



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERUM VE TÜKÜRÜK LİPİD
PEROKSİDASYON DÜZEYLERİNİN FARKLI
PERİODONTİTİS TİPLERİNDE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gizem ÖMEROĞLU DEMİR

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.11.2022

Gizem ÖMEROĞLU DEMİR

İthaf

Her zaman yanımda olan sevgili aileme ve eşime,



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin başından sonuna hiçbir zaman yardım ve desteğini esirgemeyen, sadece akademik değil tüm hayatıma dokunan, tanıdığım ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı gördüğüm sevgili tez danışmanım, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU'na,

Doktora eğitim hayatım boyunca her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ersan KALAY'a,

Tezimin laboratuvar aşamalarını büyük bir özveri ile gerçekleştiren, bilgi ve fikirleriyle desteğini esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. Ahmet ALVER'e,

Doktora eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞÜKÜROĞLU'na,

Doktora eğitimim boyunca her anımda yanımda olan, her konuda desteklerini hissettiğim ve tanıdığım için kendimi çok şanslı hissettiğim dostlarım Uzm. Dt. Bergin GÖKDENİZ TOPRAKÇEKEN, Dr. Öğr. Üyesi Emre BALABAN, Uzm. Dt. Özlem KAYA, Uzm. Dt. Turgay MUTLU, Uzm. Dt. Sinem ESEN MUTLU ve Dt. Anıl ÖZTÜRK'e,

Asistanlığım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Yusuf, İrem, Ayşin, Kübra, Ufuk, Çağatay, Elif, Merve, Mert, Burak, Fahri, Sedanur, Enes, Hamdi ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Doktora eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm personel ve hemşirelerimize,

Bugüne kadar her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşime,

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım...

Dt. Gizem ÖMEROĞLU DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

x

ŞEKİLLER DİZİNİ

xi

RESİMLER DİZİNİ

xii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xiii

ÖZET

xvii

ABSTRACT

xviii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Periodontitis

3

2.2. Periodontal Dokuların Histolojisi

5

2.3. Periodontal Hastalıklar 1999 Sınıflaması

8

2.4. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

9

2.4.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar

11

2.4.1.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

11

2.4.1.2. Dental Plaka Bağlı Gingivitis

11

2.4.1.3. Dental Plaka Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar

13

2.5. Periodontitis Formları

14

2.5.1. Periodontitis Evreleri

16

2.5.2. Periodontitis Derecelendirmesi

18

2.5.3. Diyabetle İlişkili Periodontitis

19

2.5.4. Sigara ile İlişkili Periodontitis

19

2.5.5. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontal Doku Kaybı

19

2.5.5.1. Periodontal Apse

21

2.5.5.2. Endodontik-Periodontal Lezyonlar

21

2.5.5.3. Mukogingival Durumlar

22

2.5.5.4. Oklüzal Travma ve Travmanın Neden Olduğu Oklüzal Kuvvetler	23
2.5.5.5. Protez ve Dişle İlgili Faktörler	23
2.6. Güncel 2017 Sınıflandırılmasının Uygulamasına Yönelik Nasıl Karar Alınır	23
2.7. Sınıflandırmalar Arasındaki Farklar	23
2.7.1. Güncel 2017 Sınıflandırılmasının Önemi ve 1999 Sınıflamasından Farkları	24
2.8. Evrelere Göre Tedavi Planlaması	26
2.8.1. Tedavinin İlk Adımı	26
2.8.2. Tedavinin İkinci Adımı	27
2.8.3. Tedavinin Üçüncü Adımı	27
2.8.4. Destekleyici Periodontal Tedavi	28
2.9. Konak Yanıtı ve Periodontal Hastalıkların İmmünolojisi	29
2.10. Tükürük	31
2.11. Serum	32
2.12. Periodontolojide Kişiselleştirilmiş Tıp	33
2.13. Periodontal Hastalıkların Tanısında Tükürüğün Önemi	33
2.14. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri	35
2.14.1. Reaktif Oksijen Türleri	36
2.14.2. Süperoksit Radikalleri	36
2.14.3. Hidrojen Peroksit	37
2.14.4. Hidroksil Radikalleri	37
2.14.5. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları	38
2.15. Lipid Peroksidasyon	40
2.15.1. Lipidlerin Biyolojik Fonksiyonlarına Genel Bakış	40
2.15.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşturduğu Lipid Hasarı	41
2.15.3. Lipid Peroksidasyon Süreci	42
2.15.4. Lipid Peroksidasyon Ürünleri	44
2.15.4.1. Malondialdehit	45
2.16. Periodontitiste Nötrofiller Tarafından ROT Üretimi ve Oksidatif Stres	47
2.17. Lipid Peroksidasyonu ve Periodontitis	47
3. GEREÇ ve YÖNTEM	50
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	50
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	50
3.2.1. Evre III Derece C Periodontitis Grubu	50

