuro)-phenoxy-lipoksin A4 ün belirgin düzeyde lökosit infiltrasyonunu, kemik kaybını ve enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir¹.

Potensiyel (olası) ilaç olarak lipoksinler

İlk tanımlanmalarından bu yana, lipoksinler ve aspirinin neden olduğu lipoksinler, biyolojik olaylar dizisinde anti-enflamatuvar ve prorezolüsyon profilleriyle tutarlılık göstermektedirler⁷⁶. Özellikle, kemotaksisi, polimorfonükleer lökositlerin transendotelyal ve transeptelyal migrasyonlarını ve eozinofillerin kemotaksisini inhibe ederler^{77,78, 79}. Ayrıca, lipoksin A4 ve ATL, lökositlerde peroksinitrit formasyonunu ve NF-KB aktivasyonunu, PMN azurofilik degranülasyonu ve IL-6, IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını, TNF-alfa indüklü superoksit anyon üretimini ve PMNL'lerce IL-1beta salınımını kısıtlar, sınırlar⁸⁰⁻⁸³. Aynı zamanda farelerde TGF-beta salınımını uyardığı gösterilmiştir⁸⁴. Ayrıca antianjiyogenik ve antifibrotik aktiviteleri de rapor edilmiştir⁸⁵⁻⁸⁷.

Kısa yarı-ömürleri olduğu için doğal lipoksinler ile *in vivo* çalışmalar kısıtlı kalmıştır. Lipoksin ve ATL metabolik inaktivasyonu olduğu için son zamanlarda birkaç stable analog sentez edilmiştir. Fare kulaklarına topikal olarak uygulandığı bir çalışmada lipoksin-stable analogların hem nötrofil infiltrasyonunu hem de damar geçirgenliğini inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁸. Ek olarak, enzimatik inaktivasyona direnen LXB4 analoglarının etkisi *in vitro* olarak test edilmiştir. Bu enflamatuvar modellerde test edilen lipoksin-stable analogların, topikal olarak uygulanan doğal LXA4'ten daha fazla nötrofil infiltrasyonu ve damar geçirgenliğini inhibe ettiği gösterilmiştir⁸⁹.

SONUÇ

Sonuç olarak, endojen lipit mediyatörleri enflamasyonun kontrolünde, rezolüsyonunda

anahtar rol oynamaktadırlar. Lipoksinler ve aspirin-indüklü lipoksinler, olası anti-enflamatuvar olarak gösterilmekte ve pro-rezolüsyon biyoetkileri yıllardır pekiştirilmektedir. Bu eikosanoidlerin etkileri çok çeşitli hayvan çalışmalarında ve hastalıkların *in-vitro* modellerinde belirtilerek, insan tedavileri için yol gösterici olmaya devam etmektedir.

Referanslar

1. Serhan CN, Jain A, Marleau S et al. Reduced inflammation and tissue damage in transgenic rabbits overexpressing 15-lipoxygenase and endogenous anti-inflammatory lipid mediators. *J Immunol* 2003; 171: 6856-6865.
2. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82-90.
3. Perretti M, Chiang N, La M et al. Endogenous lipid- and peptide-derived anti-inflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A4 receptor. *Nat Med* 2002; 8: 1296-1302.
4. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M et al. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 401-416.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
6. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 101-137.
7. Preshaw PM, Taylor JJ. Periodontal Pathogenesis. In: Carranza's Clinical Periodontology. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Elsevier Saunders, 11th ed., 2005.
8. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Cellulopathology I. Cell injury and cell death. Saunders, Philadelphia, 1999, 1-29.
9. Van Dyke TE. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 45: 158-166.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N et al. Robbins Basic Pathology. 8th ed, Philadelphia, Saunders, 2007.
11. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 487-489.
12. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929; 82: 345.
13. Lands WEM. Diets could prevent many diseases. *Lipids* 2003; 38: 317-321.
14. Bazan NG. Supply of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, editors. Nutrition and The Brain. New York, Raven Press, 199, 1-22.

