

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

EVRE III PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE SERUM HEM OKSİJENAZ, ARİLESTERAZ VE NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep Hazan YILDIZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gülbahar USTAOĞLU

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

EVRE III PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE SERUM HEM OKSİJENAZ, ARİLESTERAZ VE NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep Hazan YILDIZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gülbahar USTAOĞLU

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

• Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,

• Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

• Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

• Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

• Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,

• Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Zeynep Hazan YILDIZ

ÖZET

EVRE III PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK VE SERUM HEM OKSİJENAZ, ARİLESTERAZ VE NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızın amacı periodontal olarak sağlıklı ve evre III derece B periodontal hastalığa sahip bireylerden alınan tükürük ve serum örneklerindeki total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), oksidatif stres indeksi (OSİ) arilesteraz (ARE), hem oksijenaz (HO-1), nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (NRF-2) seviyeleri araştırılarak periodontitis patogenezinde hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve tanısal değeri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2 gruba ayrılmış, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 37 birey ve sistemik sağlıklı evre III derece B periodontitis 37 birey dahil edilmiştir. Klinik periodontal parametreler plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlama cep derinliği (SCD), sondlamada kanama (SK) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) kaydedilmiş tükürük ve serum örnekleri toplanmıştır. TOS, TAS, OSİ, ARE, HO-1, NRF-2 düzeylerinin analizleri için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Periodontitis hastalarında sağlıklı kontrol gruba göre daha düşük seviyede tükürük TAS, serum TAS, serum ARE, serum NRF-2, tükürük HO-1 tespit edilmiştir ($p=0.015$, $p<0.001$, $p=0.031$, $p=0.041$, $p=0.001$). Tükürük TOS, serum TOS, tükürük OSİ, serum OSİ, tükürük ARE, tükürük NRF-2, serum HO-1 seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p=0.685$, $p=0.256$, $p=0.146$, $p=0.738$, $p=0.513$, $p=0.910$, $p=0.256$).

Sonuç: Çalışmanın sınırlamaları dahilinde periodontitisli bireylerde elde edilen sonuçlara göre antioksidan koruyucu sistemde yer alan NRF-2 ve HO-1' in periodontal hastalık patogenezinde rolü olabileceği gösterilmiştir, ancak elde edilen sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: TOS, TAS, OSI, ARE, HO-1, NRF-2, evre III periodontitis, tükürük, serum

ABSTRACT

EVALUATION OF SALIVA AND SERUM HEME OXYGENASE, ARYLESTERASE AND NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2-RELATED FACTOR 2 LEVELS IN PATIENTS WITH STAGE III PERIODONTITIS

Aim: The aim of our study was to investigate total oxidant level (TOS), total antioxidant level (TAS), oxidative stress index (OSI), arylesterase (ARE), heme oxygenase (HO-1), nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (NRF-2) levels in saliva and serum samples obtained from periodontally healthy individuals and individuals with stage III grade B periodontal disease and to reveal their relationship with disease activity and diagnostic value in the pathogenesis of periodontitis.

Material and Methods: Our study was divided into 2 groups, 37 systemically and periodontally health individuals and 37 systemically healthy individuals with stage III grade B periodontitis were included. Clinical periodontal parameters plaque index (PI), gingival index (GI), probing pocket depth (SCD), bleeding on probing (BOP) and clinical attachment level (CAL) were recorded and saliva and serum samples were collected. ELISA method was used for analyses of TOS, TAS, OSI, ARE, HO-1, NRF-2 levels.

Results: Saliva TAS, serum TAS, serum TAS, serum ARE, serum NRF-2, serum NRF-2, saliva HO-1 levels were lower in periodontitis patients compared to healthy control group ($p=0.015$, $p=<0.001$, $p=0.031$, $p=0.041$, $p=0.001$). No significant difference was found in saliva TOS, serum TOS, saliva OSI, serum OSI, saliva ARE, saliva NRF-2, serum HO-1 levels ($p=0.685$, $p=0.256$, $p=0.146$, $p=0.738$, $p=0.513$, $p=0.910$, $p=0.256$).

Conclusion: According to the results obtained in individuals with periodontitis within the limitations of the study, it has been shown that NRF-2 and HO-1 in the antioxidant protective system may play a role in the pathogenesis of periodontal disease, but the results obtained need to be supported.

Keywords: TOS, TAS, OSI, ARE, HO-1, NRF-2, stage III periodontitis, saliva, serum

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini benden esirgemeyen, birçok şeyi kendisinden öğrendiğim ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Gülbahar USTAOĞLU' na

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Hülya TOKER' e ve Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sevgili hocalarım Prof. Dr. Nuriye Işıl SAYGUN' a, Doç. Dr. Erkan ÖZCAN' a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem SARAÇ ATAGÜN' e, Dr. Öğr. Üyesi Seval CEYLAN ŞEN' e ve Öğr. Gör. Şeyma ÇARDAKÇI BAHAR' a

Tez çalışmam boyunca desteklerini benden esirgemeyen, laboratuar değerlendirmelerinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Emre AVCI' ya

Desteklerini benden esirgemeyen, kendilerinden çok şey öğrendiğim benim için bir abi ve abla olan sevgili Uzm. Dt. Vahdi Umut BENGİ' ye ve Uzm. Dt. Özlem Şebnem GÜLER' e

Aynı çalışma ortamını paylaşmaktan büyük keyif duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim benim için bir aile olan Uzm. Dt. Melis Özgül SLEZOVİC' e , Uzm. Dt. Dilek BİNGÖL' e, Uzm. Dt. Neslihan ÇALIŞKAN' a, Arş. Gör. Hande Gül KELEKÇİ' ye, Arş. Gör. Berrak ULU EMİR' e, Arş. Gör. Bilkan KARA' ya ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamı destekleyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına (SBÜ BAP 2023/046 proje alt yapısı desteği ile gerçekleştirilmiştir),

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve hayatımın en büyük şansları canım annem Elife YILDIZ' a, canım babam Mehmet YILDIZ' a ve canım abim Ali Kaan YILDIZ 'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... İ

ABSTRACT ..... İİİ

TEŞEKKÜR ..... İV

İÇİNDEKİLER V

TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX

SİMGELER VE KISALTMALAR X

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. PERİODONTAL SAĞLIK 3

2.2. PERİODONTİTİS 3

2.3. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI 4

2.3.1. Periodontitis Evreleri 5

2.3.2. Periodontitis Dereceleri 8

2.4. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ 10

2.5. OKSİDATİF STRES 13

2.5.1. Serbest Radikaller 13

2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri 14

2.5.3. Hücresel Hasar 19

2.5.4. Total Oksidan Seviye 20

2.6. ANTİOKSİDANLAR 20

2.6.1. Süperoksit Dismutaz 22

2.6.2. Glutatyon Peroksidaz 23

2.6.3. Katalaz 23

2.6.4. C Vitamini (Askorbik Asit) 23

2.6.5. E Vitamini (α-tokoferol) 23

2.6.6. Karotenoidler 23

2.6.7. Glutatyon (GSH) 24

2.6.8. Ürik Asit 24

2.6.9. Melatonin 24

2.6.10. Diğer Antioksidanlar 24

2.6.11. Total Antioksidan Seviye 24

2.7. ARİLESTERAZ 25

2.8. HEM OKSİJENAZ 26

2.9. NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 27

3. GEREÇ VE YÖNTEM 29

3.1. HASTA SEÇİMİ 29

3.2. ÇALIŞMA PLANI.....29

3.3. KLİNİK İNDEKS VE ÖLÇÜMLER.....31

3.3.1. Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe) 31

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness) 31

3.3.3. Sondlama Cep Derinliği (SCD) 32

3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) 32

3.3.5. Sondlamada Kanama (SK) 32

3.4. BİYOKİMYASAL ÖRNEKLERİN ELDE EDİLMESİ.....32

3.4.1. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi 32

3.4.2. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi 33

3.5. BİYOKİMYASAL İŞLEMLER 33

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....36

4. BULGULAR.....38

5. TARTIŞMA.....47

6. SONUÇLAR 58

7. KAYNAKLAR.....60

8. EKLER 82

EK-1. ETİK KURUL KARAR FORMU ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

ÖZGEÇMİŞ.....83

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Periodontitis evrelendirme sistemi 6

Tablo 2.2. Periodontitis derecelendirme sistemi 9

Tablo 2.3. ROT sınıflandırması 17

Tablo 2.4. Fonksiyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması 21

Tablo 2.5. Lokasyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması 21

Tablo 2.6. Çözünebilirliklerine göre antioksidanların sınıflandırılması 21

Tablo 2.7. Etki moduna göre antioksidan sınıflandırılması 22

Tablo 2.8. Kaynaklarına göre antioksidanların sınıflandırılması 22

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik özellikler 38

Tablo 4.2. Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası kıyaslanması 39

Tablo 4.3. Biyobelirteçlerin medyan (min-maks.) değerlerinin gruplar arası kıyaslanması 41

Tablo 4.4. Klinik periodontal parametreler ile biyobelirteçlerin korelasyonu 43

Tablo 4.5. Tüm katılımcılarda biyobelirteçlerin korelasyonu 44

Tablo 4.6. Periodontal olarak sağlıklı grubun biyobelirteç korelasyonu 45

Tablo 4.7. Periodontitis grubunun biyobelirteç korelasyonu 46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Serbest oksijen radikali 14

Şekil 2.2. ROT oluşum mekanizması 16

Şekil 3.1. Çalışma tasarımı 30

Şekil 3.2. Toplanan örnekler .....**Error! Bookmark not defined.**

Şekil 3.3. Kuyucuklara yerleştirme hazırlıkları 35

Şekil 3.4. Kuyucukların yıkama işlemi 36

Şekil 3.5. ELISA mikro plak okuyucu 36

Şekil 4.1. Biyobelirteçlerin ortalama değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması ..42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARE: Arilesteraz

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

ELISA: Enzime Bağlı İmmunosorbent Yöntem "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay"

Gİ: Gingival İndeks

HO: Hem Oksijenaz

HO-1: Hem Oksijenaz-1

KAK: Klinik Ataşman Kaybı

KAS: Klinik Ataşman Seviyesi

NRF-2: Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

Pİ: Plak İndeksi

PMNL: Polimorfnükleer lökosit

PON-1: Paraoksanaz 1

RKK: Radyografik Kemik Kaybı

RKK/YAŞ : Radyografik Kemik Kaybı / Yaş

ROT : Reaktif Oksijen Türleri

SCD : Sondlama Cep Derinliği

SK: Sondlamada Kanama

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

kDA: Kilodalton

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalık, dişi destekleyen sert ve yumuşak dokuların yıkımıyla karakterize kronik ilerleyici ve yaygın bir enflamatuar hastalıktır (1).

Periodontal hastalıklar, patojenik bakteriler ile konağın immüno-enflamatuar yanıtları arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Birincil etiyolojik ajan biyofilm içindeki ağırlıklı olarak gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler olmasına rağmen, periodontal doku yıkımının çoğunluğunun bu mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı anormal bir konak yanıtından kaynaklanmaktadır (2). Patojenler tarafından stimülasyonun ardından nötrofiller, fagositoz sırasında NADPH oksidaz tarafından katalize edilen "solunum patlaması" adı verilen metabolik yol aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROT) üretir (3). ROT üretimi, istilacı patojene karşı konakçı savunma mekanizması olarak fagositik infiltrasyonla ilişkili hastalıklar için önemli bir patojenik mekanizmadır. ROT, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu (LPO), protein hasarı, önemli enzimlerin oksidasyonu ve pro-enflamatuar sitokin salınımının stimülasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla doku yıkımına neden olur (4).

Periodontitis hastalarının periferik kan nötrofillerine odaklanan çok sayıda çalışma, sağlıklı bireylerin nötrofillerine kıyasla ROT üretme aktivitelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (5,6). Periodontal hastalık sürecinde oluşan yüksek miktarda ROT' un, dişeti dokusunda, periodontal ligamentte ve alveol kemiğinde artmış oksidatif hasar yarattığı; ROT' un periodontal dokularda yıkıma ve osteoklastik kemik rezorbsiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (7–10).

Tüm oksidatif hasar durumlarında olduğu gibi periodontal hastalıklarda da oksidatif strese bağlı oluşan hasarın nedeni ROT' un yüksek konsantrasyona çıkması ve/veya antioksidan aktivitesinin baskılanmasıdır (11,12). Dolayısıyla, oksidan/antioksidan aktivite dengesinin bozulmasının periodontal dokularda oluşan oksidatif saldırı için kilit bir faktör olduğu da artık bilinmektedir (13).

Oksidatif stresin belirlenmesinde; total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve aynı zamanda, oksidan/antioksidan dengesizliklerini daha net bir

şekilde tanımlamak için TOS / TAS oranı ile hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) gibi parametrelerden yararlanılmaktadır (14).

Hem oksijenaz (HO) hücresel homeostazisin sürdürülmesi için oksidatif strese karşı adaptif ve savunucu bir rol üstlenmektir. Oksidatif stresi arttıran hipoksi, hipertermi ve radyasyon gibi etkenlerin HO-1 'ı aktive ettiği bilinmekte bu nedenle aynı zamanda oksidatif stresin önemli indikatörlerinden birisi olarak gösterilmektedir (15,16).

Paraoksonaz (PON) enzimi fenilasetatı hidrolize ederek arilesteraz (ARE) aktivitesi gösterir. ARE enzim aktivitesinin oksidatif strese duyarlı olduğu ve oksidanlarla inaktive edildiği ve oksidatif stresi artıran faktörlerin ARE enzim aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (17,18).

Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (NRF-2), antioksidan enzim olan HO-1' i düzenleyerek, oksidatif stresin sebep olduğu sitotoksisiteye karşı primer hücre savunması olarak kabul edilen bir transkripsiyon faktörüdür (19).

Son yıllarda yapılan, çok sayıda klinik ve deneysel çalışma, oksidatif stres ile periodontitis arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiş ve çalışmamızdaki biyobelirteçlerden tükürük ve serumda yapılan çalışmalarda TAS, TOS, OSİ ve ARE periodontitis patogenezinde rolü gösterilmiştir. Ancak oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinen NRF-2 ve HO-1' in periodontitis patogenezindeki rolünün gösterilmesine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; periodontal olarak sağlıklı ve Evre III Derece B periodontitis hastalarının tükürük ve serum örneklerinde TAS, TOS, OSİ, ARE, HO-1 ve NRF-2 seviyeleri araştırılarak, periodontitis patogenezinde hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve tanısal değeri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİODONTAL SAĞLIK

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre (WHO) "Sağlık, sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmaması değil aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak tam bir iyilik halidir. " (20). Bu tanımlamaya göre periodontal sağlık klinik ve histolojik olarak hastalık bulgularının olmaması veya geçirilmiş hastalığın sonucu olarak fiziksel ve ruhsal sorunların olmaması ve normal fonksiyonların yerine getirilebilmesi durumudur (21). Periodontal sağlık klinik ve radyografik olarak değerlendirilmektedir. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından yayınlanan en son periodontal hastalık sınıflandırması ve vaka tanımları klinik olarak ataşman seviyesi, sondalama derinliği, kanama durumuna göre radyografik olarak ise kemik kaybı ölçümlerine göre yapılmaktadır ve sağlık veya hastalığın olmayışı bu belirti ve semptomların eş zamanlı olarak yokluğu olarak tanımlanmıştır (22,23).

2.2. PERİODONTİTİS

Periodonsiyum; dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sementten oluşur (24). Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleriyle ilişkili ve dişi destekleyen periodonsiyumun bu dokularının ilerleyici tahribatıyla karakterize, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Periodontitis dünyada en sık görülen kronik enflamasyonlardan biridir (25).

Epidemiyolojik çalışmalar, yetişkin popülasyonda periodontitisin morbiditesinin %35-50 olduğunu ve bunun yaklaşık %10'unun erken diş kaybıyla birlikte ciddi hastalık bulguları taşıdığını göstermiştir. Bu nedenle birçok açıdan şiddetli periodontitis önemli bir halk sağlığı sorunudur (26).

Periodontitisin başlıca belirtileri arasında klinik ataşman kaybı (KAK) ve radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı (RKK), periodontal cep oluşumu ve dişeti kanaması, ilerleyen zamanlarda periodontal doku desteği kaybı ile

birlikte dişlerde migrasyon ve diş kayıpları bulunur. Periodontitis, görülme sıklığının yüksek olmasının yanı sıra, diş kaybına neden olması, çiğneme fonksiyonunu ve estetiğini olumsuz etkilemesi, ve yaşam kalitesini bozabilmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Periodontitis, dişsizlik ve çiğneme fonksiyon bozukluklarının önemli bir kısmından sorumludur (27).

2017 yılında Periodontal ve Peri-implant Hastalıkların ve Durumlarının Sınıflandırmasına İlişkin Dünya Çalıştayı' nda yapılan yeni periodontal hastalık sınıflamasına göre bir vakanın periodontitis teşhisi için 2 kriteri bulundurması gerekmektedir. Bunlar;

- Komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataşman kaybı olması
- İki veya daha fazla dişte 3 mm'yi geçen periodontal cep bulunması ve bukkal bölgede görülen klinik ataşman kaybının travmatik dişeti çekilmesi, dişin servikal bölgesine uzanan çürükler, üçüncü molarların çekimi ve malpozisyonu, endodontik lezyonlar ve dikey kök kırığı gibi sebeplere bağlı olmadan 3 mm veya daha fazla olmasıdır (28).