3.2.2. Evre IV Derece C Periodontitis Grubu	50
3.2.3. Kontrol Grubu	51
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	51
3.4. Kaydedilen Demografik Veriler	51
3.5. Hastaların Periodontal Klinik Durumlarının Değerlendirilmesi	52
3.5.1. Sondalama Cep Derinliği	52
3.5.2. Klinik Ataçman Düzeyi	52
3.5.3. Gingival İndeks	53
3.5.4. Sondalamada Kanama İndeksi	53
3.5.5. Plak İndeksi	54
3.6. Radyografik Değerlendirmeler	54
3.7. Örnekleme İşlemleri	54
3.7.1. Tükürük Örnekleri	54
3.7.2. Serum Örnekleri	55
3.8. Laboratuvar Çalışmaları	55
3.8.1. Tükürük Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi	55
3.8.1.1. Çözeltilerin Hazırlanması	55
3.8.1.2. Deneyin Yapılışı	56
3.8.2. Serum Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi	56
3.8.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması	57
3.8.2.2. Deneyin Yapılışı	57
3.9. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
4.1. Demografik Bulgular	59
4.1.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Yaş Dağılımları	59
4.1.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları	60
4.1.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Eğitim Durumları	61
4.1.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Vücut Kitle İndekslerinin İncelenmesi	62
4.1.5. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Diğer Demografik Bulgularının İncelenmesi	63
4.2. Klinik Bulgular	64
4.3. Laboratuvar Bulguları	65

5. TARTIŖMA ve SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR	80
EKLER	100
EK 1. Etik Kurul Onayı	101
EK 2. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu	102
EK 3. Hasta Takip Formu	104
ÖZGEÇMİŖ	106



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması	10
Tablo 2.	Periodontal sağlık, gingival hastalık/durumlar	11
Tablo 3.	Sağlıklı bir periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar	12
Tablo 4.	Periodontitis olmayan hastada azalmış periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar	13
Tablo 5.	Başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastasında azalmış bir periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar	13
Tablo 6.	Periodontitisin formları	15
Tablo 7.	Periodontitis evreleri	17
Tablo 8.	Periodontitis derecelendirmesi	18
Tablo 9.	Gelişimsel ve edinilmiş durumlar ile sistemik hastalıkların periodontal belirtileri	21
Tablo 10.	Endodontik-periodontal lezyonların sınıflandırılması	22
Tablo 11.	2017 güncel sınıflama ile 1999 sınıflaması arasındaki kategorilerin /izdüşümleri	24
Tablo 12.	Tükürük bileşenlerinin bağışıklığı sağlama yöntemi	32
Tablo 13.	Malondialdehitin yüksek seviyede izlendiği hastalıklara örnekler	46
Tablo 14.	Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre yaş dağılımları	59
Tablo 15.	Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları	60
Tablo 16.	Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması	62
Tablo 17.	Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indekslerinin (VKİ) gruplar arası karşılaştırması	63
Tablo 18.	Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması	64
Tablo 19.	Tükürük ve serum malondialdehit konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırması	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Sağlıklı ve periodontal problemlili gingival dokuların karşılaştırılması	3
Şekil 2. Periodonsiyumu oluşturan dokular	6
Şekil 3. Dişetin anatomic bölgeleri	7
Şekil 4. Gingivanın histolojik görünümü	7
Şekil 5. Periodontitiste tedavi şeması	29
Şekil 6. Bakım sırasında tükürük teşhisi	33
Şekil 7. Oksidatif denge	35
Şekil 8. Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu	38
Şekil 9. Kimyasal maddelerden redoks döngüsünde serbest radikal oluşumu	39
Şekil 10. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları	42
Şekil 11. Lipid peroksidasyon süreci	44
Şekil 12. Tükürük örneklerinde malondialdehit seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafik	56
Şekil 13. Serum örneklerinde malondialdehit seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafik	58
Şekil 14. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının gruplar arası karşılaştırması	60
Şekil 15. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırması	61
Şekil 16. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması	62
Şekil 17. Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indekslerinin gruplar arası karşılaştırması	63
Şekil 18. Tükürük malondialdehit konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırması	66
Şekil 19. Serum malondialdehit konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırması	66