15. Salem N Jr, Litman B, Kim HY et al. Mechanism of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001; 36: 945-959.
16. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001; 17 (7-8): 669-673.
17. Benito P. The effect of conjugated linoleic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 2001; 36 (3): 221-227.
18. Murakami M. Regulatory functions of phospholipase A2. *Crit. Rev Immunol* 1997; 17 (3-4): 225-283.
19. Hamberg M., Samuelsson B. Prostaglandins in human seminal plasma. Prostaglandins and related factors 46. *J Biol Chem* 1966; 241 (2): 257-263.
20. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72 (8): 2994-2998.
21. Yoshikai Y. Roles of prostaglandins and leukotrienes in acute inflammation caused by bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14 (3): 257-263.
22. Samuelsson B. An elucidation of the arachidonic acid cascade, Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes. *Drugs* 33 1987; (Suppl. 1): 2-9.
23. Higgs GA. Polymorphonuclear leukocytes produce thromboxane A2-like activity during phagocytosis. *Prostaglandins* 1976; 12 (5):749-757.
24. Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds, *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58 (6): 691-712.
25. Vane JR. Prostaglandins as mediators of inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1976; 2: 791-801.
26. Banion MKO', Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89 (11): 4888-4892.
27. Banion M.K.O'. Cyclooxygenase-2:molecular biology, pharmacology, and neurobiology, *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13 (1): 45-82.
28. Banion MKO', Olschowka JA. Localization and distribution of cyclooxygenase-2 in brain tissue by immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 1999; 120: 55-66.
29. Samuelsson B, The leukotrienes: an introduction. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1982; 9: 1-17.
30. Serhan CN, Drazen JM. Antiinflammatory potential of lipoxygenase-derived eicosanoids: a molecular switch at 5 and 15 positions?. *J Clin Invest* 1997; 99 (6): 1147-1148.
31. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294 (5548): 1871-1875.
32. Bandeira-Melo-C, Bozza PT, Weller PF. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (3): 393-400.
33. Diamond P, McGinty A, Sugrue D et al. Regulation of leukocyte trafficking by lipoxins. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 293-297.
34. Samuelsson B. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237 (4819): 1171-1176.
35. Serhan CN, Sheppard KA. Lipoxin formation during human neutrophil-platelet interactions. Evidence for the transformation of leukotriene A4 by platelet 12-lipoxygenase in vitro. *J Clin Invest* 1990; 85 (3): 772-780.
36. Serhan CN, Fiore S, Levy BD. Cell-cell interactions in lipoxin generation and characterization of lipoxin A4 receptors. *Ann NY Acad Sci* 1994; 744: 166-180.
37. Levy BD. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2 (7): 612-619.
38. Brady HR, Serhan CN. Lipoxins: putative braking signals in host defense, inflammation and hypersensitivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5 (1): 20-27.
39. Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81 (17): 5335-5339.
40. Badr KF. Lipoxin A4 antagonizes cellular and in vivo actions of leukotriene D4 in rat glomerular mesangial cells:evidence of competition at a common receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86 (9): 3438-3442.
41. Lee TH. Inhibition of leukotriene B4-induced neutrophil migration by lipoxin A4: structure-function relationships. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180 (3): 1416-1421.
42. Serhan CN, Romano M. Lipoxin biosynthesis and actions: role of the human platelet LX-synthase. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12 (2-3): 293-306.
43. Brezinski ME, Serhan CN. Selective incorporation of (15S)- hydroxyeicosatetraenoic acid in phosphatidylinositol of human neutrophils: agonist-induced deacylation and transformation of stored hydroxyeicosanoids. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87 (16) : 6248-6252.
44. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92 (21): 9475-9479.
45. Edenius C, Haeggstrom J, Lindgren JA. Transcellular conversion of endogenous arachidonic acid to lipoxins in mixed human platelet-granulocyte suspensions. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 801-807.
46. Fiore S, Serhan CN. Formation of lipoxins and leukotrienes during receptor mediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *J Exp Med* 1990; 72: 1451-1457.
47. Romano M, Serhan CN. Lipoxin generation by permeabilized human platelets *Biochemistry* 1992; 31: 8269-8277.
48. Sheppard KA, Greenberg SM, Funk CD et al. Lipoxin generation by human megakaryocyte-induced 12-lipoxygenase. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1133: 223-234.
49. Romano M, Chen XS, Takahashi Y et al. Lipoxin synthase activity of human platelet 12-lipoxygenase. *Biochem J* 1993; 296(Pt 1): 127-133.