2017 Dünya Çalıştayı' nda çok boyutlu bir periodontitis evreleme ve derecelendirme sistemi geliştirilmiş; evreleme büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve aynı zamanda hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır; derecelendirme ise periodontitis ilerleme hızı ve geçmişe yönelik ilerleme riski, hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgi, hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz yönde etkileme riskinin değerlendirilmesi ve tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi ile ilgili konularda bilgi sağlar (28)

2.3. PERİODONTAL HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI

2017 yılında Periodontal ve Peri-implant Hastalıkların ve Durumlarının Sınıflandırmasına İlişkin Dünya Çalıştayı düzenlenmiş ve periodontitisin mevcut sınıflandırma sistemi yeniden gözden geçirilmiş, başlangıçtan bu yana biriken epidemiyolojisi, etiyolojisi ve patogenezi ile ilgili yeni bilgiler birleştirilmiş ve vaka tanımlarıyla birlikte 2017 yılında AAP ile Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP)

tarafından yeni bir periodontal hastalık sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırmada, patogenez, periodontal hastalıkların çok faktörlü etiyolojisi ve daha önce tanımlanmamış olan peri-implant hastalıklar sınıflamaya dahil edilmiştir (28). Bu rapora göre periodontal hastalıkların sınıflandırılması şu şekilde yapılmıştır ;

- Periodontal hastalıklar ve durumlar
  - Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar
    - Periodontal sağlık ve gingival sağlık
    - Gingivitis: Dental biyofilm tarafından indüklenen
    - Gingival hastalıklar: Dental biyofilm tarafından indüklenmeyen
  - Periodontitis
    - Nekrotizan periodontal hastalıklar
    - Periodontitis
    - Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis
  - Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar
    - Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
    - Periodontal apseler ve endodontik periodontal lezyonlar
    - Mukogingival deformiteler ve durumlar
    - Travmatik okluzal kuvvetler
    - Diş ve protez kaynaklı faktörler
- Peri-implant hastalıklar ve durumlar
  - Peri-implant sağlık
  - Peri-implant mukozitis
  - Peri-implantitis
  - Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri (29)

2.3.1. Periodontitis Evreleri

2017 Dünya Çalıştayı' nda periodontitis hastalığın şiddeti ve tedavi yönetiminin karmaşıklığına göre 4 evreye ayrılmıştır. Evrelendirme; en fazla kayıp olan dişteki interdental KAK, periodontal sebepten kaynaklı kaybedilen diş sayısı,

RKK miktarının kökün tamamına olan oranı ve lokal faktörler gibi parametrelere göre yapılmaktadır (30). Periodontitis evreleme sistemi Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2.1. Periodontitis evrelendirme sistemi

Periodontitis Evre		**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Evre IV**
Şiddet	En çok kemik kaybı olan bölgede interdental klinik ataçman seviyesi	1-2mm	3-4mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Kuronal üçlü (< %15)	Kuronal üçlü (<%15-33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş Kaybı	Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok	Periodontitis kaynaklı diş kaybı yok	Periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 4 diş	Periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 5 diş
Karmaşıklık	Lokal	- Maksimum cep derinliği ≤ 4mm - Genellikle horizontal kemik kaybı	- Maksimum cep derinliği ≤ 5mm - Genellikle horizontal kemik kaybı	Stage II'ye ek olarak ; - Sondlama derinliği ≥ 6mm - Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm - Furkasyon tutulumu sınıf II veya III - Orta kret defekti	Stage III'ye ek olarak; - Çiğneme disfonksiyonu - Sekonder oklüzal travma - Şiddetli kret defekti - Oklüzyon bozukluğu,malpozisyon - 20'den az diş
Tutulum ve dağılım	Evreye tanımlayıcı olarak	Her bir evre için, tutulum lokalize (< %30 diş tutulumu), generalize veya molar/insizal patern.			

- **Evre I Periodontitis**

Başlangıç periodontitis; gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır bölgesidir ve ataşman kaybının erken aşamalarını temsil etmektedir. Kemik kaybının en çok olduğu bölgede interdental KAK 1-2 mm'dir ve RKK miktarı kök uzunluğunun koronal %15' ini geçmemektedir. Periodontal sebepten ötürü kaybedilmiş diş yoktur

ve sondlama cep derinliği (SCD) 4 mm ve daha azdır. Bu aşamada sığ lezyonlar hem geleneksel mekanik biyofilm tedavileri ile hem de oral hijyenin iyileştirilmesi ile tedavi edilebilir (30).

- **Evre II Periodontitis**

Periodontitisin diş destek dokularında neden olduğu hasarların görüldüğü yerleşmiş periodontitisi temsil etmektedir. Kemik kaybının en çok olduğu bölgede interdental KAK 3-4 mm' dir ve RKK miktarı kök uzunluğunun koronal %15-30 arasındadır. Periodontal sebepten ötürü kaybedilmiş diş yoktur ve SCD 5 mm veya daha azdır. Düzenli kişisel ve profesyonel biyofilm uzaklaştırma ve kontrol seanslarını içeren standart tedavi ilkelerinin uygulanmasının hastalığın ilerlemesinin durdurulması beklenir (30)

- **Evre III Periodontitis**

Şiddetli periodontitis, destek dokularda önemli hasara neden olmuştur ve ileri tedavi yapılmadığında diş kaybı meydana gelebilir. Kemik kaybının en çok olduğu bölgede interdental KAK 5 mm veya daha fazladır ve kökün orta ve apikal üçlüsüne uzanan RKK mevcuttur. Periodontal sebeple kaybedilen dişlerin sayısı 4 veya daha azdır ve SCD 6 mm veya daha fazladır. Kökün orta üçlüsüne ilerlemiş periodontal lezyonların varlığı ile karakterize edilir ve derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal diş kaybı öyküsü ve lokalize kret defektlerinin varlığı nedeniyle tedavisi karmaşıktır (30)

- **Evre IV Periodontitis**

Periodontal destek dokularda ciddi hasar oluşmuş ve önemli sayıda diş kaybı ile çiğneme fonksiyonunda kayıp ortaya çıkmıştır. Kemik kaybının en çok olduğu bölgede interdental KAK 5 mm ve daha fazladır ve kökün apikal üçlüsüne uzanan RKK mevcuttur. Periodontal sebeplerden ötürü en az 5 diş kaybı vardır ve periodontitis kontrol altına alınmaz ve rehabilite edilmez ise dentisyon kaybı riski bulunmaktadır. Bu evre kökün apikal üçlüsüne ilerlemiş derin periodontal lezyonlarla veya çoklu diş kayıplarıyla karakterizedir. Sekonder okluzal travmaya bağlı diş

hipermobilitesi ve diş kaybına bağlı çiğneme fonksiyonu bozuklukları ile sıklıkla karmaşık bir durumdur (30).

2.3.2. Periodontitis Dereceleri

2017 Dünya Çalıştayı' nda periodontitis ilerleme riski, öngörülen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerindeki etkilerine göre 3 sınıfa ayrılmıştır. Derecelendirme yapılırken radyolojik kemik kaybı yüzdesi / yaş oranı (RKK/YAŞ) en sık kullanılan kriterdir. Sigara kullanımı, Hemoglobin A1c (HbA1c) gibi değerler ise değiştirici risk faktörleridir (30). Periodontitis derecelendirme sistemi Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2.2. Periodontitis derecelendirme sistemi

Derece			**Derece A**	**Derece B**	**Derece C**
Primer Kriterler	İlerlemenin direkt göstergeleri	Radyografik kemik kaybı ve klinik ataçman kaybı	5 yıldan fazla kayıp olmaması	5 yılı aşkın sürede < 2 mm	5 yılı aşkın sürede ≥ 2mm
	İlerlemenin indirekt göstergeleri	% kemik kaybı / yaş	< 0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Yoğun biyofilm birikimiyle düşük seviyede yıkım	Biyofilm birikimiyle orantılı yıkım	Biyofilm birikiminden fazla yıkım; hızlı ilerleme periyodunu veya erken ortaya çıkan hastalığı gösteren spesifik klinik bulgu
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Sigara kullanımı yok	Sigara kullanımı < 10 adet	Sigara kullanımı ≥ 10 adet
		Diyabet	Diyabet teşhisi yok	Diyabet hastası HbA1c < % 7.0	Diyabet hastası HbA1c ≥ % 7.0

- **Derece A**

Periodontitisli bireylerde hastalık düşük hızda ilerler ve 5 yıllık takip sürecinde KAK ve RKK görülmez. RKK/YAŞ 0.25' ten azdır. Biyofilm birikimine göre periodontal doku yıkımı azdır. Sigara kullanımı ve diyabet gibi risk faktörleri yoktur (30)

- **Derece B**

Periodontitisli bireylerde hastalık orta hızda ilerler ve 5 yıldan fazla takip sürecinde KAK ya da RKK 2 mm' den azdır. RKK/YAŞ 0.25-1 arasındadır. Biyofilm birikimine göre periodontal doku yıkımı uyumludur. Sigara kullanımı günde 10 adetten azdır ve Hb1A1c değeri ≤7’ dir (30).

- **Derece C**

Periodontitisli bireylerde hastalığın ilerleme hızı oldukça yüksektir. 5 yıldan fazla takip sürecinde takipte RKK ya da KAK 2 mm veya daha fazladır. RKK/YAŞ %1' den fazladır. Biyofilm birikimine göre periodontal dokularda yıkım beklenenden azdır. Sigara kullanımı günde 10 adetten fazladır ve HbA1c ≥ %7' dir (30).

2.4. PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ

Periodonsiyumu etkileyen hastalıklardan gingivitis bağ dokusu ataşmanının orijinal konumunda kaldığı dişetinin enflamasyonu olarak tanımlanır ve dişeti epiteli ve bağ dokusunun yumuşak doku komponentiyle sınırlıdır (31). Periodontitis ise ilerleyici KAK ve kemik yıkımı ile dişlerin destek dokularının enflamasyonu ile karakterizedir (32).

Periodontal hastalık patogenezi periodontal sağlıktan hastalığa kadar ilerleyen olayların bütününü kapsar. Gingivitis ve periodontitis başlangıçta aynı enflamatuar süreci paylaşır. Periodontal dokulardaki ilk inflamasyon, biyofilmde bulunan fakültatif ve gram negatif anaerob bakterilerin mikrobiyal yüküne karşı gerçekleşen fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. Hastalık bu aşamada plağın uzaklaştırılması ve kontrolü ile geri dönüşümlüdür. Başlangıçta aynı enflamatuar süreci paylaşan hastalıklar devam eden dental plak birikimi, patojen bakterilerin yıkım ürünleri ve konak yanıtı ile gingivitis ilerleyerek periodontitise dönüşür. Her gingivitis periodontitise ilerlemez, periodontitis gelişimi genetik yatkınlık, tip 2 diyabet, sigara, beslenme ve stres gibi faktörlere bağlıdır (33).

Patojen mikroorganizmalar virülans faktörleri ile konak yanıtını aktive eder, konak yanıtı akut enflamatuar hücrelerin (nötrofillerin) antimikrobiyal aktiviteleri ile kronik enflamatuar hücrelerin (monositler, makrofajlar ve lenfositler) adaptif aktivitelerinden oluşur (24). Konak hücreleri periodontal patojenler tarafından üretilen lipopolisakkaritler gibi virülans faktörleri ile aktive olur ve pro-enflamatuar sitokinleri ve çeşitli mediatörleri üretirler (34). Bu durum doku kaynaklı enzim olan matriks metalloproteinazların (MMP) salınması ile ekstraselüler matriks ve kemik yıkımına sebep olur (35).

Page & Schroeder tarafından 1976 yılında periodontitis patogenezi histolojik düzeyde tanımlanmıştır (36). Bu tanımlamada periodontal hastalık aşamaları: başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak sınıflandırılmıştır.

Başlangıç lezyonu, mikroskobik olarak enflamasyonun belirgin olmadığı bölgede plak birikiminden sonraki 2 ila 4 gün içinde gelişir. Lökositlerin ve endotelyal hücrelerin bakteriyel biyofilme verdiği yanıttır. Bu aşamada klinik bulgu yoktur, ancak dokulardaki değişiklikler histolojik olarak gözlemlenebilir. Bakterilerin metabolik ürünleri epitel hücrelerini sitokin üretmeleri için tetikler ve lokal kan damarlarında vazodilatasyona neden olan nöropeptidleri üretmeleri için uyarır. Nötrofiller kemokinlere yanıt olarak inflamasyon bölgesine doğru ilerler (36).

Erken lezyon, 1 hafta boyunca devam eden plak birikiminde sonra gingivitisin erken belirtilerine karşılık gelir. Bağ dokusunda nötrofil sayısının artması ve makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin ortaya çıkmasıyla devam eder. Epitel, histolojik olarak gözlenen rete pegleri oluşturmak üzere çoğalır ve kanama gibi dişeti inflamasyonunun ilk klinik belirtileri görülebilir, dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı artar (36).

Yerleşmiş lezyon (Gingivitis), klinik karşılığı kronik gingivitis olarak tanımlanır ve erken lezyondan yerleşmiş lezyona ilerleme plak birikimi, konak faktörleri ve risk faktörleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Makrofajlar, plazma hücreleri ve T ve B lenfositleri baskındır, B lenfositlerinin IgG1 ve IgG3 alt sınıfları da mevcuttur. Kan akışı bozulur ve kollajen yıkım aktivitesi artar. Klinik olarak bu aşamada, kanama, renk ve kontur değişiklikleri gözlenir (36).

İlerlemiş lezyon (Periodontitis), gingivitisten periodontitise geçişi gösterir. Periodontal cepte nötrofiller bağ dokusunda plazma hücreleri baskındır. Birleşim epiteli apikale doğru göç eder. Geri dönüşü olmayan ataşman kaybı ve alveolar kemik kaybı histolojik olarak gözlemlenir (36).

Kornman, Page & Tonetti tarafından 1997 yılında periodontal hastalığın patogenezini güncel bilgiler ile yeniden ele almışlar ve 4 aşamada incelemişlerdir (37).

Akut bakteri atağı aşaması, Epitel farklı bakteri türlerinin etkilerine açıktır, epitel ve damarlar ilk bakteri atağına karşı yanıt verir. Plaktan bağlantı epiteline difüze olabilen yağ asitleri, lökositler için güçlü kemoatraktan etkili peptitler ve gram negatif bakterilerin lipopolisakkaridleri (LPS) gibi metabolitler salgılanır. Bağlantı epiteli hücreleri tarafından sentezlenen sitokinler ve matriks metalloproteinazları (MMP) gibi sinyal molekülleri epiteli geçerek bağ dokusuna ulaşırlar . Bakterilerin epiteli ve damarları uyarması sonucu nötrofiller ortama gelir. Bağlantı epiteli hücrelerinde IL-8 ekspresyonu görülürken, dişetinde ise periodonsiyumun ekstrasellüler matriksini yıkmaya yönelik olarak matriks metalloproteinazlar ve prostoglandin E2 (PGE2) görülür (37) .

Akut iltihabi yanıt aşaması; Çoğunluğu nötrofil olmak üzere makrofajlar lenfositler langerhans hücreleri ve antijen sunan hücrelerinin bağlantı epitelini katettiği düşünülmektedir. Damar geçirgenliği lokal yanıtı uyarır, lökositler damarlardan bağ dokusuna, bağ dokusundan epiteli katederek dişeti oluğuna göç ederler. Bu göç sırasında kollejanazın serbestlenmesi sonucu kollejan yıkımı görülür ve böylelikle dokuda iltihabi yanıt görülmeye başlar (37).

Bağışık yanıt aşaması; mononükleer hücreler lokal ve sistemik bağışık yanıtı belirler . Bakteri ürünleri ve epitelden kaynaklanan sitokinler ortamdaki mononükleer hücreleri aktive ederler ve immun yanıtı belirlerler. Dokuda lenfositler plazma hücreleri ve makrofajlar artar. Sitokinlerin salınmasıyla birlikte lokal antikor yanıtı aktive olur. Lokal antikor yanıtı bakteri saldırısını kontrol etmeye başlar (37).

Düzenleme ve çözülme; dişeti oluğunun ve dokuların kollajen dengesini koruyan elemanların devreye girdiği aşama düzenleme ve çözülmedir. Bakterilerin, konak savunmasını yenmesi, doku yıkımına neden olması ve konağın kendi savunma faktörlerinin, bakteriler ile mücadeleleri esnasında ortaya çıkardıkları faktörlerin ve konağın kendi yapısal elemanlarını yıkması görülür. Özellikle osteoklastik aktiviteyi artıracak ve diğer doku yıkım ürünlerinin salgılanmasını yönlendirecek bir sitokin artışı vardır ve ortam periodontitisin başlaması ve gelişmesi için hazırdır (37).

2.5. OKSİDATİF STRES

Patojenik biyofilm tarafından konak yanıtının başlatılmasından sonra, nötrofiller periodontal dokuda ve dişeti sulkusunda toplanan en yaygın enflamatuar hücreler haline gelir ve periodontitiste ROT baskın kaynağı olduklarına inanılır (2). Patojenler tarafından uyarılmayı takiben, nötrofiller fagositoz sırasında nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz tarafından katalize edilen "solunum patlaması" adı verilen metabolik yolla süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretirler (38). $O_2^{\bullet-}$ fagozomal ve hücre dışı ortama salınabilir ve daha sonra hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), hidroksil radikali (OH-) ve singlet oksijen ($^1O_2$) gibi farklı radikal ve radikal olmayan türevlere dönüştürülebilir (38).

ROT patojenik mikroorganizmaların eliminasyonu için, enzimatik süreç sırasında ve solunum zinciri boyunca fizyolojik olarak üretilerek biyolojik süreçlerde gerekliyken yüksek konsantrasyonlardaki üretimi ve antioksidan kapasitesinin düşmesi oksidatif dengeyi bozar, oksidatif stres ortamı yaratarak protein ve DNA hasarı, LPO, enzimatik oksidasyon gibi birçok yolla doku hasarına neden olabilir (39). Artan oksidatif stresin başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, obezite gibi çeşitli sistemik durumların ve periodontal hastalıkların patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (40).

2.5.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektron bulunduran moleküllerdir. Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu tanecikler bir an önce kararlı hale ulaşmak isterler bu sebeple son derece reaktiftirler ve etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek kararlı hale gelmek isterler (41).

Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir (42).

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.

$$X : Y \rightarrow X^{-} + Y^{+}$$

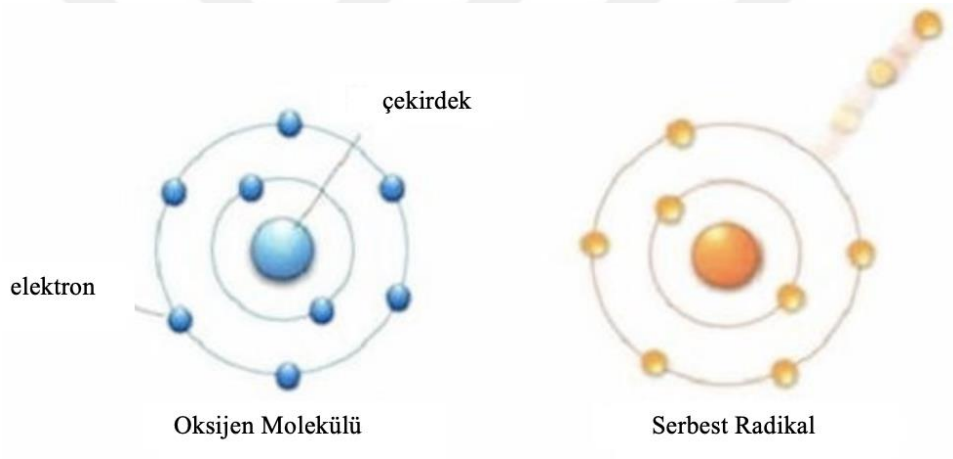
2. Normal bir molekülün elektron kaybına uğraması.

$$X \rightarrow e^{-} + X^{+\bullet}$$

3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.

$$Y + e^{-} \rightarrow Y^{-\bullet}$$

Serbest radikaller temel olarak ROT ve reaktif nitrojen türleri olmak üzere 2' ye ayrılırlar. Serbest oksijen radikali oluşumu Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



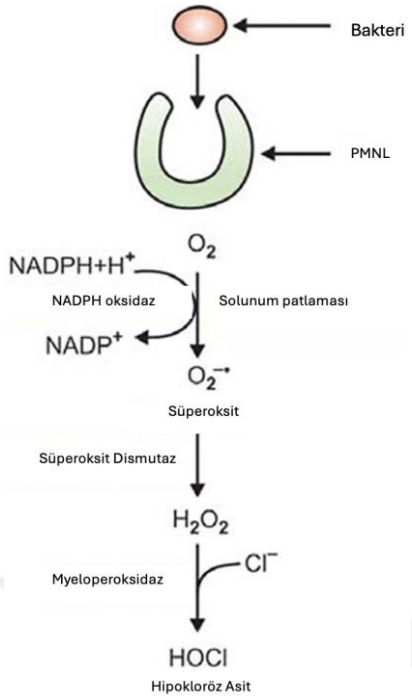
Şekil 2.1. Serbest oksijen radikali

2.5.2. Reaktif Oksijen Türleri

Nötrofiller kanda en çok bulunan beyaz hücrelerdir ve bakteriyel enfeksiyona karşı ilk savunma hattıdır. Patojenik biyofilm tarafından konakçı tepkisinin başlatılmasından sonra, nötrofiller periodontal doku ve dişeti oluğunda toplanan en yaygın enflamatuar hücreler haline gelir ve periodontitiste ROT' un baskın kaynağı olduğuna inanılır (43). İn vitro çalışmalar sadece nötrofillerin değil aynı zamanda konak savunma hücreleri monositler ve bağ dokusu hücreleri osteoklastlar ve

fibroblastlarında periodontal patojenler ve bunların bileşenleri tarafından uyarılması üzerine artan ROT üretimi sergilediğini göstermektedir (44,45).