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Periodontitisin klinik görünümü	4
Resim 2.	Dışeti çekilmesi, artmış sondalama derinliği ve kemik kaybının gözlendiği ileri evre periodontitis vakasının klinik ve radyografik görünümü	5



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AA	Araşidonik Asit
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
CRP	C Reaktif Protein
DAG	Diaçilgliserol
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ETS	Elektron Transport Sistemi
GI	Gingival İndeks
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GSIS	Glikoz ile Uyarılan İnsülin Salgılaması
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HPETE	Hidroperoksiieikosatetraenoik Asit
HsCRP	Yüksek Duyarlıklı CRP
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IP	İnositol Fosfat
KAD	Klinik Ataçman Düzeyi
KAK	Klinik Ataçman Kaybı
LPO	Lipit Peroksidasyon
LPS	Lipopolisakkarit
MDA	Malondialdehit
N	Olgu Sayısı
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF	Nükleer Faktör
PAMP	Patojen Assosiye Moleküler Paternler
PG	Prostoglandin
PI	Plak İndeksi
PMNL	Polimorf Nükleer Lökositler

PRR	Patern Tanıyan Reseptörler
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SCD	Sondalama Cep Derinliği
SKI	Sondalamada Kanama İndeksi
SOD	Süperoksit Dismutaz
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
TAOK	Total Antioksidan Kapasite
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TBARS	<i>Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Maddeler Testi</i>
TCA	<i>Trikloroasetik Asit</i>
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktör
TLR	Toll-like Reseptörler
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TOD	Total Oksidatif Durum
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
gr	Gram
kg	Kilogram
m	Metre
max	Maksimum
min	Minimum
mL	Mililitre
mm	Milimetre
nm	Nanomol
ort	Ortalama
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı
vb.	Ve Benzeri
μM	Mikromol

Simgeler

<	Küçük
>	Büyük

$\geq$	Büyük eşittir
$\leq$	Küçük eşittir
%	Yüzde
=	Eşit
+	Artı
-	Eksi
$\pm$	Eksiği veya fazlası
&	Ve
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
?	Soru işareti
x	Çarpma
*	Yıldız işareti
¶	Paragraf işareti
§	Bölüm işareti
“	Tırnak işareti

Formüller

O_2^-	Süperoksit anyonu
H_2O_2	Hidrojen peroksit
OH^-	Hidroksil
$LOOH$	Lipid hidroperoksit
LOO^-	Lipid peroksi radikali
H^+	Hidrojen iyonu
Fe^{+2}	+2 değerlikli demir iyonu
Fe^{+3}	+3 değerlikli demir iyonu
Cu	Bakır metali
Ni	Nikel metali
Co	Kobalt metali
V	Vanadyum metali
KCl	Potasyum Klorür
HCl	Hidroklorür