50. Lehr HA, Olofsson AM, Carew TE et al. P-selectin mediates the interaction of circulating leukocytes with platelets and microvascular endothelium in response to oxidized lipoprotein in vivo. *Lab Invest* 1994; 71: 380-386.
51. Mayadas TN, Mendrick DL, Brady HR et al. Acute passive anti-glomerular basement membrane nephritis in P-selectin-deficient mice. *Kidney Int* 1996; 49: 1342-1349.
52. Fiore S, Serhan CN. Phospholipid bilayers enhance the stability of leukotriene A4 and epoxytetraenes: stabilization of eicosanoids by liposomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159:477-481.
53. Krump E, Picard S, Mancini I et al. Suppression of leukotriene B4 biosynthesis by endogenous adenosine in ligand-activated human neutrophils. *J Exp Med* 1997; 186: 1401-1406.
54. Edenius C, Kumlin M, Bjork et al. Lipoxin formation in human nasal polyps and bronchial tissue. *FEBS Lett* 1990; 272: 25-28.
55. Garrick R, Wong PY. Enzymatic formation and regulatory function of lipoxins and leukotriene B4 in rat kidney mesangial cells. *Adv Exp Med Biol* 1991; 314: 361-369.
56. Edenius C, Stenke L, Lindgren A. On the mechanism of transcellular lipoxin formation in human platelets and granulocytes. *Eur J Biochem* 1991; 199: 401-409.
57. Tornhamre S, Gigou A, Edenius C et al. Conversion of 5,6-dihydroyeicosatetraenoic acids. A novel pathway for lipoxin formation by human platelets. *FEBS Lett* 1992; 304: 78-82.
58. Chavis C, Vachier I, Chanez P et al. 5(S), 15(S)-Dihydroyeicosatetraenoic acid and lipoxin generation in human polymorphonuclear cells dual specificity of lipoxygenase towards endogenous and exogenous precursors. *J Exp Med* 1996; 183: 1633-1643.
59. Thomas E, Leroux JL, Blotman F. Conversion of endogenous arachidonic acid to 5,15-diHETE and lipoxins by polymorphonuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 1995; 44: 121-124.
60. Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1299: 125-140.
61. Serhan CN, Maddox J, Petasis NA et al. Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry* 1995; 34: 14609-14615.
62. Levy GN. Prostaglandin H synthases, nonsteroidal antiinflammatory drugs and colon cancer. *FASEB J* 1997; 11: 234-247.
63. Fierro IM, Kutok JL, Serhan CN. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: aspirin-triggered 15R-lipoxin A(4) and lipoxin A(4). *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 385-392.
64. Kantarcı A and Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 4.
65. Lee TH, Crea AE, Gant V et al. Identification of lipoxin A4 and its relationship to the sulfidopeptide leukotrienes C4, D4 and E4 in the bronchoalveolar lavage fluids obtained from patients with selected pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1453-1458.
66. Papayianni A, Serhan CN, Phillips M et al. Transcellular biosynthesis of lipoxin A4 during adhesion of platelets and neutrophils in experimental immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995; 47: 1295-1302.
67. Chavis C, Vachier I, Godard P et al. Lipoxins and other arachidonate derived mediators in bronchial asthma. *Thorax* 2000; 55(Suppl)2: 38-41.
68. Brezinski DA, Nesto RW, Serhan CN. Angioplasty triggers intracoronary leukotrienes and lipoxin A4. Impact of aspirin therapy. *Circulation* 1992; 86: 56-63.
69. Stenke L, Reizenstein P, Lindgren JA. Leukotrienes and lipoxins-new potential performers in the regulation of human myelopoiesis. *Leukemia Res* 1994; 18: 727-732.
70. Chiang N, Takano T, Clish CB et al. Aspirin triggered 15-epi-lipoxin A4 (ATL) generation by human leukocytes and murine peritonitis exudates: development of a specific 15-epi-LXA4 ELISA. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 779-790.
71. Sanak M, Levy BD, Clish CB et al. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000; 16: 44-49.
72. Stenke L, Edenius C, Samuelsson B et al. Deficient lipoxin synthesis: a novel platelet dysfunction in myeloproliferative disorders with special reference to blastic crisis of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 78: 2989-2995.
73. Claria J, Titos E, Jimenez W et al. Altered biosynthesis of leukotrienes and lipoxins and host defense disorders in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1998; 115: 147-156.
74. Pouliot M, Clish CB, Petasis NA et al. Lipoxin A4 analogues inhibit leukocyte recruitment to *Porphyromonas gingivalis*: a role for cyclooxygenase-2 and lipoxins in periodontal disease. *Biochemistry* 2000; 39: 4761-4768.
75. Dewhirst FE, Moss DE, Offenbacher S et al. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissue. *J Periodontol Res* 1983; 18: 156-163.
76. Romano M. Lipoxin and Aspirin-Triggered Lipoxins. *The Sci World J* 2010; 10: 1048-1064.
77. Fierro IM, Colgan SP, Bernasconi G et al. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit human neutrophil migration: comparisons between synthetic 15 epimers in chemotaxis and transmigration with microvessel endothelial cells and epithelial cells. *J Immunol* 2003; 170: 2688-2694.
78. Scalia R, Gefen J, Petasis NA et al. Lipoxin A4 stable analogs inhibit leukocyte rolling and adherence in the rat mesenteric microvasculature: role of P-selectin. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 9967-9972.
79. Bandeira-Melo C, Bozza PT, Diaz BL et al. Cutting edge: lipoxin (LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking. *J Immunol* 2000; 164: 2267-2271.
80. Jozsef L, Zouki C, Petasis NA et al. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation, NF-kappa B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13266-13271.