Patojenik biyofilm tarafından konak yanıtının başlatılmasından sonra, nötrofiller periodontal dokuda ve dişeti sulkusunda toplanan en yaygın enflamatuar hücreler haline gelir ve periodontitiste ROT baskın kaynağı olduklarına inanılır (2). Patojenler tarafından uyarılmayı takiben, nötrofiller fagositoz sırasında NADPH oksidaz tarafından katalize edilen "solunum patlaması" adı verilen metabolik yolla süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretirler (38). $O_2^{\bullet-}$ fagozomal ve hücre dışı ortama salınabilir ve daha sonra hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), hidroksil radikali (OH-) ve singlet oksijen ($^1O_2$) gibi farklı radikal ve radikal olmayan türevlere dönüştürülebilir (38). Şekil 2.2.' de ROT oluşum mekanizması gösterilmiştir (46). Tablo 2.3.' de ROT türleri gösterilmiştir (46).



Şekil 2.2. ROT oluşum mekanizması

Tablo 2.3. ROT sınıflandırması

	Radikaller	**Radikal Olmayanlar**
Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	- Süperoksit Radikali (O_2^-) -Hidroksil Radikali (OH) -Alkoksil Radikali (RO^-) -Peroksil Radikali (ROO^-)	-Hidrojen Peroksit (H_2O_2) -Hipokloröz Asit (HOCI) -Hidroperoksil Radikali (ROOH) -Ozon (O_3) -Singlet Oksijen ($^1O_2$)

- **Süperoksit (O_2-)**

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle O_2- oluşur.(47) Serbest radikal olmasına rağmen yüksek derecede reaktif değildir, direkt olarak hasar meydana getirmez. Süperoksit mitokondriyal süperoksit dismutaz (SOD) tarafından parçalanır ve H_2O_2 üretilir (46).

- **Hidroksil Radikali (OH-)**

OH- bilinen en reaktif radikaldir ve çoğu biyolojik moleküle etkileşime girer (46). Haber-Weiss reaksiyonu yoluyla süperoksitten veya demir ve bakır iyonu varlığında Fenton Reaksiyonu ile H_2O_2 oluşturulabilir (48).

- **Hidrojen Peroksit (H_2O_2)**

H_2O_2, periodontal bakteriler tarafından, NADPH oksidaz avından gelen fagositler tarafından ve ayrıca süperoksitin dismutasyonundan sonra üretilebilir (49). Sadece zayıf bir oksidan olmasına rağmen, hücre zarı boyunca serbestçe yayılma ve Fenton Reaksiyonlarına girme yeteneği nedeniyle yüksek hasar üretme potansiyeline sahiptir (50).

- **Hipokloröz Asit (HOCl)**

Myeloperoksidazın etkisi ile H_20_2'den oluşan hipokloröz asit güçlü bir antibakteriyel ajan ve oksidandır (51).

$$H_2O_2 + Cl^- \rightarrow HOCl + OH^-$$

- **Singlet Oksijen ($^1O_2$)**

$^1O_2$, eşlenmemiş elektron içermediğinden radikal değildir. O_2 'ye enerji girişi ile oluşturulur, bu da en dıştaki eşleşmemiş elektronlardan birinin dönüş yönünün, tersine çevrilmesiyle gerçekleşir. Bu, $^1O_2$ molekülünü kararsız hale getirir ve diğer molekülleri oksitleme konusunda daha yetenekli hale getirir. Membran lipitleri ile reaksiyona girerek LPO başlatabilmektedir (49).

- **Peroksil Radikalleri (ROO-)**

Canlılarda üretilebilen ve O_2- türevi olan bir diğer reaktif radikal grubu, peroksil radikalleridir (ROO-). En basit ROO- radikali O_2- nin protonlanmış hali olan HOO‘dir ve genellikle hidroperoksil radikali (ROOH) veya perhidroksil radikali olarak adlandırılır. HOO- in yağ asidi peroksidasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (52).

- **Reaktif Nitrojen Türleri**

Nitrik oksit (NO), süperoksit radikali ile reaksiyona girerek oksidatif etkisi çok yüksek olan peroksinitrit (ONOO-) anyonunu ve nitröz oksit (NO_2) meydana

getirmektedir. Peroksinitrit çok güçlü bir okside edici ajandır ve DNA parçalanmasına ve lipid oksidasyonuna ve protein hasarına neden olmaktadır (53).

2.5.3. Hücresel Hasar

Genel olarak immün hücrelerden üretilen ROT antibakteriyel etki göstererek konak savunmasında rol oynar ancak aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi sitotoksik etkiler göstererek DNA, protein, lipit, karbonhidrat ve enzimler gibi önemli hücre bileşenlerinde hasar oluşturabilir (38,54).

- **Lipit Peroksidasyonu**

ROT artışına bağlı olarak meydana gelen LPO membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak membran lipit yapısının değişmesine ve bunun sonucunda hücre yapı ve fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bozulmasına neden olan kimyasal bir olaydır (55). Oksidatif stres sonucu meydana gelen lipit peroksidasyon metabolitleri belirteç olarak kullanılmıştır (56).

- **Protein Hasarı**

Protein oksidasyonu ROT tarafından doğrudan veya oksidatif stresin sekonder yan ürünleri tarafından meydana gelebilir. ROT, polipeptitlerin parçalanmasına veya kovalent çapraz bağlanmaya neden olarak proteinlerin fonksiyonel aktivitesinde değişikliklere neden olabilir (57).

- **DNA Hasarı**

Oksidatif stresin nükleotidlerin oksidasyonuna neden olarak DNA üzerinde tek ve çift zincir kırıkları, baz modifikasyonları, kontrolsüz baz dizilimi, depürinasyon ve DNA-protein çapraz bağlanması gibi hasarlara yol açtığı bilinmektedir (58).

DNA'da ROT tarafından oluşan oksidatif hasarın kanser, yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sayıda hastalığın neden olduğu bilinmektedir (59).

2.5.4. Total Oksidan Seviye

Oksidatif stres, toplam antioksidan kapasitesindeki azalmanın ölçülmesiyle veya daha sık olarak lipidler, proteinler ve DNA'daki oksidatif hasar ürünleri ile belirlenir. Oksidatif hasar ürünlerinin ölçümü, oksidatif stresin en doğrudan değerlendirilmesini sağlayabilir (60). Ancak farklı oksidan moleküllerin ölçümü pratik olmadığından ve oksidan etkileri aditif olduğundan, toplam oksidan durumun (TOS) ölçümü yeni ve pratik bir yaklaşım sağlayabilir (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile azalan antioksidan seviyeler ile artan oksidatif seviyelerin organizmada oksidatif stres yaratarak periodontal hastalık patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (13,17,61–63).

2.6. ANTİOKSİDANLAR

Antioksidanlar serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonu önleme, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme gibi rollere sahip moleküllerdir. Normal fizyolojik koşullar altında ROT' un sebep olduğu oksidatif hasarı engelleyen ve azaltan antioksidanlar arasında denge bulunmaktadır (64).

Antioksidanlar fonksiyonlarına, lokalizasyonlarına, çözünebilirliklerine, korudukları yapılara, kaynaklarına ve yapılarına göre farklı yöntemlerle sınıflandırılırlar. Fonksiyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması Tablo 2.4.' de, Tablo 2.5.' de lokasyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması, Tablo 2.6.' da çözünebilirliklerine göre antioksidanların sınıflandırılması, Tablo 2.7.' de etki moduna göre antioksidanların sınıflandırılması, Tablo 2.8.' de kaynaklarına göre antioksidanların sınıflandırılması gösterilmektedir (47).

Tablo 2.4. Fonksiyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması

Fonksiyon	Örnekler
Koruyucu antioksidanlar	1.Enzimler: Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri
	2.Metal iyon ayrıştırıcıları: Albümin, laktoferrin, transferin, haptoglobin, seruloplazmin, hemopeksin, karotenoidler, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, ürik asit, polifenolik flavenoidler
Zincir kırıcı antioksidanlar	Askorbat, karotenoidler, ürik asit, tokoferol, polifenoller, bilirubin, albümin, ubiquinon, indirgenmiş glutatyon, tiyoller

Tablo 2.5. Lokasyonlarına göre antioksidanların sınıflandırılması

Lokasyon	Örnekler
Hücre içi	Süperoksit dismutaz 1 ve 2 enzimi, katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri, indirgenmiş glutatyon, ubiquinon
Hücre dışı	Süperoksit dismutaz 3 enzimi, selenyum-glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, laktoferrin, transferin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, karotenoidler, ürik asit
Membranla ilişkili	α- tokoferol

Tablo 2.6. Çözünebilirliklerine göre antioksidanların sınıflandırılması

Çözünebilirlik	Örnekler
Suda çözünebilen	Haptoglobin, seruloplazmin, albumin, askorbat, karotenoidler, ürik asit, polifenolik flavenoidler, indirgenmiş glutatyon ve diğer tiyoller, sistein, transferrin
Yağda çözünebilen	α- tokoferol, karotenoidler, bilirubin, quinonlar (indirgenmiş ubiquinon)

Tablo 2.7. Etki moduna göre antioksidan sınıflandırılması

Etki modu	Örnekler
DNA koruyucu antioksidanlar	Süperoksit dismutaz enzimleri 1 ve 2, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri, indirgenmiş glutatyon, sistein
Protein koruyucu antioksidanlar	Koruyucu antioksidanlardan geçiş metallerinin atılması
	Rakip substratların süpürülmesi
	Antioksidan enzimler
Lipid koruyucu antioksidanlar	α- tokoferol (Vitamin E), askorbat (Vitamin C), karotenoidler, indirgenmiş ubiquinon, indirgenmiş glutatyon, glutatyon peroksidaz, bilirubin

Tablo 2.8. Kaynaklarına göre antioksidanların sınıflandırılması

Kaynak	Örnekler
Ekzojen antioksidanlar	Karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller, polifenoller, folik asit, sistein
Endojen antioksidanlar	Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S- transferaz, indirgenmiş glutatyon, seruloplazmin, transferin, ferritin, glikozilazlar, peroksizomlar, proteazlar
Sentetik antioksidanlar	N-asetilsistein, penisilamin, tetrasiklinler

2.6.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD), O_2- 'nin H_2O_2' e dönüştürülmesini katalize eden enzimdir (65). O_2-' in, SOD aracılığıyla H_2O_2' e dönüştüren bu reaksiyona dismutasyon reaksiyonu denir. SOD periodontal ligament de lokalize olup ve gingival fibroblastlarda O_2- salınımına karşı önemli bir savunma mekanizmasını oluşturmaktadır (66).

2.6.2. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz glutatyonu indirgeyici ajan olarak kullanan selenyum içeren antioksidan bir enzimdir ve hidrojen peroksiti detoksifiye ederek hücre hasarında korur (67).

2.6.3. Katalaz

SOD tarafından başlatılan dismutasyon reaksiyonunu hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya çevirerek tamamlamaktadır (68).

2.6.4. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini suda çözünebilen antioksidan, antikarsinojenik ve immünmodülatör olan önemli bir vitamindir. C vitamini detoksifikasyon sırasında oluşan süperoksit, hidrojen peroksit, hipokloröz asit, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini temizleyici etki göstermektedir (69).

C vitamini, periodontal lezyonlarda proenflamatuar sitokinlerin ve NO-'nun üretimini azaltarak gingival oksidatif stresii azaltabilmektedir (70).

2.6.5. E Vitamini (α-tokoferol)

E vitamini yağda çözünebilen bir vitamindir ve ana işlevi peroksil radikalini yakalayarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonun kırmak ve hücre membran hasarını engelleyerek bütünlüğünü korumaktır (70,71).

2.6.6. Karotenoidler

Karotenoidler, çok sayıda çeşidi olan yağda çözünebilen bir antioksidandır. Bunlardan en önemlisi hücre membranlarında ve lipoproteinlerde bulunan α-karotendir. Bunlar özellikle $^1O_2$ temizleyicileridir ve aynı zamanda düşük oksijen basıncında peroksil radikallerini de yakalayabilirler (72).

2.6.7. Glutatyon (GSH)

Glutatyon non-esansiyel bir tripeptid olup hücre içi antioksidandır. Glutatyonun indirgenmiş form (GSH) veya oksitlenmiş form (GSSG) olarak bulunmaktadır. Oksitlenmiş glutatyon (GSSG) hücrelerin içinde birikir ve GSH/GSSG oranı oksidatif stresinin ölçüsüdür. Glutatyonun oksidatif strese karşı koruyucu rolleri, çeşitli detoksifikasyon enzimleri için kofaktör olarak görev yapabilmesi, plazma zarı boyunca amino asit taşınmasına katılabilmesi, hidroksil radikalini ve singlet oksijeni doğrudan temizleyebilmesidir (73,74).

2.6.8. Ürik Asit

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve tükürükte bulunarak antioksidan özelliklerine katkıda bulunur. Singlet oksijen, peroksil radikali, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini temizleyerek antioksidan etkiye sahiptir (39).

2.6.9. Melatonin

Melatonin, beyindeki epifiz bezinin ana salgı ürünüdür ve doğrudan serbest radikal temizleyici, dolaylı antioksidan ve aynı zamanda önemli bir immünomodülatör ajandır. Ayrıca melatonin, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz dahil olmak üzere bir dizi antioksidatif enzimi uyarır, hücre zarını stabilize eder ve böylece oksidatif hasara karşı direnç gösterir (73).

2.6.10. Diğer Antioksidanlar

Diğer antioksidanlar arasında albumin, serüloplazmin, transferin, laktoferrin, bilirubin, ferritin, koenzim Q, haptoglobin, sistein ve retinoidler bulunmaktadır.

2.6.11. Total Antioksidan Seviye

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisine TAS denir. Antioksidanların etkisi birbiri ile etkileşim içerisindedir ve tek başlarına oluşturdukları etkiden daha fazla antioksidan etki oluştururlar bu sebeple antioksidan sistem oldukça karmaşıktır ve tüm antioksidan sistem aktivitesinin tek tek

değerlendirilmesinin zaman alıcı, pahalı ve yoğun çalışmayla birlikte karmaşık teknikler gerektirmesi nedeniyle pratik değildir (75). Bunun için TAS ölçümü uygun maliyetli ve daha güvenilir bir araç olarak geliştirilmiştir (76). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile azalan antioksidan seviyeler ile artan oksidatif seviyelerin organizmada oksidatif stres yaratarak periodontal hastalık patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (13,17,61–63).

2.7. ARİLESTERAZ

Paraoksonaz ailesi insanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde lokalize antioksidan ve hidrolaz aktivitesine sahip olan üç enzimden oluşur: Paraoksonaz 1 (PON1), paraoksonaz 2 (PON2) ve paraoksonaz 3 (PON3) (77). PON enzimleri insan vücudunda yaygın olarak dağılmış olmasına rağmen bu enzimler esas olarak karaciğerde sentezlenir. Farklı dokularda bulunurlar ve özellikle hücre zarları ve bazı lipoproteinlerle ilişkilidirler, ancak kanda serbest enzim olarak da tanımlanmıştır (78).

PON1, moleküler kütlesi 43-47 kDa olan 354 amino asitten oluşan bir proteindir. (79) PON1 paraoksonaz ailesinin en çok araştırılan ve en iyi anlaşılan üyesidir. PON1 karaciğerde sentezlenir ve daha sonra esas olarak yüksek yoğunluklu lipoproteinlere (HDL) bağlanacağı plazmaya salgılanır (80).

PON1 düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) oksidasyonunu inhibe eder, makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltır ve dolayısıyla antiaterojenik görevi bulunmaktadır (81,82). PON1 organofosforları hidrolize eder ve organofosfataz aktivitesine sahiptir. PON1 aynı zamanda fenilasetat gibi aromatik esterleri de hidrolize edebilmektedir, bu yüzden esteraz aktivitesine sahiptir. Ayrıca, PON1 çok çeşitli laktonları hidrolize ederek iyi bir laktonaz aktivitesi göstermiştir. Bu nedenle PON1 anti-enflamatuar ve antioksidatif yanıtta rol oynamaktadır (83). PON1 peroksidaz ve esteraz aktivitesi oksidatif stres metabolitlerinin detoksifiye edilmesinde büyük öneme sahip görünmektedir ve laktonaz aktivitesi çeşitli molekülleri hidrolize edebilir. Dolayısıyla, bu faaliyetler enzimin antioksidan ve anti-enflamatuar potansiyelini açıklamaktadır (82).

PON1 enzim düzeyi diyabet, gebelik, hormonlar ve sigara gibi çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir (84). Myokard infarktüs, kanser, diyabet ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalıkta enzim aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (85,86).

PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan aktive merkezleri benzerlik gösteren esteraz grubu içerisinde yer alan enzimlerdir. PON1 morfolojik değişim göstermesine rağmen ARE' de genetik bir polimorf değişiklik görülmemektedir. PON1 enzimi ARE' nin substratı gibi davranır ama en iyi bilinen ortak özellikleri organafosfatları hidrolize etmesidir. ARE, PON1' deki değişimlerden etkilenmeyen ya da bu değişimlere maruz kaldığında değişiklik göstermeyen antioksidan fonksiyonu en iyi yansıtan asıl protein göstergesidir (87).

2.8. HEM OKSİJENAZ

Hem tetrapirol yapısında, merkezinde demir içeren önemli biyolojik aktivitelere sahip bir molekül olup enerji üretimi, detoksifikasyon, oksijen transportu ve depolanması görevleri olan proteinlerin yapısında bulunmaktadır. Hem oksijenaz (HO), biliverdin, demir ve karbon monoksitin (CO) oluşumuyla sonuçlanan bir enzimatik süreç olan hem katabolizmasında hız sınırlayıcı enzimdir. HO, oksijen ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) gerektiren bir reaksiyon olan hem halkasının açılmasını kolaylaştırır. Bu reaksiyon sonucunda oluşan biliverdin, biliverdin redüktaz tarafından hızla güçlü bir antioksidan olan bilirubine dönüştürülür (88,89).