H₂SO₄

Sülfirik asit



ÖZET

Serum ve Tükürük Lipid Peroksidasyon Düzeylerinin Farklı Periodontitis Tiplerinde Değerlendirilmesi

2017 periodontal hastalık sınıflandırmasında evreleme ve derecelendirme sistemi geliştirilmiş ve bu sayede tanı ve tedavi planlamasında her bireye özgü protokol oluşturulmasına olanak sağlanmıştır. Bu çalışmada, ileri evre periodontitis hastalarında serum ve tükürük malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüş, elde edilen veriler sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 25-48 yaş aralığında olan, Evre III-derece C (Grup 1; 13 hasta), Evre IV-derece C (Grup 2; 12 hasta) periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı (Grup 3; 12 birey) olmak üzere toplam 37 birey dahil edildi. Demografik karakteristikleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) verilerinin elde edilmesini takiben, bireylerin klinik periodontal parametreleri ve serum ve tükürük MDA değerleri ölçüldü. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak analiz edildi. VKİ değeri kontrollerde daha düşük ve eğitimi durumu daha yüksek iken ($p < 0.05$), diğer demografik karakteristikler gruplar arasında fark göstermedi ($p > 0.05$). Klinik periodontal parametreler incelendiğinde; en düşük değerler kontrollerde, en yüksek değerler Evre IV'te gözlenirken, her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Serum MDA düzeyleri gruplar arasında fark göstermez iken, en yüksek MDA Evre III'te en düşük MDA kontrollerde gözlendi ($p > 0.05$). Ayrıca, Tükürük MDA gruplar arasında fark göstermez iken, en yüksek MDA Evre III'te en düşük MDA Evre IV'te gözlendi ($p > 0.05$). Çalışmamızın bulguları, ileri evre periodontitisli bireylerde sistemik ve lokal lipid peroksidasyon düzeylerinin periodontal sağlığa göre arttığını/azaldığını gösterirken, bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymaktadır. Elde ettiğimiz bulgular, ileri evre periodontitisli bireylerde farklı oksidatif stres mekanizmalarının da devrede olabileceğini düşündürmektedir. 2017 periodontal hastalık sınıflandırmasındaki evre ve derecelendirme kriterlerinin, periodontitis patojenik mekanizmasında oksidatif stresin rolü üzerinde ne tür farklı bakış açıları oluşturulabileceğinin anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lipid Peroksidasyonu, Malondialdehid, Periodontitis, Serum, Sınıflandırma, Tükürük

ABSTRACT

Evaluation of Serum and Salivary Lipid Peroxidation Levels in Different Types of Periodontitis

In the 2017 periodontal disease classification, the staging and grading system was developed, allowing for the creation of a protocol specific to each individual in diagnosis and treatment planning. In this study, serum and salivary malondialdehyde (MDA) levels were measured in patients with advanced periodontitis, and the obtained data were compared with healthy controls. A total of 37 individuals, aged 25-48 years, with Stage III Grade C periodontitis (Group 1; 13 patients), Stage IV Grade C periodontitis (Group 2; 12 patients) and periodontally healthy group (Group 3; 12 individuals) were included in the study. After the demographic characteristics and body mass index (BMI) data were obtained, the clinical periodontal parameters and serum and saliva MDA values of the individuals were measured. All obtained data were analyzed statistically. While BMI value was lower and education level was higher in controls ($p < 0.05$), other demographic characteristics did not differ between the groups ($p > 0.05$). When the clinical periodontal parameters are examined; while the lowest values were observed in the controls, the highest values were observed in Stage IV, the difference between all three groups was statistically significant ($p < 0.05$). While serum MDA levels did not differ between the groups, the highest MDA was observed in Stage III and the lowest MDA was observed in controls ($p > 0.05$). In addition, while salivary MDA did not differ between the groups, the highest MDA was observed in Stage III, and the lowest MDA was observed in Stage IV ($p > 0.05$). The findings of our study show that systemic and local lipid peroxidation levels increase/decrease in individuals with advanced periodontitis compared to the periodontal healthy group, but this change is not statistically significant. Our findings suggest that different oxidative stress mechanisms may also be at play in individuals with advanced periodontitis. Further studies are needed to understand what kind of different perspectives can be formed on the role of oxidative stress in the pathogenic mechanism of periodontitis by the stage and grading criteria in the 2017 periodontal disease classification.