81. Gewirtz AT, Fokin VV, Petasis NA et al. LXA4, aspirin-triggered 15-epi-LXA4, and their analogs selectively downregulate PMN azurophilic degranulation. *Am J Physiol* 1999; 276: 988–994.
82. Sodin-Semrl S, Taddeo B, Tseng D et al. Lipoxin A4 inhibits IL-1 beta-induced IL-6, IL-8, and matrix metalloproteinase-3 production in human synovial fibroblasts and enhances synthesis of tissue inhibitors of metalloproteinases. *J Immunol* 2000; 164: 2660–2666.
83. Hachicha M, Pouliot M, Petasis NA et al. Lipoxin (LX)A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 inhibit tumor necrosis factor 1alpha-initiated neutrophil responses and trafficking: regulators of a cytokine-chemokine axis. *J Exp Med* 1999; 189: 1923–1930.
84. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005; 174: 4345–4355.
85. Cezar-de-Mello PF, Vieira AM, Nascimento-Silva V et al. ATL-1, an analogue of aspirin-triggered lipoxin A4, is a potent inhibitor of several steps in angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 956–965.
86. Baker N, O'Meara SJ, Scannell M et al. Lipoxin A4: anti-inflammatory and anti-angiogenic impact on endothelial cells. *J Immunol* 2009; 182: 3819–3826.
87. Leedom AJ, Sullivan AB, Dong B et al. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. *Am J Pathol* 2010; 176: 74–84.
88. Takano T, Clish CB, Gronert K et al. Neutrophil-mediated changes in vascular permeability are inhibited by topical application of aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogues. *J Clin Invest* 1998; 101: 819-826.
89. Maddox JF, Colgan SP, Clish CB et al. Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil adherence and motility: design of stable lipoxin-analogs with increased biologic activity. *FASEB J* 1998; 12: 487-494.

Sorumlu Yazar:

Meltem Karşıyaka Hendek
Kırıkkale Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Kırıkkale/TÜRKİYE
Tel: +90 318 224 49 27/ 3535
Fax: +90 318 225 06 85
e-mail: mlmtmkrsyk@yahoo.com