HO enzimatik aktivitesi sonucu biliverdine ek olarak ferröz demir (Fe^{2+}) ve CO metabolitleri oluşur. CO, anti-enflamatuar, anti-apoptotik ve vazodilatasyon özellikleri gösterir. Ek olarak, HO' nun, hücre içi seviyelerini düzenleyerek veya transkripsiyonel bir kofaktör olarak görev yaparak çeşitli biyolojik süreçleri de modüle edebilmektedir (90).

HO' ın farklı genler tarafından eksprese edilen 3 farklı izoformu tanımlanmıştır ; HO-1 (indüklenen form), HO-2 (temel form) ve HO-3. Bu izoformların hücre tipleri, doku dağılımları, ekspresyonu arasında farklılıklar bulunmaktadır. HO-1 oksidatif strese neden olan birçok uyarana duyarlıdır ve hücresel stres kontrolünde rol oynayan

antioksidan etkinliğe sahip olan ana izoformdur (91). HO-2 hücresel homeostazda görev alarak hem'in biliverdine dönüştürülmesinde ve daha sonra bilirubine metabolize edilmesinde önemli bir rol oynar. HO-2 ayrıca ROT' un uzaklaştırılması için biliverdin ve bilirubin redoks döngülerine katılarak çeşitli fizyolojik olayları düzenleyebilen CO ve Fe^{2+} üretir (92).

HO-1, strese duyarlı bir protein olarak çeşitli düzenleyici ve koruyucu hücresel mekanizmalarda rol oynar (93) . HO-1'in odontoblast benzeri hücrelerde ve pulpa fibroblastlarında eksprese edildiği bildirilmiş, ayrıca pulpa hücrelerinde HO-1'in H2O2'nin sitotoksik etkilerine karşı koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, HO-1 ekspresyonunun ağız boşluğundaki birçok farklı hücre tipinde hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan önemli bir hücresel yanıt sağladığını göstermektedir. Artan HO-1 seviyesi, oksidatif hasara ve enflamasyona karşı ilk koruyucu ortam olarak hizmet edebilir (94,95) .

2.9. NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD 2 İLİŞKİLİ FAKTÖR 2

Oksidatif strese karşı verilen yanıtta 100'den fazla genin rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu genlerin ürünleri sinyal iletimi, proliferasyon ve immünolojik savunma reaksiyonları dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel faaliyetleri düzenler. ROT tarafından aktive edildiği bilinen sadece birkaç transkripsiyon faktörü olup nükleer transkripsiyon faktörü bunlardan biridir (96,97). Hücrenin oksidatif strese karşı savunma mekanizmasında başlıca transkripsiyon faktörü NRF-2' dir. NRF-2 detoksifiye edici enzimler ve antioksidan proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenler, oksidatif strese cevap olarak aktive veya inaktive olur (98,99). Normal şartlarda, NRF-2, inhibitörü olan INRF-2 ile bağlı bulunur ve NRF-2' nin transkripsiyonel aktivitesini inhibe eder. Oksidatif strese maruziyet sonucunda bir dizi sinyalizasyon olayı sayesinde NRF-2, HO-1, glutatyon peroksidaz, ferritin gibi detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu indükleyerek antioksidan yanıtı başlatır, hücreleri apoptozisten korur ve hücrelerin sağ kalımını sağlar (100–102). NRF-2, anti-inflamatuar, DNA onarımı, mitokondriyal fonksiyon, demir, lipid ve glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu, hücre döngüsü ve immün yanıtta da anahtar rol oynar (103,104).

Bakteri ve ürünlerine karşı savunma hattında ilk yanıt veren hücrelerden olan makrofajların iki önemli görevi vardır. M1 tip makrofajlar interlökin-6 (IL-6), interlökin-12 (IL-12) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinler üretirler ve periodontal dokularda enflamatuar reaksiyona ve doku hasarına katılırlar. M2 tip makrofajlar ise interlökin-4 (IL-4), interlökin-13 (IL-13) tarafından indüklenir ve anti-enflamatuar sitokinler salgılanarak periodontal dokuların yeniden yapılanmasında ve yara iyileşmesinde rol alırlar (105). NRF-2' nin makrofajlardaki genlerin yakınına bağlandığı ve M1 tipi makrofajların polarizasyonunu tersine çevirerek M2 tipi makrofajlara dönüşmelerini sağlayarak alveolar kemik rejenerasyonunu desteklediklerı gösterilmiştir (106).

NRF-2' nin koruyucu rolü, diyabet, kanser, Alzheimer, Parkinson ve multipl skleroz dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir (107–111). NRF-2'nin periodontitiste, esas olarak anti-oksidatif stres yoluyla, osteoklast aktivasyonunu inhibe ederek, periodontal hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu düzenleyerek belirli bir koruyucu etkisi vardır. Periodontal hastalıkta NRF-2 mekanizmasının derinlemesine araştırılması klinik uygulamalarda tedavi hedefleri sağlayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2023 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne muayene amacıyla başvuran periodontal olarak sağlıklı, ve Evre III Derece B periodontitis teşhisi koyulan 74 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan gönüllülere çalışmanın gerekçesi ve yöntemi beyan edildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Çalışmanın uygulanabilirliği için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.04.2023 tarih ve 2023/82 karar numaralı etik onayı alındı. Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyonu (BAP) birimi tarafından 2023/046 proje numarası ile desteklendi.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya periodontal dokuları etkileyebilecek sistemik hastalık ve/veya durumları olan (kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, romatoid artrit, diabetes mellitus, kemoterapi/radyoterapi) hastalar katılmadı. Ayrıca periodontal dokular üzerinde etki gösterebilecek herhangi bir ilaç kullanan, üçüncü azı dişleri hariç 20'den az doğal dişi bulunan, periodontitise bağlı olarak 5 veya daha fazla diş kaybı olan, son 6 ay içerisinde antibiyotik, anti-enflamatuar veya immünsupresif ilaç kullanmış ve periodontal tedavi görmüş olan, sigara içen, 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük bireyler ile hamile veya laktasyon dönemindeki kadın bireyler dahil edilmedi.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

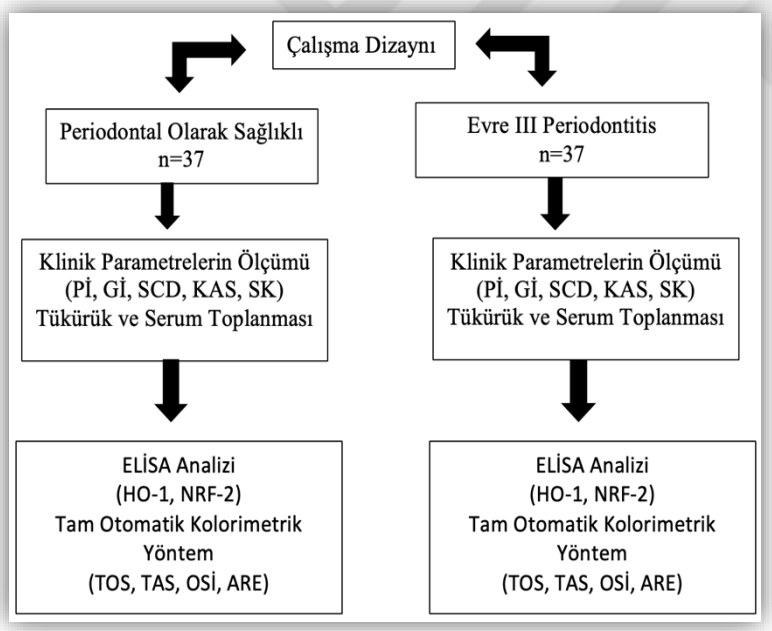
Hastaların muayenesinde ve periodontal durumun teşhisinde klinik periodontal indeksler ve panoramik radyografilerden yararlanılarak üçüncü azı dişleri hariç tüm dişler değerlendirildi. Başlangıçta hastalardan tükürük ve serum örnekleri toplandı. 2017 yılı Periodontal ve Peri İmplant Hastalıklar ve Koşullarının Sınıflandırılması Çalıştayı 2. konsensus raporunda bildirilen Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve

Koşulları adlı yeni sınıflandırmaya göre çalışma gruplar belirlendi (112). Çalışmada 2 farklı grup bulunmaktaydı bunlar;

Periodontal Sağlıklı : Radyografik olarak mine sement bileşimi ile alveoler kemik arası mesafe ≤ 2 mm, SCD ≤ 3 mm, tüm ağız sondlamada kanama yüzdesi ≤ %10 ve gingival indeks değerinin (Löe&Silness) ≤ 1 olması kriterlerine göre 19 kadın, 20 erkek olmak üzere 37 hasta seçildi.

Evre III Derece B Periodontitis : Alveoler kemik kaybı ile birlikte SCD ≤ 6 mm; KAK ≥ 5 mm, periodontitise bağlı diş kaybı ≤ 4, RKK/YAŞ 0.25-1 arasında olması ve biyofilm birikimine göre periodontal doku yıkımının uyumlu olması kriterlerine göre 20 kadın, 17 erkek olmak üzere 37 hasta seçildi.

Çalışma tasarımı Şekil 3.1.' de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışma tasarımı

3.3. KLİNİK İNDEKS VE ÖLÇÜMLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların ağız hijyeni ve periodontal sağlık durumlarının klinik olarak teşhisi Z.H.Y tarafından periodontal indeks ölçümleri yapılarak belirlendi. Hastaların tüm dişlerinin Pİ (Silness ve Löe), Gİ (Löe ve Silness) SCD, KAS ve SK ölçümleri Williams tipi periodontal sond kullanılarak yapıldı ve tüm ölçümler kaydedildi. Periodontal indeksler aşağıda anlatıldığı şekliyle skorlandı.

3.3.1. Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe)

Plak varlığı ve Silness ve Löe plak indeksine (Pİ) göre dişlerin kurutulmasından sonra dişin 4 yüzeyinden elde edildi, 0-3 arasında indeks değerleri verildi. Her dişe ait Pİ skorları toplanıp toplam diş yüzey sayısına bölündü (113). Pİ skor değerleri:

0: Mikrobiyal plak yok.

1: Serbest dişeti kenarında izlenen plak birikimi mevcuttur. Plak ancak periodontal sond kullanılarak gözlenebilir.

2: Çıplak gözle görülen dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta seviyede plak birikimi mevcuttur.

3: Dişeti kenarında, diş yüzeyinde ve interdental bölgede yoğun yumuşak eklenti mevcuttur.

3.3.2. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness)

Dişeti enflamasyonunun varlığı tüm dişlerin 4 yüzeyinden Löe ve Silness'in tanımladığı Gİ skoru kullanıldı. Periodontal sond diş üzerinde gezdirilerek her dişe ait 0-3 arasında indeks değerleri belirlendi. Her dişe ait Gİ skorları toplanıp toplam diş yüzey sayısına bölündü (114). Gİ skor değerleri:

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon varlığı, ödem ve kızarıklık mevcut, sondlamada kanama yok.

2: Sondlamada kanama varlığı, orta dereceli enflamasyon; dişeti ödemli, kızarık ve parlak.

3: Şiddetli enflamasyon varlığı; dişetinde hipertrofi, ülserasyon ve spontan kanama varlığı.

3.3.3. Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Sondlama cep derinliği tüm dişlerin 6 yüzeyinden olmak üzere milimetrik olarak kalibre edilmiş Williams periodontal sondu kullanılarak yapıldı. Serbest dişeti kenarının cep tabanına olan mesafesi milimetre cinsinden ölçüldü. Sond, diş yüzeyinin uzun aksına paralel tutularak ölçümler yapıldı, ölçüm sırasında dirençle karşılaşıldığında sonda uygulanan kuvvet bırakıldı.

3.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Klinik ataşman seviyesi tüm dişlerin 6 yüzeyinden olmak üzere dişin mine-sement sınırı ile periodontal cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak kalibre edilmiş Williams periodontal sondu kullanılarak yapıldı.

3.3.5. Sondlamada Kanama (SK)

Sondlamada kanama tüm dişlerin 4 bölgesinde periodontal sond ile gingival sulkusa sondun kendi ağırlığınca basınç uygulandıktan sonra ilgili alanda 30 saniye içerisinde kanama oluyorsa (+), kanama olmuyorsa (-) olarak değerlendirildi.

3.4. BİYOKİMYASAL ÖRNEKLERİN ELDE EDİLMESİ

3.4.1. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Uyarılmamış tükürük örneklerinin toplanması için hastanın kendini rahat hissettiği, bir klinik ortam seçilmiş, hastaların 2 saat herhangi bir şey yiyip içmemesi ve diş bakım ürünleri kullanmaması gerektiği anlatılmıştır. Sirkadyen ritim değişikliklerini önlemek için sabah 9:00-11:00 saatleri arasında hastaların ağızlarını su ile çalkalayıp tükürdükten sonra 5 dk boyunca tükürüğü ağız tabanında biriktirerek yavaş bir şekilde steril kaba aktarılması istendi. Tükürük örnekleri 1,5 ml Eppendorf tüplere aktarılarak analiz zamanına kadar -80°C'de muhafaza edildi (115) .

3.4.2. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Kan örnekleri antekübital fossadan ve hastalar oturur pozisyonda iken alındı. Örnekler 4000 rpm 3 dakika süre ile santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı ve 1,5 ml Eppendorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.5. BİYOKİMYASAL İŞLEMLER

Tükürük ve serum örneklerinden tespit edilen TAS, TOS, ARE, NRF-2, HO-1 seviyelerin tayini Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA, Enzim bağlı immünabsorbent yöntem) metodu kullanılarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya ABD. ölçüldü. Analiz günü örneklerin olduğu eppendorf tüpleri oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Kantitatif değerlendirmede TAS, TOS, OSİ, ARE kolorimetrik kiti (Rel Assay, Türkiye) NRF-2 ve HO-1 ELISA kiti (Bt-lab, Çin) üretici firmaların önerileri doğrultusunda uygulandı.

- **TAS ELISA prosedürü;**

Tükürük ve serum TAS ölçümü kolorimetrik ticari kitler kullanılarak EREL (2004) tarafından geliştirilen metod ile yapılmıştır.(Rel Assay, Türkiye). Bu ölçüm metodunun prensibi daha stabil bir ABTS (2,2'-azinobis-3-ethylebenzothiazoline-6-sulfonate) radikal katyonu olan ABTS+'nin karakteristik koyu mavi-yeşil renginin antioksidanlar tarafından renksiz hale getirilmesi esasına dayanır. Bu metodun standart çözeltisi troloks eşdeğeri (Vitamin E analog) olarak bilinen en kararlı antioksidan ile hazırlanır. Sonuçlar trolox mmol eşdeğeri/L olarak ifade edilir.

- **TOS ELISA prosedürü;**

Tükürük ve serum TOS ölçümü kolorimetrik ticari kitler kullanılarak EREL (2004) tarafından geliştirilen metod ile yapılmıştır.(Rel Assay, Türkiye). Bu ölçüm yönteminin prensibi numunede bulunan oksidanların demir -o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlemesi esasına dayanır. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirilmiştir. Ferrik iyon asidik bir ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturmuştur. Spektrofotometrik

olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarıyla orantılı olarak artar. Test hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar μmol H_2O_2 eşdeğeri/L cinsinden ifade edilmiştir.

- **OSİ Hesaplaması;**

TOS 'un TAS' a oranı ile OSİ değeri hesaplandı. Hesaplama için elde edilen TAS değerlerinin birimi μmol Troloks eşdeğeri /L cinsine dönüştürüldü ve OSİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

%OSİ = TOS (μmol H_2O_2 eşdeğeri/L) / TAS (μmol Trolox eşdeğeri/L) X 100

- **ARE ELISA prosedürü;**

Tükürük ve serum Arilesteraz aktiviteleri ölçümü ticari kitler (Rel Assay, Türkiye) ELISA kullanılarak ölçülmüştür. Paraokson hidroliz hızı (dietilpnitrofenilfosfat) 37 °C'de 412 nm'de absorpsiyon artışı izlenerek ölçülmüştür. Üretilen p-nitrofenol miktarı pH 8.5'te 18.290 M-1 cm-1 olan molar absorpsiyon katsayısından hesaplanmıştır Paraoksonaz aktivitesi U/L serum olarak ifade edilmiştir. Arilesteraz aktivitesini ölçmek için substrat olarak fenilasetat kullanılmıştır. Enzimatik aktivite, üretilen fenolün molar absorpsiyon katsayısı olan 1310 M-1 cm-1'den hesaplanmıştır. Bir birim arilesteraz aktivitesi, yukarıdaki koşullar altında dakikada üretilen 1 μmol fenol olarak tanımlanmış ve U/L olarak ifade edilmiştir.

- **NRF-2 ELISA prosedürü;**

Tükürük ve serum NRF-2 aktiviteleri ölçümü ticari kitler (Rel Assay, Türkiye) ELISA kullanılarak ölçülmüştür. Plaka, İnsan NRF-2 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan İnsan NRF-2 eklenerek ve kuyucuklarda kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan NRF-2 antikoru eklenir ve numunedeki İnsan NRF-2'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş İnsan NRF-2 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanır. Ardından substrat çözeltisi

eklenir ve İnsan NRF-2 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.

- **HO-1 ELISA prosedürü,**

Tükürük ve serum HO-1 aktiviteleri ölçümü ticari kitler (Rel Assay, Türkiye) ELISA kullanılarak ölçülmüştür. Plaka, İnsan HO-1 antikoru ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan Human HO-1 eklenir ve kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan HO-1 antikoru eklenir ve numunedeki İnsan HO-1'e bağlanır. Streptavidin-HRP eklenir ve Biyotinlenmiş İnsan HO-1 antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkandıktan sonra substrat çözeltisi eklenir ve İnsan HO-1 miktarıyla orantılı olarak renk gelişir. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450 nm'de ölçülür.



Şekil 3.2. Kuyucuklara yerleştirme hazırlıkları



Şekil 3.3. Kuyucukların yıkama işlemi



Şekil 3.4. ELISA mikro plak okuyucu

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Örneklem sayısının belirlenmesi için literatürde bu konuyla alakalı çalışma referans alınmış, yapılan analiz sonucunda α=0.05 olacak şekilde her grup için 36 bireyin dahil edilmesi gerektiği hesaplanmış ve çalışmanın gücü %95 olarak bulunmuştur (13).

Klinik ve biyokimyasal analizlerin istatiksel değerlendirmeleri SPSS (v.27.0, IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının analizi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım gösteren veriler İndependent Sample T testi, normal dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. Gruplar arasında klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi uygulandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 19 kadın, 18 erkek olmak üzere 37 periodontal sağlıklı ve 20 kadın, 17 erkek olmak üzere 37 Evre III derece B periodontitisli birey dahil edilmiştir. Bireylerin periodontal sağlıklı grubunda yaş ortalaması 39,48±9,78, Evre III periodontitis grubunda 39,05±10,17 idi. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1.' de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (p >0.05).