Keywords: Classification, Lipid Peroxidation, Malondialdehyde, Periodontitis, Saliva, Serum

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis, yalnızca oral sağlığı değil bununla birlikte bireyin genel sağlığını da etkileyebilen ve periodontal bağ dokusu ile alveolde yıkım oluşturabilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sistemik olarak sağlıklı veya hasta olan bireylerde farklı yıkım potansiyeli ve farklı ilerleme hızıyla beraber görülebilmesinin yanında, toplumda her yaş grubunda görülebilmektedir (1). Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından 1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflandırmasına göre kronik ve agresif periodontitis diye adlandırılan periodontal hastalıklar, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında yayımlanan yeni sınıflandırma ile “Periodontitis” adı altında birleştirilmiştir (2, 3). Ayrıca, periodontal hastalıkların 2017 sınıflandırmasında evreleme ve derecelendirme sistemi geliştirilmiş ve böylelikle tanı ve tedavi planlamasında ve hastanın tedaviye yanıtını izlemek için her bireye ayrı protokol oluşturulmasına olanak sağlanmıştır. Güncel sınıflandırma, daha önceki sınıflandırmalara göre birçok avantajlarının bulunmasının yanı sıra, hastalığın multifaktöriyel etyolojisi ve hastalık rekürrensi veya ilerleme riskini dikkate alarak hazırlanan, daha kapsamlı tanı ve tedavi yaklaşımlarını ortaya koyan bir sınıflandırmadır.

Güncel yaklaşımlar sayesinde periodontal hastalığın etyopatogenezi kavramına da farklı bir bakış açısı oluşmuştur. Artık plak florasındaki patojenik organizmaların hastalığın başlamasından sorumlu olduğuna, ancak hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde konak yanıtının hayati bir rol oynadığı düşüncesi kesinleşmiştir. Periodontitis, patojenik bakteriler ile konağın immün yanıtı arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (4). Periodontal ve ilişkili dokularda kolonize olan bakterilere karşı oluşan konağın inflamatuvar ve immün yanıtı, sistemik dolaşım yoluna ve en sonunda vücudun tüm sistemlerini kapsamaktadır (5). Bu durum, hücresel ve humoral faktörleri, sitokinleri, kemokinleri ve büyüme faktörleri ağlarını içeren karmaşık, çift yönlü bir konak-mikrop etkileşimleri dizisi yaratmaktadır (6). Primer etiyolojik ajan patojenik organizmalar olmasına rağmen, periodontal doku yıkımının en büyük miktarı mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı oluşan konak yanıtından kaynaklanmaktadır. Periodontitisin etyopatogenezinde immün sistem aktivasyonunun yanında, Reaktif Oksijen Türleri (ROT)’nin de rol aldığı bilinmektedir (7).

ROT, DNA (Deoksiribo nükleik asit) hasarı, lipid peroksidasyonu (LPO), hyaluronik asit ve proteoglikanlar dahil protein hasarı ve pro-inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla doku hasarına neden olmaktadır ve periodontitis de dahil olmak üzere

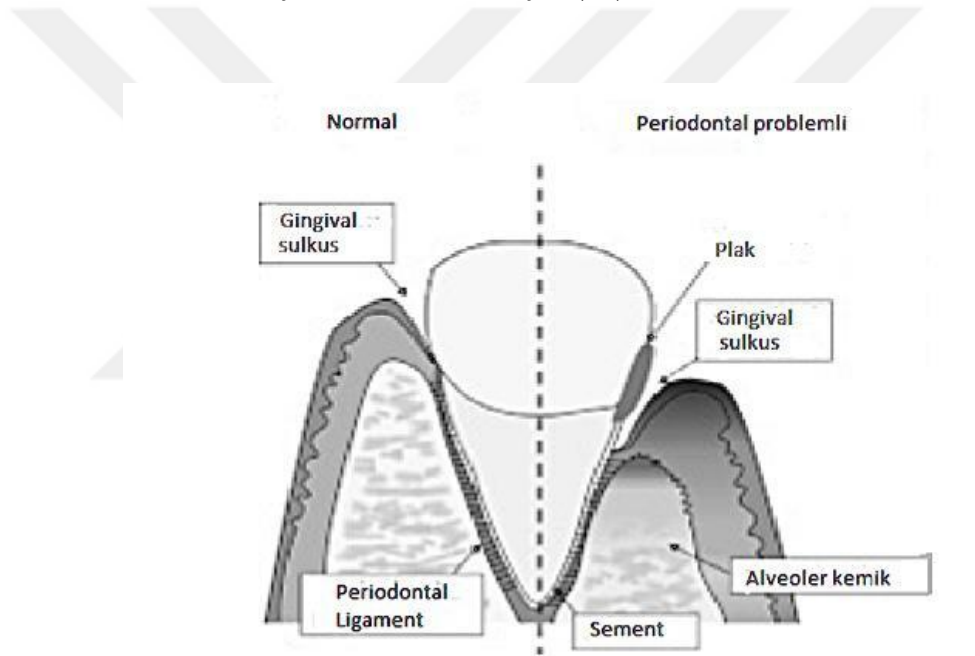
çok sayıda inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır (8–10). ROT'un bu yıkıcı etkileri, hücreler tarafından geliştirilen çeşitli koruyucu antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisizleştirilmektedir. Daha spesifik olarak, proteolitik enzim, onların inhibitörleri, reaktif oksijen türleri (ROT) ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge eksikliği oksidatif strese neden olur. Oksidatif stresin hücresel ve moleküler hasara neden olduğuna ve bunun da doku tahribatına yol açtığına inanılmaktadır (10–12). Oksidatif stresin, inflamatuvar hastalıkların nedeni mi olduğu veya sonucu olarak mı meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir, ancak oksidatif stresin belirlenmesinin birçok hastalığın patojenik mekanizmasının ortaya çıkarılmasında etkili olacağı düşünülmektedir (10). Oksidatif stres seviyesinin belirlenmesinde, malondialdehit (MDA) gibi LPO ürünlerinin ölçülmesinden faydalanılmaktadır (13).

Bu çalışma, AAP ve EFP'nin 2017 yılında yaptıkları çalıştayda revize edilen periodontal hastalık sınıflamasına göre, ileri evrelerdeki periodontitisli hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum ve tükürük malondialdehit düzeylerinin incelenerek; toplumda en sık görülen periodontal hastalık olan periodontitisin patolojisinde MDA'nın ve ilişkili olarak LPO'nun ne tür rol oynadığını araştırmayı ve farklı tedavi yaklaşımları geliştirmeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda, periodontal hastalıkların tedavisinde cerrahi olmayan yaklaşımların kapsamında, kişinin genel sağlığı üzerinde de katkısı bulunan sistemik durumu düzeltmeye yönelik farklı uygulamalar yapılmaktadır. Lokal antioksidan uygulamaları ve düşük lipid profilili ya da antioksidanlardan zengin diyetler bu tedavi yaklaşımlarından bazılarıdır. Eğer hastalığın patogenezinde MDA'nın rolü ve LPO ile ilişkisi anlaşılırsa, farklı diyet ve antioksidan uygulamaları ile tedavisi oldukça zor ve masraflı olan periodontal hastalıkların kontrol altına alınabileceğini düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontitis