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik özellikler

	Sağlıklı (n=37)	**Evre III Periodontitis (n=37)**	**p**
Yaş ort.± SS	39,48±9,78	39,05±10,17	0.853
Cinsiyet			
Kadın n(%)	19(51,35)	20(54,05)	0.816
Erkek n(%)	18(48,65)	17(45,95)	
ort.± SS : Ortalama ± Standart sapma			

Çalışma gruplarının periodontal parametreleri tüm ağızdan alınmıştır. Pİ, Gİ, SCD, KAS ve SK medyan (min-maks) değerleri Tablo 4.2.' de gösterilmiştir. Periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı gruba göre klinik parametreler istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p < 0.01).

Tablo 4.2. Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası kıyaslanması

Klinik Parametreler	Sağlıklı (n=37)	Evre III Periodontitis (n=37)	p
Pİ			
(min-maks)	0	(0,92-2,28)	<0.001
medyan	0	1,72	
Gİ			
(min-maks)	0	(1,21-4,48)	<0.001
medyan	0	1,42	
SCD (mm)			
(min-maks)	(1,38-1,96)	(2,00-5,07)	<0.001
medyan	1,68	2,75	
KAS (mm)			
(min-maks)	(1,38-1,96)	(2,12-5,15)	<0.001
medyan	1,68	2,77	
SK (%)			
(min-maks)	0	(28,69-86,43)	<0.001
medyan	0	43,82	

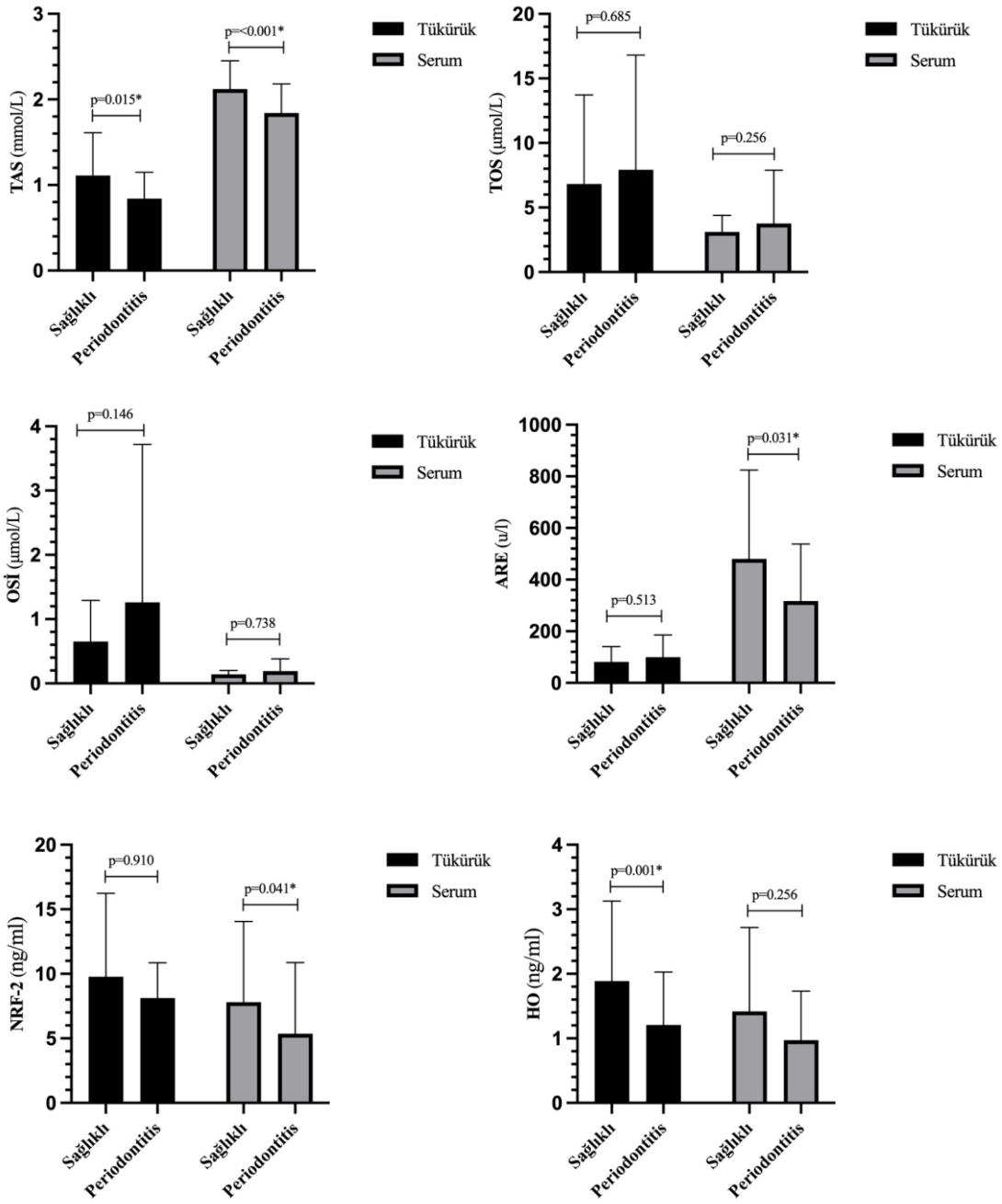
Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival indeks, SCD: Sondlama cep derinliği, KAS: Klinik ataşman seviyesi, SK: Sondlamada kanama

Kolorimetrik test tükürük ve serum TAS, TOS, OSİ ve ARE seviyelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Serum ve tükürük TAS seviyesi periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.015$). Serum ARE seviyesi periodontal sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.031$). Tükürük ARE, tükürük ve serum TOS, tükürük ve serum OSİ seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.513$, $p=0.685$, $p=0.256$, $p=0.146$, $p=0.738$). Gruplar arası farklılıkların medyan (min-maks.) değerleri Tablo 4.3.' de, ortalama değerleri Şekil 4.1.' de gösterilmektedir.

ELISA testi tükürük ve serum NRF-2, HO-1 seviyelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Serum NRF-2 ve tükürük HO-1 seviyesi periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.041$, $p=0.001$). Tükürük NRF-2 ve serum HO-1 seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.910$, $p=0.256$). Gruplar arası farklılıkların medyan (min-maks.) değerleri Tablo 4.3.' de, ortalama değerleri Şekil 4.1.' de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. Biyobelirteçlerin medyan (min-maks.) değerlerinin gruplar arası kıyaslanması

Parametreler	Sağlıklı (n=37) Medyan (Min-Maks.)	Evre III Periodontitis (n=37) Medyan (Min-Maks.)	p
TAS Tükürük (mmol/L)	0,97 (0,27-2,44)	0,82 (0,14-1,57)	0.015
TAS Serum (mmol/L)	2,17 (0,76-2,68)	1,86 (0,85-2,71)	<0.001
TOS Tükürük (µmol/L)	5,22 (0,30-32,85)	4,87 (0,94-46,83)	0.685
TOS Serum (µmol/L)	3,22 (0,28-19,63)	2,42 (0,98-19,63)	0.256
OSİ Tükürük (µmol/L)	0,40 (0,03-3,17)	0,55 (0,13-14,48)	0.146
OSİ Serum (µmol/L)	0,15 (0,02-0,30)	0,13 (0,05-1,10)	0.738
ARE Tükürük (u/L)	77,10 (6,10-257,60)	77,20 (14,10-378,20)	0.513
ARE Serum (u/L)	479,70 (90,30-1376,0)	191,60 (85,80-852,60)	0.031
NRF-2 Tükürük (ng/ml)	7,79 (2,13-29,17)	7,82 (2,61-15,85)	0.910
NRF-2 Serum (ng/ml)	5,03 (1,21-27,93)	3,01 (1,65-21,07)	0.041
HO-1 Tükürük (ng/ml)	1,54 (0,28-6,29)	0,87 (0,36-4,51)	0.001
HO-1 Serum (ng/ml)	0,89 (0,18-5,09)	0,62 (0,24-3,37)	0.256



Şekil 4.1. Biyobelirteçlerin ortalama değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması

Pİ ile tükürük TAS arasında düşük negatif korelasyon, Pİ ile serum TAS ve tükürük HO-1 arasında güçlü negatif korelasyon gösterilmiştir. Gİ ile serum TAS, serum ARE ve tükürük HO-1 arasında güçlü negatif korelasyon gösterilmiştir. SCD ve KAS ile serum TAS ve tükürük HO-1 arasında güçlü negatif korelasyon, serum NRF-2 arasında düşük negatif korelasyon gösterilmiştir. SK ile serum TAS ve tükürük HO-1 arasında güçlü negatif korelasyon, serum ARE arasında düşük negatif korelasyon

gösterilmiştir. Tablo 4.4.' de klinik parametreler ile biyobelirteçlerin korelasyonu gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Klinik periodontal parametreler ile biyobelirteçlerin korelasyonu

	TAS Tükürük	TAS Serum	TOS Tükürük	TOS Serum	OSİ Tükürük	OSİ Serum	ARE Tükürük	ARE Serum	NRF-2 Tükürük	NRF-2 Serum	HO-1 Tükürük	HO-1 Serum
Pİ	**-0,278***	**-0,413****	0,033	-0,118	0,152	0,035	0,177	-0,206	0,020	-0,155	**-0,361****	-0,088
Gİ	-0,225	**-0,404****	0,069	-0,097	0,164	0,039	0,016	**-0,320****	-0,006	0,194	**-0,380****	-0,073
SCD	-0,142	**-0,366****	0,051	-0,157	0,112	-0,016	0,055	-0,225	-0,091	**-0,261***	**-0,384****	-0,190
KAS	-0,146	**-0,351****	0,043	-0,144	0,106	-0,007	0,062	-0,217	-0,085	**-0,254***	**-0,379****	-0,190
SK	-0,228	**-0,382****	0,044	-0,076	0,141	0,05	0,066	**-0,262***	-0,019	-0,192	**-0,380****	-0,083

Spearman korelasyon analizi; *p<0.05, **p<0.01

TAS: total antioksidan seviye, TOS: total oksidan seviye, OSİ: oksidatif stres indeksi, ARE: arilesteraz, NRF-2: nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2, HO-1: hem oksijenaz

Biyobelirteçlerin birbiri ile olan korelasyonlarında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır tüm katılımcıların biyobelirteçler arası korelasyonu Tablo 4.5.' de gösterilmektedir. Tüm katılımcılarda;

- Tükürük TAS seviyesi tükürük TOS seviyesi ile zayıf pozitif korelasyon, serum NRF-2 ile zayıf pozitif korelasyon ve serum HO-1 ile güçlü pozitif korelasyon,
- Tükürük TOS seviyesi tükürük OSİ seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon, serum ARE ile zayıf negatif korelasyon
- Tükürük ARE seviyesi serum ARE seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Tükürük NRF-2 seviyesi tükürük HO-1 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Tükürük HO-1 seviyesi serum TAS seviyesi ile zayıf pozitif korelasyon,
- Serum TAS seviyesi serum TOS seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Serum TOS seviyesi serum OSİ seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Serum NRF-2 seviyesi serum HO-1 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon, göstermiştir.

Tablo 4.5. Tüm katılımcılarda biyobelirteçlerin korelasyonu

	TAS Tükürük	TAS Serum	TOS Tükürük	TOS Serum	OSİ Tükürük	OSİ Serum	ARE Tükürük	ARE Serum	NRF-2 Tükürük	NRF-2 Serum	HO-1 Tükürük	HO-1 Serum
TAS Tükürük		0,209	**0,252***	0,004	-0,098	-0,062	0,008	-0,150	-0,195	**0,234***	-0,168	**0,298****
TAS Serum	0,209		0,083	**0,413****	0,013	0,064	-0,090	0,179	0,072	0,216	**0,275***	0,096
TOS Tükürük	**0,252***	0,083		-0,155	**0,920****	-0,188	-0,172	**-0,246***	0,083	0,065	0,025	0,198
TOS Serum	0,004	**0,413****	-0,155		-0,139	**0,900****	0,122	0,228	0,100	0,117	0,087	0,072
OSİ Tükürük	-0,098	0,013	**0,920****	-0,139		-0,142	-0,164	-0,182	0,145	-0,010	0,063	0,091
OSİ Serum	-0,062	0,064	-0,188	**0,900****	-0,142		0,157	0,201	0,060	0,061	-0,033	0,056
ARE Tükürük	0,008	-0,090	-0,172	0,122	-0,164	0,157		**0,466****	0,017	0,063	0,015	-0,058
ARE Serum	-0,150	0,179	**-0,246***	0,228	-0,182	0,201	**0,466****		0,038	-0,084	0,205	-0,144
NRF-2 Tükürük	-0,195	0,072	0,083	0,100	0,145	0,060	0,017	0,038		0,130	**0,559****	0,005
NRF-2 Serum	**0,234***	0,216	0,065	0,117	-0,010	0,061	0,063	-0,084	0,130		0,101	**0,777****
HO-1 Tükürük	-0,168	**0,275***	0,025	0,087	0,063	-0,033	0,015	0,205	**0,559****	0,101		-0,148
HO-1 Serum	**0,298***	0,096	0,198	0,072	0,091	0,056	-0,058	-0,144	0,005	**0,777****	-0.148	

Spearman korelasyon analizi; *p<0.05, **p<0.01

TAS: total antioksidan seviye, TOS: total oksidan seviye, OSİ: oksidatif stres indeksi, ARE: arilesteraz, NRF-2: nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 HO-1: hem oksijenaz

Biyobelirteçlerin birbiri ile olan korelasyonlarında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır periodontal sağlıklı grubun biyobelirteçler arası korelasyonu Tablo 4.6.' da gösterilmektedir. Periodontal olarak sağlıklı grubunda;

- Tükürük TAS seviyesi tükürük NRF-2 seviyesi ile zayıf, tükürük HO-1 seviyesi ile güçlü negatif korelasyon,
- Tükürük TOS seviyesi tükürük OSİ seviyesi ile güçlü korelasyon,
- Tükürük ARE seviyesi serum ARE seviyesi ile güçlü korelasyon,
- Tükürük NRF-2 seviyesi tükürük HO-1 seviyesi ile güçlü korelasyon,
- Serum TAS seviyesi serum TOS seviyesi ile zayıf korelasyon,
- Serum TOS seviyesi serum OSİ seviyesi ile güçlü korelasyon,
- Serum NRF-2 seviyesi serum HO-1 seviyesi ile güçlü korelasyon, göstermiştir.

Tablo 4.6. Periodontal olarak sağlıklı grubun biyobelirteç korelasyonu

	TAS Tükürük	**TAS Serum**	**TOS Tükürük**	**TOS Serum**	**OSİ Tükürük**	**OSİ Serum**	**ARE Tükürük**	**ARE Serum**	**NRF-2 Tükürük**	**NRF-2 Serum**	**HO-1 Tükürük**	**HO-1 Serum**
TAS Tükürük		0,118	0,234	-0,115	-0,124	-0,073	0,006	-0,095	**-0,352***	0,218	**-0,431****	0,268
TAS Serum	0,118		-0,034	**0,387****	-0,022	0,064	-0,070	0,272	-0,193	-0,050	-0,021	-0,033
TOS Tükürük	0,234	-0,034		-0,137	**0,921****	-0,171	-0,128	0,021	0,052	0,191	0,079	0,315
TOS Serum	-0,115	**0,387***	-0,137		-0,074	**0,883****	-0,079	0,291	0,023	-0,054	0,117	-0,012
OSİ Tükürük	-0,124	-0,022	**0,921****	-0,074		-0,138	-0,144	0,070	0,185	0,124	0,239	0,213
OSİ Serum	-0,073	0,064	-0,171	**0,883****	-0,138		0,018	0,294	0,048	-0,031	0,075	0,015
ARE Tükürük	0,006	-0,070	-0,128	-0,079	-0,144	0,018		**0,498****	-0,033	-0,055	-0,133	-0,113
ARE Serum	-0,095	0,272	0,021	0,291	0,070	0,294	**0,498****		0,100	-0,216	0,115	-0,225
NRF-2 Tükürük	**-0,352***	-0,193	0,052	0,023	0,185	0,048	-0,033	0,100		-0,086	**0,731****	-0,081
NRF-2 Serum	0,218	-0,050	0,191	-0,054	0,124	-0,031	-0,055	-0,216	-0,086		-0,058	**0,949****
HO-1 Tükürük	**-0,431****	-0,021	0,079	0,117	0,239	0,075	-0,133	0,115	**0,731****	-0,058		-0,085
HO-1 Serum	0,268	-0,033	0,315	-0,012	0,213	0,015	-0,113	-0,225	-0,081	**0,949****	-0,085	

Spearman korelasyon analizi; *p<0.05, **p<0.01

TAS: total antioksidan seviye, TOS: total oksidan seviye, OSİ: oksidatif stres indeksi, ARE: arilesteraz, NRF-2: nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2, HO-1: hem oksijenaz

Biyobelirteçlerin birbiri ile olan korelasyonlarında Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır periodontitisli grubun biyobelirteçler arası korelasyonu Tablo 4.7.' de gösterilmektedir. Periodontitis grubunda;

- Tükürük TAS seviyesi serum ARE seviyesi ile zayıflı negatif korelasyon,
- Tükürük TOS seviyesi tükürük OSİ seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon, serum ARE seviyesi ile negatif pozitif korelasyon,
- Tükürük OSİ seviyesi serum ARE seviyesi ile zayıf negatif korelasyon,
- Tükürük ARE seviyesi serum ARE seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Tükürük NRF-2 seviyesi serum TAS ve tükürük HO-1 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon, serum NRF-2 ile zayıf pozitif korelasyon,
- Tükürük HO-1 seviyesi serum HO-1 seviyesi ile zayıf negatif korelasyon,
- Serum TAS seviyesi serum NRF-2 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,

- Serum TOS seviyesi serum OSİ seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon,
- Serum NRF-2 seviyesi serum HO-1 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon, göstermiştir.

Tablo 4.7. Periodontitis grubunun biyobelirteç korelasyonu

	TAS Tükürük	**TAS Serum**	**TOS Tükürük**	**TOS Serum**	**OSİ Tükürük**	**OSİ Serum**	**ARE Tükürük**	**ARE Serum**	**NRF-2 Tükürük**	**NRF-2 Serum**	**HO-1 Tükürük**	**HO-1 Serum**
TAS Tükürük		0,123	0,270	0,114	-0,035	0,052	0,082	**-0,371***	-0,048	0,011	-0,187	0,215
TAS Serum	0,123		0,310	0,288	0,266	0,015	0,015	-0,063	**0,338****	**0,427****	0,120	0,183
TOS Tükürük	0,270	0,310		-0,149	**0,933****	-0,200	-0,230	**-0,536****	0,149	-0,024	0,007	0,047
TOS Serum	0,114	0,288	-0,149		-0,138	**0,929****	0,295	0,136	0,189	0,253	0,007	0,151
OSİ Tükürük	-0,035	0,266	**0,933****	-0,138		-0,159	-0,213	**-0,361***	0,131	-0,038	0,041	-0,021
OSİ Serum	0,052	0,015	-0,200	**0,929****	-0,159		0,276	0,144	0,069	0,169	-0,046	0,107
ARE Tükürük	0,082	-0,090	-0,230	0,122	-0,213	0,157		**0,499****	0,096	0,288	0,202	0,046
ARE Serum	**-0,371***	-0,063	**-0,536****	0,136	**-0,361***	0,144	**0,499****		-0,036	-0,004	0,145	-0,128
NRF-2 Tükürük	-0,048	**0,338***	0,149	0,189	0,131	0,069	0,096	-0,036		**0,354***	**0,512****	0,087
NRF-2 Serum	0,011	**0,427****	-0,024	0,253	-0,038	0,169	0,288	-0,004	**0,354***		0,050	**0,520****
HO-1 Tükürük	-0,187	0,120	0,007	0,007	0,041	-0,046	0,202	0,145	**0,512****	0,050		**-0,364****
HO-1 Serum	0,215	0,183	0,047	0,151	-0,021	0,107	0,046	-0,128	0,087	**0,520****	**-0.364***	

Spearman korelasyon analizi; *p<0.05, **p<0.01

TAS: total antioksidan seviye, TOS: total oksidan seviye, OSİ: oksidatif stres indeksi, ARE: arilesteraz, NRF-2: nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2, HO-1: hem oksijenaz

5. TARTIŞMA

Son Küresel Hastalık Yükü Çalışması (GBD, 1990-2010) şunu göstermektedir: şiddetli periodontitis, %11,2'lik genel prevalans ve etkilenen yaklaşık 743 milyon insan ile dünya çapında en yaygın 6. hastalıktır ve periodontal hastalığın küresel yükü 1990'dan 2010'a %57,3 artmıştır (116,117). Periodontitis dünya çapında yetişkin nüfusta diş kaybının başlıca nedeni olup bu bireyler çoklu diş kaybı, dişsizlik ve çiğneme disfonksiyonu gibi durumlar için risk altındadır dolayısıyla bu durum periodontitisli hastaların beslenmelerini, yaşam kalitelerini ve özgüvenlerini etkilemenin yanı sıra sosyoekonomik ve sağlık hizmetleri maliyetleri gibi sorunları doğurmaktadır (33,118,119). Bu sebeplerden risk altındaki bireylerin ve periodontitisli hastaların erken ve doğru teşhisi büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı ve Evre III Derece B periodontitis hastalarının tükürük ve serum örneklerinde TAS, TOS, OSİ, ARE, HO-1 ve NRF-2 seviyeleri araştırılarak, periodontitis patogenezinde hastalık aktivitesi ile ilişkisi ve tanısal değeri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Genel olarak periodontal hastalıkların teşhisinde SCD, KAS, Gİ, Pİ ve RKK gibi klinik parametreler kullanılmaktadır. Ancak bu geleneksel klinik ölçümler hastalık aktivitesinden ziyade geçmiş periodontal durumun göstergeleridir, hastalık aktivitesini ve risk altındaki bireyleri teşhis etmekte yetersizdir ve sınırlı bilgi sağlar (120). Ancak mikrobiyal enfeksiyonun izlenmesi ve konakçı tepkisinin anlaşılabilmesi için biyokimyasal olarak analizler gereklidir (121,122).

Bu çalışma 2017 yılı Periodontal ve Peri İmplant Hastalıklar ve Koşullarının Sınıflandırılması Çalıştayı 2. konsensus raporunda bildirilen Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve Koşulları adlı yeni sınıflandırmaya göre yapılmıştır. Çalışmaya evre III periodontitisli hastalar dahil edilmiştir. Bunun sebebi bu evrede periodontitis şiddetinin evre I ve evre II' ye göre daha ileri seviyede olması ve evre IV periodontitis hastaları gibi sekonder oklüzal travma, destek dokularda ciddi sorunlar ve diş kaybına bağlı çiğneme bozuklukları sebebiyle periodontoloji, ortodonti, protetik diş tedavisi gibi birden çok disipline ait tedavilerin birlikte yürütülmesinin zorluğu durumlarının

olmamasıdır (28). Çalışmaya hastalığın ilerleme hızının daha fazla olduğu derece B hastalar dahil edilmiştir. Evrelendirme sisteminde ve periodontal hastalığın ilerlemesinde önemli katkıları olan risk faktörlerinden sigara ve diyabet çalışmada dışlama kriterleri olmuştur (30).

Hasta bireylerin teşhis edilmesi, prognozun öngörülebilmesi ve belirlenen hasta bireylerin tedavi yanıtlarının değerlendirilebilmesi amacıyla dişeti oluğu sıvısı (DOS), tükürük ve serum birçok çalışmada sıklıkla kullanılmaktadır (13,17,62,123–127). Birçok kanıt bölgenin kendine özgü özelliklerini yansıtması sebebi ile periodontitis teşhisi için DOS'un kullanılması gerektiğini savunsa da örnekleme için özel bir tekniğe ihtiyaç duyulur, dentisyonun tüm alanlarından toplanması zordur birleşim epitelinin bütünlüğünün korunması sebebiyle hassas bir tekniktir (128,129). Kolay toplanabilen, invaziv olmayan, tekrarlanan numune alma ve boylamsal izleme olanağı nedeniyle tükürük periodontitis için hastaya özel teşhisin temelini oluşturabilecek bakteri ve konak tepkisi aracılarını içerir ve oksidatif strese karşı ilk savunma hattı olarak da kabul edilir (130).

Baltacıoglu ve ark., periodontal sağlıklı ve periodontitisli hastaları karşılaştırdıkları çalışmasında tükürük örnekleri toplamış hastalık varlığının teşhisi için tükürüğün değerli olduğunu ve örneklerin toplanması sırasında diğer biyoörneklerin toplanmasına göre daha az uyum sorunuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (13). Tükürük uyarılmış ve uyarılmamış olmak üzere 2 farklı metotla toplanabilmektedir. Uyarılmamış tükürüğün genel ağız içi durumu temsil etmesi nedeniyle, parametrelerin değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar sağladığı görülmüştür (131).

Periodontal hastalığın sistemik etkili enflamatuar bir hastalık olduğu bilinmekte olup teşhis ve tedavisinde kullanılan serum büyük hacimler toplanabilmesi ve hızla örneklemenin yapılabilmesi ile sistemik biyobelirteçlerin gösterilmesinde önemlidir (132). Tüm bu sebeplerden dolayı çalışmamızda hastalardan uyarılmamış tükürük ve serum örnekleri toplanmıştır.

ELISA serum, DOS veya tükürük gibi çeşitli vücut sıvıları içerisindeki herhangi bir molekülün kantitatif veya kalitatif analizi için kullanılan, klinik teşhis ve

araştırmalar için hızlı ve güvenilir sonuç veren, altın standart olarak kabul edilen analitik bir biyokimyasal analizdir. Antijene özgü antikorların kullanımı ile kuyucuklarda renk değişimi veya floresans gözlenmektedir, bu sayede optik dansiteler ölçülerek biyolojik sıvılardaki özgül proteinler tespit edilmektedir (133). Molekülün yakalanma ve tespit edilme yöntemine göre direkt, indirekt, sandwich ve yarışmalı ELISA metodları tanımlanmıştır. Bu metodlar içinde diğerlerine kıyasla daha hassas ölçüm yapabilen ve özgüllüğü en yüksek olan sandwich ELISA yöntemidir ve periodontoloji çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir (134). Çalışmamızda bu sebeplerden ötürü sandviç ELISA yöntemi tercih edilmiştir.

Periodontal hastalıklar, patojenik bakteriler ile konağın immüno-enflamatuar yanıtları ve çeşitli risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Konak ile biyofilm arasında başlangıçta bir denge bulunmaktadır ancak plak birikimin artması ile etiyolojik ajan olan biyofilm içindeki ağırlıklı olan gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler ve ürünlerine karşı anormal bir konak yanıtı meydana gelir, periodontal doku tahribatının çoğunluğu bu sebepten kaynaklanmaktadır (135). Patojenik biyofilm tarafından konak tepkisinin başlatılmasından sonra, bakteriyel enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olan nötrofiller periodontal doku ve dişeti oluğunda toplanan en yaygın enflamatuar hücreler haline gelir ve periodontitiste ROT' un baskın kaynağı olduğuna inanılır (43). Artan ROT üretimi ile antioksidanlar arasındaki dengesizlik periodontitis patogenezinde rol alan oksidatif stresi yaratır (136). Bununla birlikte, ROT çok kısa bir ömre sahiptir ve tespit edilmesi kolay değildir. Bu nedenle, ROT ile ilgili yıkım ürünleri ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların aktivitesi, periodontitis patogenezinde oksidatf stres ile ilgili olayların sonuçlarını değerlendirmek için ideal adaylardır (137).

Çalışmamızda klinik bulgular mevcut literatürdeki veriler ile uyumlu olup tüm klinik periodontal parametrelerde periodontitisli hasta grubunda periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (13,17,61,138).

Farklı çok sayıda oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik değildir, zaman alıcıdır ve moleküllerin birbiriyle etkileşimi tam olarak yansıtılamayabilir. Bu

nedenle TOS düzeyleri ölçümü pratik bir yaklaşım sağlamaktadır (14). Literatürde periodontitis ile serum ve tükürük TOS seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (61–63,126,127,138,139).

Yaptığımız çalışmada periodontitisli hasta grubunda periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek tükürük TOS seviyeleri olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak, Akalın ve ark. yapmış oldukları kesitsel bir çalışmada, kronik periodontitisli hastalarda tükürük TOS seviyelerini değerlendirmişler ve periodontitisli grupta istatistiksel olarak daha yüksek tükürük TOS seviyesi saptamışlardır (61). Yapılan diğer kesitsel çalışmalarda ise sonuçlarımızla benzer şekilde, periodontal olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli gruplar arasında tükürük TOS seviyeleri araştırılmış olup, kronik periodontitisli grupta tükürük TOS seviyesi daha yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamış, periodontitis hastalarının oksidan durumundaki değişikliklerin, bakteri yükünün artması ile ilişkili olmadığını, bu değişikliklerin düzensiz bir immün cevaba bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (63,139). Tükürük TOS seviyesinde anlamlı bir farklılık bulunmamasının nedenleri arasında muhtemelen tükürüğün karmaşık yapısı, akış hızı, hastalık aktivitelerinin çeşitliliği ve tükürüğün çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Oksidan/antioksidan sistemlerin aktivitesini etkilemiş olabilecek katılımcıların diyetleri, sosyo-ekonomik durumları gibi birçok değişken bulunmaktadır, bu da hasta seçiminin önemli bir parametre olduğunun göstergesidir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular artan tükürük TOS seviyesinin periodontitis patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre periodontitis grubunda, periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla yüksek seviyede serum TOS seviyesi bulundu, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koyulmadı. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Sezer ve ark. ve Esen ve ark. tarafından yapılan kesitsel çalışmalarda da periodontal sağlıklı ve kronik periodontitis hastalarında serum TOS seviyelerini karşılaştırmışlar ve serum TOS seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (138,140). Bulgularımızın aksine, Wei ve ark. başlangıç periodontal tedavisinin oksidatif stres parametrelerine etkilerini serum örneklerinde inceledikleri çalışmada, kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha anlamlı

yüksek seviyede serum TOS seviyeleri saptamış olup, başlangıç periodontal tedavi sonrasında periodontitisli hasta grubunda anlamlı bir azalma gözlemlemişlerdir (62). Çalışma sonucumuza benzer şekilde, yapılan bazı prospektif çalışmalarda da periodontitis grubunda yüksek serum TOS seviyeleri bulunmuş, ancak periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koyulmamıştır (126,127). Diğer taraftan Akalın ve ark. yaptıkları çalışmada serumdaki TOS seviyesini tükürüktekinden daha yüksek bulmuş ve bu yüzden oksidan durumların hem periodontal bölgede lokal olarak hem de sistemik olarak bir artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır (61) Çalışma sonuçlarımızda yüksek serum TOS seviyelerinin bulunması oksidan durumların sistemik olarak da artışını göstermiştir. Böylece periodontitis patogenezinde rolü olduğu bilinen yüksek TOS seviyelerinin çalışmamızla uyumlu şekilde hem lokal hem de sistemik artışının meydana geldiğini söyleyebiliriz.

Ortaya çıkan ROT 'ne karşı oluşan antioksidan savunma yanıtının tamamı TAS' ı oluşturur ve fizyolojik şartlarda yüksek TAS seviyesi sağlığın bir göstergesidir. TAS, total protein (%85;başlıca albümin), ürik asit, bilirubin, karotenoidler, tokoferol ve askorbik asit antioksidan kapasitelerinin toplamı sonucu meydana gelmektedir (141) . Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi zaman alıcıdır, pratik değildir ve antioksidan etkilerin birbirini etkilediğinden, bir numunenin total olarak TAS ölçülmesi pratik bir yaklaşım sağlamaktadır (76). Literatürde periodontitis ile tükürük ve serum TAS arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (11,126,139,142–146) .

Çalışmamızın sonuçlarına göre periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitis grubunda kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek seviyede tükürük TAS seviyeleri bulundu. Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzer şekilde Guentsch ve ark. yaptıkları çalışmada kronik periodontitisli ve periodontal sağlıklı hastalarda başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrası tükürük TAS seviyelerini değerlendirmişlerdir. Başlangıç periodontal tedavisi öncesi alınan tükürük örneklerinde sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük tükürük TAS seviyeleri bulmuşlardır (142). Literatürde yapılan diğer kesitsel çalışmalarda, verilerimizle uyumlu şekilde, tükürük TAS seviyeleri

periodontal olarak sağlıklı grupta istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (139,145). Diğer taraftan çalışma sonuçlarımızla çelişkili olarak Brock ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada, periodontitis ve sağlıklı kontrol gruplar arasında tükürük TAS seviyelerinde anlamlı farklılıklar bulamamışlardır (11).

Moore ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise, tükürük TAS seviyesinin periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. (143), Su ve ark. ise periodontitisli hasta grubunda periodontal sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tükürük TAS seviyeleri bulduklarını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu oksidatif stres koşullarında artan oksidatif hasara karşı yanıt olarak antioksidan savunmanın cevabı ile artan DOS' dan gelen antioksidanların, tükürüğün düşük antioksidan seviyesini artırdığı şeklinde yorumlamışlardır. (147).

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı grupta, periodontitisli gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek serum TAS seviyeleri bulundu. Agresif periodontitis, kronik periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı grupların karşılaştırıldığı kesitsel çalışmalarda da bizim sonuçlarımızla paralel şekilde serum TAS seviyeleri periodontal olarak sağlıklı grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre periodontitis patogenezinde azalan serum TAS seviyelerinin önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır (13,146). Ancak literatürde bulgularımızın zıttı olacak şekilde sonuçlanmış kesitsel çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalarda serum TAS seviyelerinde periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (11,138). Chapple ve ark. serumun, periodontal hastalık patogenezinde antioksidan sistemindeki değişikliklerin sistemik yansımasını değerlendirmede kullanılabileceğini söylemişlerdir. Yine bu çalışmanın sonucu olarak periodontitisli hasta grubunda serum TAS seviyelerinin azalmış olduğunu ve bunun, periodontal hastalık şiddeti ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (148). Antioksidan savunma sisteminin dinamik seyir göstermesi periodontitis patogenezinde antioksidan enzimlerin azalması ve/veya artması ile sonuçlanır. Oksidatif hasarın ilk aşamasında, serum antioksidan konsantrasyonunda artış gözlenirken, devam eden ROT üretimi ile antioksidan savunma sistemlerini tüketilir ve serum TAS seviyelerinde azalmalar meydana gelebilir (149). Ayrıca TAS

değerinin, farklı antioksidanların aktivitesini içeren ve çoğunlukla onların etkileşimine ve sinerjistik etkilerine bağlı olan karmaşık bir parametre olduğu da unutulmamalıdır (150). Çalışmalar arasındaki farklılık bu sebeplerden ötürü meydana gelmiş olabilir.

Oksidanlar ve antioksidanlar arasında normal şartlarda bir denge bulunmaktadır. Bu denge TOS' un TAS' a oranı olan OSİ tarafından belirlenir. OSİ, oksidatif stres derecesini daha net ortaya koymak amacı ile geliştirilen bir parametredir (14). Çalışmamızda serum ve tükürük örneklerinde periodontitisli grupta daha yüksek OSİ değerleri saptadık ancak gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark ortaya koyamadık. Yapılan kesitsel çalışmalarda sonuçlarımızla benzer şekilde serum OSİ değerleri periodontitisli grupta periodontal sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır (127,138,140). Çalışma sonuçlarımıza zıt şekilde Sarı ve ark. tükürük ve serum OSİ değerlerini periodontal olarak sağlıklı gruba kıyasla periodontitis grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuştur (151). Periodontitis varlığında OSİ değeri artmakta olup bu durum çalışmamızla da uyumludur.

Yapılan korelasyon analizlerinin sonucunda çalışmamızda tüm katılımcıların TOS ve OSİ seviyeleri ile klinik parametreler arasında bir korelasyon gözlemlenmezken, serum TAS seviyeleri ile bütün klinik parametreler arasında güçlü negatif korelasyon gözlemledik. Yapılan kesitsel bir çalışmada, bulgularımızın zıttı şekilde klinik periodontal parametreler ile serum, tükürük TOS ve OSİ seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, güçlü pozitif korelasyonlar, bulgularımızla benzer şekilde ise serum ve tükürük TAS seviyeleri ile bütün klinik parametreler arasında güçlü negatif korelasyon gözlemlenmiştir (13). Bir diğer kesitsel çalışmada da, çalışmamızın bulgularıyla çelişen şekilde, serum TOS ve OSİ seviyeleri ile tüm klinik parametreler arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilirken, serum TAS seviyesi ile herhangi bir klinik periodontal parametre arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (151).

Çalışma sonuçlarımıza göre tüm katılımcıların biyokimyasal verilerin korelasyonunda, tükürük TAS seviyesi ile tükürük TOS seviyesi arasında zayıf pozitif korelasyon, serum TAS seviyesi ile serum TOS seviyesi arasında güçlü pozitif

korelasyon, tükürük TOS seviyesi ile tükürük OSİ seviyesi arasında güçlü pozitif korelasyon, serum TOS seviyesi ile serum OSİ seviyesi arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan çalışmalarda da tükürük, serum TOS değerleri ile tükürük ve serum OSİ değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar gözlenmiştir (13,17).

Lipid ve glikoz metabolitlerinin oksidasyonu ile antioksidan sistemde önemli bir yeri olan ARE' nin artan oksidatif stres ile etkinliğinde azalma olduğu bilinmektedir (152,153). ARE aktivitesi metabolik sendrom, diyabet, psöriazis, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli enflamatuar ve otoimmün hastalıkların kontrolünde potansiyele sahiptir (17,154,155). Literatürde ARE seviyesi ile periodontitis patogenezi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (17,138).

Çalışma sonuçlarımıza göre periodontal olarak sağlıklı grupta serum ARE seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu, gruplar arasında tükürük ARE seviyeleri arasında fark bulunmadı. Psöriazis ve periodontitis benzer patojenik mekanizmalara ve semptomlara sahiptir. Periodontitis patogenezinde rolü olan oksidatif stres, psöriazis gibi çeşitli inflamatuar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (156). Paksoy ve ark. psöriazisli hastalarda yaptıkları kesitsel çalışmada hem psöriazis-periodontal sağlıklı hemde sistemik-periodontal sağlıklı gruplarında kronik periodontitisli bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ARE seviyeleri göstermişlerdir (17). Yine bu çalışmada klinik periodontal parametreler ile tükürük ARE seviyeleri arasında yapılan korelasyonda Pİ, Gİ, SK değerlerinde pozitif korelasyon gösterilmiş olup bizim çalışmamızda ise tükürük ARE seviyesi ile klinik parametreler arasında bir korelasyon bulunamamış ancak serum ARE seviyesi ile Gİ, SK arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Sezer ve ark. yapmış oldukları kesitsel çalışmada ise, periodontal olarak sağlıklı grup ile periodontitisli grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır bu bulgu bizim sonuçlarımız ile farklılık oluşturmaktadır. (138). Çalışmamızda serum ARE seviyesinin anlamlı farklılık oluşturması ve tükürük TOS seviyesi ile serum ARE seviyesi arasında negatif korelasyonun gösterilmesi sebebiyle ARE' nin antioksidan mekanizmada lokal etkinliğindense sistemik etkinliğinin daha fazla olduğu düşünülebilir.

Serbest radikaller, periodontal doku yıkımına aracılık eder. Ortaya çıkan bu doku hasarını da önlemek için, organizma içinde çok sayıda antioksidan mekanizma bulunur. Bu sistemlerden biri HO enzimleridir. HO, hem katabolizmasında rol oynayan bir hız sınırlayıcı enzim olup, hem katabolizmasında rol oynayan anahtar enzimdir (157,158). Özellikle HO-1 çeşitli ajanlar tarafından aktive edilen bir stres tepkisi proteinidir ve hücrelerde çeşitli düzenleyici ve koruyucu mekanizmalarda yer alır (157). HO-1, antioksidasyon, anti-enflamasyon ve anti-apoptozis dahil olmak üzere birden fazla mekanizma yoluyla doku hasarına karşı koruma sağlar. HO-1' ın hücresel veya doku hasarındaki rolü daha önce gösterilmiş ve artmış indüksiyonunun oksidatif strese karşı koruyucu bir rolü olduğu öne sürülmüştür (159). Yapılan birçok çalışmada pankreatit, diyabet, nefrit ve ateroskleroz gibi enflamatuar durumlarda artan HO-1 ekspresyonu tanımlanmıştır ancak yapılan literatür taramasında periodontitis patogenezinde HO-1' in rolünü gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bilinen kadarıyla çalışmamız periodontitisli hastalarda tükürük ve serum örneklerinde HO-1 seviyelerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Diş hekimliğinde yapılan çalışmalarda, HO-1 pulpa ve periodontal ligament hücrelerinin biyolojik aktivitelerinin altında yatan temel bir mekanizma olarak çalışılmış olup, HO-1'in insan periodontal ligament hücrelerini, periodontal enflamasyon derecesiyle ilişkili olan RANKL ekspresyonuna karşı koruduğu belirtilmiştir (160). Yapılan literatür çalışmalarına bakıldığında, kronik periodontitisli sigara içenlerde, dişeti epitelinde ve bağ dokusunda daha belirgin HO-1 ekspresyonu olduğu bildirilmektedir (158). Artan miktarda kanıt, HO-1'in enflamatuar yanıtların modülasyonunda rol oynadığını göstermektedir (161,162). Çalışmalarda HO-1'in LPS kaynaklı yanıtlarla ilişkili olduğunu ve HO-1 indükleyicisi olan hemin' in makrofajlarda LPS kaynaklı nitrik oksit (NO) üretimini inhibe ettiğini göstermektedir. Ek olarak, HO-1 indüksiyonu, epitel hücrelerinde TNF-α kaynaklı enflamatuar hasarı hafifletebilmiş ve ratlarda akut akciğer yaralanmalarında LPS kaynaklı pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu sonuçlar, HO-1 aktivasyonunun enflamasyonu ve doku hasarını azaltmak için endojen bir savunma mekanizması olarak hareket edebileceğini göstermektedir (163–166).

Yaptığımız çalışmada periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda hem serum hem de tükürükteki HO-1 seviyesi periodontitisli hasta grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca periodontal olarak sağlıklı grupta tükürük HO-1 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bütün klinik periodontal parametreler ile tükürük HO-1 seviyesi arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda tükürük seviyelerinde anlamlı artışın daha belirgin olmasının lokal etkinlik düzeyinde verilen hızlı cevap mekanizması ve oral biyokimyasal/immünolojik süreçlerdeki doku cevabının artması olarak değerlendirilmektedir.

Monositler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri gibi birçok mononükleer bağışıklık hücresinin doğrudan infiltrasyonu ve enflamatuar sitokinlerin üretimi kronik enflamasyona yol açar. Periodontal hastalık sürecinde ve ilerlemesi sırasında, kalıcı pro-enflamatuar yanıtlar polimorfnükleer lökositlerin (PMNL) lezyona toplanmasını teşvik eder. Bu bölgelerde, PMNL enzimlerinin ve ROT' un ekstraselüler ortama sürekli salınımı vardır. Bu nedenle NRF-2 nötrofiller aracılığıyla etkinliğini daha kapsamlı gösterir (167,168). NRF-2, özellikle antioksidan ekspresyonunu düzenleyen ve periodontitisli hastalardan alınan nötrofillerde bariz şekilde düzenleyici rolü olduğu görülen önemli bir transkripsiyon faktörüdür (169). Bu bağışıklık hücrelerinde NRF-2'nin periodontitis patogenezindeki düzenleyici rolünün anlaşılması ve bu hücreler tarafından sitokinlerin ekspresyonunun anlaşılması, periodontitis için yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olma potansiyeline sahiptir (170).

Periodontal sağlığın korunması için PMNL ve makrofaj metabolizmasının sıkı bir şekilde düzenlenmesinin önemi, periodontitis ile ilgili çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (167,168,171). Periodontitis hastalarında, PMNL' lerin belirgin bir şekilde daha yüksek ROT seviyeleri ürettiği ve daha fazla periodontal doku kaybı gösterdiği bildirilmektedir (38). Sağlıklı bireylerde periodontal yapıdaki oksidatif stresin kontrolü, NRF-2'nin sürekli bakteri, nötrofil ve makrofaj etkileşimleri karşısında periodontal dokuları korumak için önemli bir rol oynadığını göstermektedir (172). Bilinen kadarıyla çalışmamız periodontitisli hasta grubunda serum ve tükürük örneklerinde ELISA yöntemi ile NRF-2' yi inceleyen ilk çalışmadır.

Bhattari ve ark. yaptıkları çalışmada ratlarda oluşturdukları periodontitis modelinde bir antioksidan olan resveratrolü uygulamışlardır. Resveratrol NRF-2 sinyali yoluyla HO-1 indüksiyonunu artırmış böylece antioksidan savunma sistemini uyararak gingival fibroblastlarda pro-enflamatuar faktörlerin üretimini inhibe ettiğini ve ratları periodontal doku hasarından koruduğunu göstermişlerdir (173). Qi ve ark. yaptıkları çalışmada bir anti-enflamatuar olan isorhamnetinin gingival fibroblastlarda NRF-2 ve HO-1 indüksiyonunu artırdığını göstermişlerdir (174). NRF-2'nin aktivasyonu ve transkripsiyonu HO-1 ekspresyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, NRF-2/HO-1 sinyal aktivasyonu oksidatif stres kaynaklı hasardan korumak ve sistemi kontrol etmek için önemli olabilir (175–177).

Çalışmamızda, serum NRF-2 seviyesi periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda periodontitisli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum, NRF-2' nin lökosit aracılı kan dolaşımı etkisinde önemli rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, PMNL' ler tarafından aşırı ROT üretimi ve plazma antioksidan kapasitesinin azalması, periodontitisli hastalarda daha genel, oksidatif stres ortamının varlığını düşündürmektedir. Çalışmamızda tüm katılımcılarda yapılan korelasyonlarda tükürük ve serum NRF-2 seviyeleri ile tükürük ve serum HO-1 seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu durum NRF-2' nin aktivasyonu ile HO-1 indüksiyonunun artışıyla uyumlu bir bulgudur.

Çalışmada elde edilen veriler ışığında HO-1 lokal etkinliğinin oksidatif stres ve enflamasyon durumunda daha etkili bir gösterge olduğu, NRF-2 içinse dolaşım aracılığıyla PMNL ile doğrudan ilişkili olmasından dolayı sistemik dolaşımdaki miktarının lokal bölgedeki miktarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Çalışma dizaynımız kesitsel olarak tasarlanmıştır ve büyük hacimde toplanılabilirlik sebebiyle tükürük ve serum örnekleriyle çalışılmıştır. Biyobelirteçlerin periodontitis patogenezdeki rolünü ortaya koymak için başlangıç periodontal tedavisinin etkilerinin incelendiği prospektif çalışmalara ve DOS ile ilişkilendirilmeye ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS, SK) periodontitis grubunda periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Tükürük ve serum TAS seviyeleri periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Serum ARE seviyesi periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Serum NRF-2 seviyesi periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Tükürük HO-1 seviyesi periodontal olarak sağlıklı grupta periodontitisli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- Serum TAS seviyesi ile bütün klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS, SK) arasında güçlü negatif korelasyon gösterilmiştir.
- Tükürük HO-1 seviyesi ile bütün klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS, SK) arasında güçlü negatif korelasyon gösterilmiştir.
- Serum NRF-2 seviyesi serum HO-1 seviyesi ile ve tükürük NRF-2 seviyesi tükürük HO-1 seviyesi ile güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir.
- Tükürük TAS seviyesi serum NRF-2 ve serum HO-1 ile, tükürük HO-1 seviyesi serum TAS seviyesi ile zayıf pozitif korelasyon gösterilmiştir.
- Periodontitis grubunda serum TAS, tükürük TAS, serum ARE, serum NRF-2, tükürük HO-1 seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunması, serum TAS seviyesi ile tükürük HO-1 seviyesinin bütün klinik periodontal parametreler ile negatif korelasyon göstermesi ve NRF-2 ile HO-1 seviyeleri arasında gösterilen güçlü pozitif korelasyon, periodontitis patogenezinde azalan antioksidan durumun göstergesi olarak NRF-2 ve

HO-1' ın teşhiste önemli biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

- NRF-2 ve HO-1 'in periodontitis patogenezindeki rolünü göstermek için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Armitage GC. Clinical evaluation of periodontal diseases. Periodontol 2000. 1995 Feb 23;7(1).

2. Miyasaki KT. The Neutrophil: Mechanisms of Controlling Periodontal Bacteria. J Periodontol. 1991 Dec;62(12).

3. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple ILC. Neutrophil Hyper-responsiveness in Periodontitis. J Dent Res. 2007 Aug 12;86(8).

4. Lunec J. Free radicals: their involvement in disease processes. Vol. 27, Review Article Ann Clin Biochem. 1990.

5. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergström KG, Åsman BE. Constitutionally Hyperreactive Neutrophils in Periodontitis. J Periodontol. 2003 Feb;74(2):219–24.

6. Gustafsson A, Ito H, Åsman B, Bergström K. Hyper-reactive mononuclear cells and neutrophils in chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2006 Feb;33(2):126–9.

7. Sculley D V., Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. Proceedings of the Nutrition Society. 2002 Feb;61(1):137–43.

8. Fredriksson M, Gustafsson A, Åsman B, Bergström K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: Generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. J Clin Periodontol. 1998;25(5):394–8.

9. Key Jr. LL, Wolf WC, Gundberg CM, Ries WL. Superoxide and bone resorption. Bone. 1994 Jul;15(4):431–6.

10. Bartold PM, Wiebkin and OW, Thonard JC. The effect of oxygen-derived free radicals on gingival proteoglycans and hyaluronic acid. J Periodontal Res. 1984 Jul 30;19(4):390–400.

11. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. J Clin Periodontol. 2004 Jul;31(7):515–21.

12. Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: Cause or effect? J Clin Periodontol. 2007 Feb;34(2):103–10.

13. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid Peroxidation Levels and Total Oxidant/Antioxidant Status in Serum and Saliva From Patients With Chronic and Aggressive Periodontitis. Oxidative Stress Index: A New Biomarker for Periodontal Disease? J Periodontol. 2014 Oct;85(10):1432–41.

14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005 Dec;38(12):1103–11.

15. Zuckerbraun B. Heme oxygenase-1: A cellular Hercules. Hepatology. 2003 Apr;37(4):742–4.

16. Poss KD, Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997 Sep 30;94(20):10925–30.

17. Paksoy T, Ustaoğlu G, Yaman D, Arıöz Ö, Demirci M, Ünlü Ö, et al. The link between total antioxidant status, total oxidant status, arylesterase activity, and subgingival microbiota in psoriasis patients. Int J Dermatol. 2022 Dec 30;61(12):1487–96.

18. Nguyen SD, Sok DE. Oxidative inactivation of paraoxonase1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. Free Radic Res. 2003 Dec;37(12):1319–30.

19. Juturu V, Sahin K, Pala R, Tuzcu M, Ozdemir O, Orhan C, et al. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF-kB and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. J Inflamm Res. 2016 Aug;Volume 9:147–54.

20. Constıtutıon Of The World Health Organızatıon 1.

21. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018 Jun 21;89(S1).

22. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. J Clin Periodontol. 2005 Oct 26;32(s6):210–3.

23. Page RC, Eke PI. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. J Periodontol. 2007 Jul;78(7S):1387–99.

24. Newman M THKPCF. Carranza's Clinical Periodontology. . 2012.

25. Cai R, Wang L, Zhang W, Liu B, Wu Y, Pang J, et al. The role of extracellular vesicles in periodontitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2023.

26. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. J Clin Periodontol. 2017 May 8;44(5):456–62.

27. Van Dyke TE. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. J Periodontol. 2008 Aug;79(8S):1601–8.

28. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S173–82.

29. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018 Jun 1;45:S1–8.

30. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S159–72.

31. Beck J ASJr. Epidemiology of gingival and periodontal diseases. In: Carranza's Clinical Periodontology. 2007. p. 110–31.

32. Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol. 1999 Dec;4(1):32–7.

33. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. J Clin Periodontol. 2015 Apr 31;42(S16).

34. Dzink JL, Tanner ACR, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. J Clin Periodontol. 1985 Sep 14;12(8):648–59.

35. Birkedal-Hansen H, Moore WGI, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, et al. Matrix Metalloproteinases: A Review. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1993 Jan 1;4(2):197–250.

36. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976 Mar;34(3):235–49.

37. Kornman KS, Page RC, Tonettı MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. Periodontol 2000. 1997 Jun 23;14(1):33–53.

38. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. Periodontol 2000. 2007 Feb 4;43(1):160–232.

39. 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. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine. 1999;10(4):458–76.

40. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Krause KH. Reactive oxygen species: From health to disease. Vol. 142, Swiss Medical Weekly. SMW supporting association; 2012.

41. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007 Jan;39(1):44–84.

42. 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. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1999 Jul 1;10(4):458–76.

43. Miyasaki KT. The Neutrophil: Mechanisms of Controlling Periodontal Bacteria. J Periodontol. 1991 Dec;62(12):761–74.

44. Gölz L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. LPS from *P. gingivalis* and Hypoxia Increases Oxidative

Stress in Periodontal Ligament Fibroblasts and Contributes to Periodontitis. Mediators Inflamm. 2014;2014:1–13.

45. Chang M -C., Tsai Y -L., Chen Y -W., Chan C -P., Huang C -F., Lan W -C., et al. Butyrate induces reactive oxygen species production and affects cell cycle progression in human gingival fibroblasts. J Periodontal Res. 2013 Feb 27;48(1):66–73.

46. Chapple ILC. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. Molecular Pathology. 1996 Oct 1;49(5):M247–55.

47. Chapple ILC. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. J Clin Periodontol. 1997 May 13;24(5):287–96.

48. Sutton HC, Winterbourn CC. On the participation of higher oxidation states of iron and copper in fenton reactions. Free Radic Biol Med. 1989 Jan;6(1):53–60.

49. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? J Lab Clin Med. 1992 Jun;119(6):598–620.

50. Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. FEBS Lett. 2000 Dec 30;486(1):10–3.

51. Schraufstätter IU, Browne K, Harris A, Hyslop PA, Jackson JH, Quehenberger O, et al. Mechanisms of hypochlorite injury of target cells. Journal of Clinical Investigation. 1990 Feb 1;85(2):554–62.

52. Aikens J, Dix TA. Hydrodioxyl (Perhydroxyl), Peroxyl, and Hydroxyl Radical-Initiated Lipid Peroxidation of Large Unilamellar Vesicles (Liposomes): Comparative and Mechanistic Studies. Arch Biochem Biophys. 1993 Sep;305(2):516–25.

53. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by Myeloperoxidase and Reactive Nitrogen Species. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jul;20(7):1716–23.

54. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive Oxygen Species and Human Inflammatory Periodontal Diseases. Biochemistry (Moscow). 2005 Jun;70(6):619–28.

55. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. Reproductive Toxicology. 1999 Sep;13(5):347–52.

56. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. Front Physiol. 2017 Mar 31;8.

57. Shacter E. Quantıficatıon And Sıgnıficance Of Proteın Oxıdatıon In Bıologıcal Samples*. Drug Metab Rev. 2000 Jan 10;32(3–4):307–26.

58. Dizdaroglu M. [1] Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry. In 1994. p. 3–16.

59. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. The FASEB Journal. 2003 Jul;17(10):1195–214.

60. Tarpey MM, Fridovich I. Methods of Detection of Vascular Reactive Species. Circ Res. 2001 Aug 3;89(3):224–36.

61. 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 Jul 3;34(7):558–65.

62. Wei D, Zhang X, Wang Y, Yang C, 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 Mar 5;55(1):70–8.

63. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. Front Cell Infect Microbiol. 2016;5(JAN).

64. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol. 1997 Mar;82(2):291–5.

65. Ibrahim W, Lee US, Yen HC, St. Clair DK, Chow CK. Antioxidant and oxidative status in tissues of manganese superoxide dismutase transgenic mice. Free Radic Biol Med. 2000 Feb;28(3):397–402.

66. Jacoby BH, Davis WL. The Electron Microscopic Immunolocalization of a Copper-Zinc Superoxide Dismutase in Association with Collagen Fibers of Periodontal Soft Tissues. J Periodontol. 1991 Jul;62(7):413–20.

67. Wei P, Ho K, Ho Y, Wu Y, Yang Y, Tsai C. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. J Periodontal Res. 2004 Oct 10;39(5):287–93.

68. Shimizu N, Kobayashi K, Hayashi K. The reaction of superoxide radical with catalase. Mechanism of the inhibition of catalase by superoxide radical. J Biol Chem. 1984 Apr 10;259(7):4414–8.

69. Kojo S. Vitamin C: Basic Metabolism and Its Function as an Index of Oxidative Stress. Curr Med Chem. 2004 Apr 1;11(8):1041–64.

70. Halliwell B. The Role of Oxygen Radicals in Human Disease, with Particular Reference to the Vascular System. Pathophysiol Haemost Thromb. 1993;23(Suppl. 1):118–26.

71. Singh U, Devaraj S, Jialal I. VITAMIN E, OXIDATIVE STRESS, AND INFLAMMATION. Annu Rev Nutr. 2005 Aug 21;25(1):151–74.

72. Fiedor J, Burda K. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. Nutrients. 2014 Jan 27;6(2):466–88.

73. Navarro J, Obrador E, Carretero J, Petschen I, Aviñó J, Perez P, et al. Changes in glutathione status and the antioxidant system in blood and in cancer cells associate with tumour growth in vivo. Free Radic Biol Med. 1999 Feb;26(3–4):410–8.

74. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clinica Chimica Acta. 2003 Jul;333(1):19–39.

75. Chapple ILC, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SRJ, et al. Enhanced Chemiluminescent Assay for Measuring the Total Antioxidant Capacity of Serum, Saliva and Crevicular Fluid. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine. 1997 Jul 29;34(4):412–21.

76. Woodford FP, Whitehead TP. Is Measuring Serum Antioxidant Capacity Clinically Useful? Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine. 1998 Jan 29;35(1):48–56.

77. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human Serum Paraoxonase. General Pharmacology: The Vascular System. 1998 Sep;31(3):329–36.

78. Androutsopoulos VP, Kanavouras K, Tsatsakis AM. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: Implications in neurodegenerative diseases. Toxicol Appl Pharmacol. 2011 Nov;256(3):418–24.

79. Deakin S, Leviev I, Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically Active Paraoxonase-1 Is Located at the External Membrane of Producing Cells and Released by a High Affinity, Saturable, Desorption Mechanism. Journal of Biological Chemistry. 2002 Feb;277(6):4301–8.

80. Zhou M, Liu XH, Liu QQ, Chen M, Bai H, Jiang CY, et al. Lactonase activity and status of paraoxonase 1 and oxidative stress in neonates of women with gestational diabetes mellitus. Pediatr Res. 2021 Apr 22;89(5):1192–9.

81. Perła-Kaján J, Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. Amino Acids. 2012 Oct 29;43(4):1405–17.

82. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: Physiologic roles, actions and regulation. Atherosclerosis. 2011 Jan;214(1):20–36.

83. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res. 2005 Jun;46(6):1239–47.

84. Deakın SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. Clin Sci. 2004 Nov 1;107(5):435–47.

85. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 1996 Apr;7(2):69–76.

86. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2004 Jan 1;369(1):78–88.

87. Türkoğlu S, Gülcü Bulmuş F, Parmaksiz A, Özkan Y, Gürsu F, Üniversitesi F, et al. Kilinik Araştırma Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri [Internet].

88. Tenhunen R, Marver H, Pinstone NR, Trager WF, Cooper DY, Schmid R. Enzymic degradation of heme. Oxygenative cleavage requiring cytochrome P-450. Biochemistry. 1972 Apr 1;11(9):1716–20.

89. Zabalgoitia M, Colston JT, Reddy S V., Holt JW, Regan RF, Stec DE, et al. Carbon monoxide donors or heme oxygenase-1 (HO-1) overexpression blocks interleukin-18-mediated NF-κB–PTEN-dependent human cardiac endothelial cell death. Free Radic Biol Med. 2008 Feb;44(3):284–98.

90. Drummond GS, Baum J, Greenberg M, Lewis D, Abraham NG. HO-1 overexpression and underexpression: Clinical implications. Arch Biochem Biophys. 2019 Sep;673:108073.

91. Facchinetti MM. Heme-Oxygenase-1. Antioxid Redox Signal. 2020 Jun 10;32(17):1239–42.

92. Ayer A, Zarjou A, Agarwal A, Stocker R. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease. Physiol Rev. 2016 Oct;96(4):1449–508.

93. Lee J, Lee SK, Lee BU, Lee HJ, Cho NP, Yoon JH, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 in oral epithelial dysplasias. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008 Mar;37(3):287–92.

94. Min KS, Kwon YY, Lee HJ, Lee SK, Kang KH, Lee SK, et al. Effects of Proinflammatory Cytokines on the Expression of Mineralization

Markers and Heme Oxygenase-1 in Human Pulp Cells. J Endod. 2006 Jan;32(1):39–43.

95. Min KS, Lee HJ, Kim SH, Lee SK, Kim HR, Pae HO, et al. Hydrogen Peroxide Induces Heme Oxygenase–1 and Dentin Sialophosphoprotein mRNA in Human Pulp Cells. J Endod. 2008 Aug;34(8):983–9.

96. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. EMBO J. 1991 Aug;10(8):2247–58.

97. Shelton P, Jaiswal AK. The transcription factor NF-E2-related Factor 2 (Nrf2): a protooncogene? The FASEB Journal. 2013 Feb 29;27(2):414–23.

98. Zhang DD, Hannink M. Distinct Cysteine Residues in Keap1 Are Required for Keap1-Dependent Ubiquitination of Nrf2 and for Stabilization of Nrf2 by Chemopreventive Agents and Oxidative Stress. Mol Cell Biol. 2003 Nov 1;23(22):8137–51.

99. Bloom DA, Jaiswal AK. Phosphorylation of Nrf2 at Ser40 by Protein Kinase C in Response to Antioxidants Leads to the Release of Nrf2 from INrf2, but Is Not Required for Nrf2 Stabilization/Accumulation in the Nucleus and Transcriptional Activation of Antioxidant Response Element-mediated NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase-1 Gene Expression. Journal of Biological Chemistry. 2003 Nov;278(45):44675–82.

100. Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2 Protein Up-regulates Antiapoptotic Protein Bcl-2 and Prevents Cellular Apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 2012 Mar;287(13):9873–86.

101. Kobayashi M, Yamamoto M. Nrf2–Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. Adv Enzyme Regul. 2006;46(1):113–40.

102. Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2009 Nov;47(9):1304–9.

103. Silva-Islas CA, Maldonado PD. Canonical and non-canonical mechanisms of Nrf2 activation. Pharmacol Res. 2018 Aug;134:92–9.

104. Dodson M, de la Vega MR, Cholanians AB, Schmidlin CJ, Chapman E, Zhang DD. Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 6;59(1):555–75.

105. Wei J, Chen G, Shi X, Zhou H, Liu M, Chen Y, et al. Nrf2 activation protects against intratracheal LPS induced mouse/murine acute respiratory distress syndrome by regulating macrophage polarization. Biochem Biophys Res Commun. 2018 Jun;500(3):790–6.

106. He Y, Tian M, Li X, Hou J, Chen S, Yang G, et al. A Hierarchical-Structured Mineralized Nanofiber Scaffold with Osteoimmunomodulatory and Osteoinductive Functions for Enhanced Alveolar Bone Regeneration. Adv Healthc Mater. 2022 Feb 25;11(3).

107. Panda H, Wen H, Suzuki M, Yamamoto M. Multifaceted Roles of the KEAP1–NRF2 System in Cancer and Inflammatory Disease Milieu. Antioxidants. 2022 Mar 11;11(3):538.

108. Cheng L, Wang H, Li S, Liu Z, Wang C. New insights into the mechanism of Keap1-Nrf2 interaction based on cancer-associated mutations. Life Sci. 2021 Oct;282:119791.

109. Kanninen K, Malm TM, Jyrkkänen HK, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Tanila H, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. Molecular and Cellular Neuroscience. 2008 Oct;39(3):302–13.

110. Burton NC, Kensler TW, Guilarte TR. In vivo modulation of the Parkinsonian phenotype by Nrf2. Neurotoxicology. 2006 Dec;27(6):1094–100.

111. Negi G, Kumar A, Sharma SS. Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF-κB and Nrf2 cascades. J Pineal Res. 2011 Mar 9;50(2):124–31.

112. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun 21;89(S1).

113. Silness J, Löe H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. Acta Odontol Scand. 1964 Jan 2;22(1):121–35.

114. Löe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand. 1963 Jan 2;21(6):533–51.

115. Navazesh M. Methods for Collecting Saliva. Ann N Y Acad Sci. 1993 Sep 17;694(1):72–7.

116. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. J Dent Res. 2014 Nov 26;93(11):1045–53.

117. Jin L, Lamster I, Greenspan J, Pitts N, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. Oral Dis. 2016 Oct 20;22(7):609–19.

118. Chapple ILC. Time to take periodontitis seriously. BMJ. 2014 Apr 10;348(apr10 1):g2645–g2645.

119. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. Periodontol 2000. 2012 Oct 22;60(1):15–39.

120. Polson AM, Goodson JM. Periodontal Diagnosis: Current Status and Future Needs. J Periodontol. 1985 Jan;56(1):25–34.

121. Lamster IB. Evaluation of Components of Gingival Crevicular Fluid as Diagnostic Tests. Ann Periodontol. 1997 Mar;2(1):123–37.

122. Curtis MA, Gillett IR, Griffiths GS, Maiden MFJ, Sterne JAC, Wilson DT, et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: J Clin Periodontol. 1989 Jan 14;16(1):1–11.

123. Senouci S, Ait Yahia D, Bouziane D, Mehadj M, Malaisse WJ. The diagnostic role of salivary biomarkers of oxidative stress and inflammatory status and their relationship in periodontitis stage III and grade C. Biologia (Bratisl). 2021 May 2;76(5):1617–25.

124. Toker H, Akpınar A, Aydın H, Poyraz O. Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. J Periodontal Res. 2012 Oct 27;47(5):572–7.

125. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. Front Physiol. 2017 Mar 31;8.

126. Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, Bostanci V, Aydin H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2013 Jun;58(6):717–23.

127. Bostanci V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydin 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 May;85(5):706–12.

128. Bibi T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. Molecules. 2021 Feb 24;26(5):1208.

129. Buzalaf MAR, Ortiz A de C, Carvalho TS, Fideles SOM, Araújo TT, Moraes SM, et al. Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? Expert Rev Mol Diagn. 2020 May 3;20(5):543–55.

130. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis: A review. Vol. 27, Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2000. p. 453–65.

131. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. Br Dent J. 1992 Apr 25;172(8):305–12.

132. Stathopoulou PG, Buduneli N, Kinane DF. Systemic Biomarkers for Periodontitis. Vol. 2, Current Oral Health Reports. Springer Science and Business Media B.V.; 2015. p. 218–26.

133. Konstantinou GN. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In 2017. p. 79–94.

134. Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. Br J Hosp Med. 2016 Jul 2;77(7):C98–101.

135. Van Dyke TE, Hoop GA. Neutrophil Function And Oral Disease. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 1990 Apr 1;1(2):117–33.

136. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: Relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. Acta Odontol Scand. 2014 Jan 22;72(1):42–7.

137. Chen Y, Ji Y, Jin X, Sun X, Zhang X, Chen Y, et al. Mitochondrial abnormalities are involved in periodontal ligament fibroblast apoptosis induced by oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Feb;509(2):483–90.

138. 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 Jun;84(6):785–92.

139. Aral CA, Ölçer SN, Aral K, Kapila Y. Oxidative stress, neutrophil elastase and IGFBP7 levels in patients with oropharyngeal cancer and chronic periodontitis. Oral Dis. 2020 Oct 1;26(7):1393–401.

140. Esen Ç, Alkan BA, Kırnap M, Akgül Ö, Işıkoğlu S, Erel Ö. 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 Jun;83(6):773–9.

141. Akbayram S, Doğan M, Akgün C, Mukul Y, Peker E, Bay A, et al. The Association of Oxidant Status and Antioxidant Capacity in Children With Acute and Chronic ITP. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 May;32(4):277–81.

142. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: Effect of smoking and periodontal treatment. Clin Oral Investig. 2008;12(4):345–52.

143. Moore S, Calder KAC, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant Activity of Saliva and Periodontal Disease. Free Radic Res. 1994 Jan 7;21(6):417–25.

144. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid Peroxidation Levels and Total Oxidant/Antioxidant Status in Serum and Saliva From Patients With Chronic and Aggressive

Periodontitis. Oxidative Stress Index: A New Biomarker for Periodontal Disease? J Periodontol. 2014 Oct;85(10):1432–41.

145. Dinç G, Fentoğlu Ö, Doğru A, İlhan İ, Kırzıoğlu FY, Orhan H. The evaluation of salivary oxidative stress in patients with familial mediterranean fever and chronic periodontitis. J Periodontol. 2018;89(9):1112–20.

146. Verma A, Tripathi V, Singh ST, Singh CD, Gill JS. Assessment of Lipid Peroxidation Levels and Total Antioxidant Status in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients: An in vivo Study. J Contemp Dent Pract. 2018 Mar;19(3):287–91.

147. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. Free Radic Biol Med. 2009 Apr 1;46(7):914–21.

148. Chapple ILC, Milward MR, Dietrich T. The Prevalence of Inflammatory Periodontitis Is Negatively Associated with Serum Antioxidant Concentrations. J Nutr. 2007 Mar;137(3):657–64.

149. 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 (Warsz). 2007 Dec 3;55(6):417–25.

150. 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 Dec;29(11):1106–14.

151. Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, Taner IL, Erciyas K. Effect of periodontal disease on oxidative stress markers in patients with atherosclerosis. Clin Oral Investig. 2022 Feb 1;26(2):1713–24.

152. Yesilova Y, Turan E, Ucmak D, Selek S, Halil Yavuz I, Tanrıkulu O. Reduced serum paraoxonase-1 levels in vitiligo: further evidence of oxidative stress. Redox Report. 2012 Sep 19;17(5):214–8.

153. Cebeci E, Alibaz-Oner F, Usta M, Yurdakul S, Erguney M. Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraoxonase and Arylesterase in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Journal of Investigative Medicine. 2012 Jan 10;60(1):23–8.

154. Li C, Chen JW, Ding FH, Shen Y, Liu ZH, Wang F, et al. Relationship of High-Density Lipoprotein-Associated Arylesterase Activity to Systolic Heart Failure in Patients with and without Type 2 Diabetes. Sci Rep. 2019 Apr 12;9(1):5979.

155. Olama SM, Elarman MM. Evaluation of paraoxonase and arylesterase activities in Egyptian patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2013 Jun 14;33(6):1487–94.

156. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2022 Jan 18;28(1):33–43.

157. Zwerina J, Tzima S, Hayer S, Redlich K, Hoffmann O, Hanslik-Schnabel B, et al. Heme oxygenase 1 (HO-1) regulates osteoclastogenesis and bone resorption. The FASEB Journal. 2005 Dec 18;19(14):2011–3.

158. Gayathri G, Muthukumar S, Joseph L, Suresh R. Immunolocalization of heme oxygenase-1 in periodontal diseases. Indian Journal of Dental Research. 2014;25(5):567.

159. Choi AM, Alam J. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996 Jul;15(1):9–19.

160. Lee HJ, Jeong GS, Pi SH, Lee SI, Bae WJ, Kim SJ, et al. Heme oxygenase-1 protects human periodontal ligament cells against substance P-induced RANKL expression. J Periodontal Res. 2010 Jun;45(3):367–74.

161. Ryter SW, Alam J, Choi AMK. Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications. Physiol Rev. 2006 Apr;86(2):583–650.

162. Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and Clinical Aspects of Heme Oxygenase. Pharmacol Rev. 2008 Mar;60(1):79–127.

163. Gong Q, Yin H, Fang M, Xiang Y, Yuan C lei, Zheng GY, et al. Heme oxygenase-1 upregulation significantly inhibits TNF-α and Hmgb1 releasing and attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Int Immunopharmacol. 2008 Jun;8(6):792–8.

164. Kushida T, Volti GL, Quan S, Goodman A, Abraham NG. Role of human heme oxygenase-1 in attenuating TNF-α-mediated inflammation injury in endothelial cells. J Cell Biochem. 2002 Jan 23;87(4):377–85.

165. Lin HY, Juan SH, Shen SC, Hsu FL, Chen YC. Inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by flavonoids in RAW264.7 macrophages involves heme oxygenase-1. Biochem Pharmacol. 2003 Nov;66(9):1821–32.

166. Chen Y, Shen S, Lee W, Lin H, Ko C, Lee TJF. Nitric oxide and prostaglandin E_2 participate in lipopolysaccharide/interferon-γ-induced heme oxygenase 1 and prevent RAW264.7 macrophages from UV-irradiation-induced cell death. J Cell Biochem. 2002 Jan 24;86(2):331–9.

167. Chiu AV, Saigh M Al, McCulloch CA, Glogauer M. The Role of NrF2 in the Regulation of Periodontal Health and Disease. J Dent Res. 2017 Aug 15;96(9):975–83.

168. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. J Indian Soc Periodontol. 2013 Jul;17(4):411–6.

169. Sima C, Aboodi GM, Lakschevitz FS, Sun C, Goldberg MB, Glogauer M. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Down-Regulation in Oral Neutrophils Is Associated with Periodontal Oxidative Damage and Severe Chronic Periodontitis. American Journal of Pathology. 2016 Jun 1;186(6):1417–26.

170. Cavalla F, Osorio C, Paredes R, Valenzuela MA, García-Sesnich J, Sorsa T, et al. Matrix metalloproteinases regulate extracellular levels of SDF-1/CXCL12, IL-6 and VEGF in hydrogen peroxide-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. Cytokine. 2015 May 1;73(1):114–21.

171. Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, Van Dyke TE. Impaired Phagocytosis in Localized Aggressive Periodontitis: Rescue by Resolvin E1. PLoS One. 2011 Sep 14;6(9):e24422.

172. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Oral Inflammatory Diseases and Systemic Inflammation: Role of the Macrophage. Front Immunol. 2012;3.

173. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. Acta Biomater. 2016 Jan;29:398–408.

174. Qi F, Sun J hao, Yan J qun, Li C mei, Lv X chao. Anti-inflammatory effects of isorhamnetin on LPS-stimulated human gingival fibroblasts by activating Nrf2 signaling pathway. Microb Pathog. 2018 Jul;120:37–41.

175. Zhang Q, Liu J, Duan H, Li R, Peng W, Wu C. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine

in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress. J Adv Res. 2021 Dec;34:43–63.

176. Fiorelli S, Porro B, Cosentino N, Di Minno A, Manega CM, Fabbiocchi F, et al. Activation of Nrf2/HO-1 Pathway and Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability: An In Vitro and In Vivo Study. Cells. 2019 Apr 16;8(4):356.

177. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. Cellular and Molecular Life Sciences. 2016 Sep 21;73(17):3221–47.

8. EKLER

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Zeynep Hazan YILDIZ

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu :

Medeni durumu :

Yabancı dili :

Telefonu :

E-Posta :

Yazışma Adresi :

II. Eğitim Bilgileri

Derece	**Mezun Olduğu Kurumun Adı**	**Yılı**
Lise		
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2015-2020
Uzmanlık Eğitimi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.	2021-2024

III. Mesleki Deneyimi