Periodontitis; dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sementin dahil olduğu destekleyici bağ dokularının kaybı ile karakterize olan iltihabi bir dişeti hastalığıdır (14). Toplumda görülme insidansı çok yüksek olan periodontitis, diş ve diş etleri üzerindeki dental plakta bulunan mikroorganizmalara karşı konağın meydana getirdiği immüno-inflamatuar yanıt sonucu oluşur ve diş destekleyen dokularda meydana gelen kronik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanır (15). Periodontitisin klinik muayene bulguları; dişetinde kanama, gittikçe artan periodontal sondalama derinliği, alveol kemiği kabı ve ileri evrelerde diş mobilitesinde artıştır (14).



Şekil 1. Sağlıklı ve periodontal problemli gingival dokuların karşılaştırılması (Delima'dan, 16)



Resim 1. Periodontitisin klinik görünümü (yoğun plak ve diştaşı ile birikimi birlikte ataçman kaybı, hiperemi ve ödem tablosu gözlenmekte) (Wilder'den, 14)

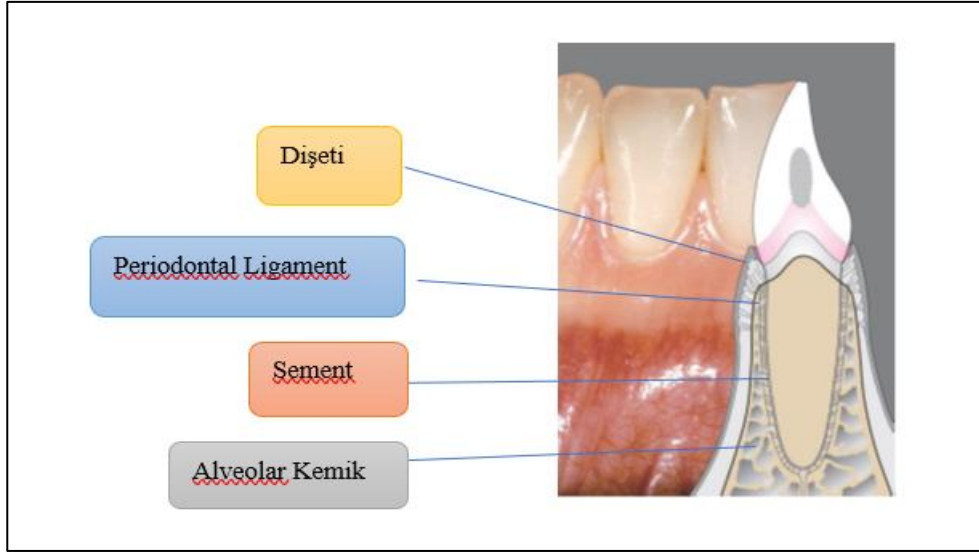
Yıkıcı periodontal hastalıklar; hiperemi ve ödem ile birlikte dişeti iltihabının gözlemlendiği, ancak ataçman kaybının görülmediği gingivitis ile başlamaktadır. Gingivitis aşamasında, sadece diş eti etkilenmiştir ve diğer periodontal dokularda henüz hasar bulunmamaktadır. Gingivitis tedavi edilmediğinde, iltihap ilerleyerek periodontal ataçman ve kemik kayıpları ile karakterize olan periodontitise dönüşür. Periodontitis tedavi edilmediğinde, destek periodontal dokulardaki yıkım artarak şiddetli alveolar kemik kaybı meydana gelir ve ileri evrelerde mobilitayı takiben diş kayıpları oluşabilir (17). Periodontal hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler ... gibi birçok durumdan etkilenebilen multifaktöriyel hastalıklardır. Bireye ait genetik, çevresel ve davranışsal özellikler, hastalığa karşı gelişen konak duyarlılığını arttırarak, periodontal hastalık gelişimi ya da ilerlemesini hızlandırır (18).



Resim 2. Dişeti çekilmesi, artmış sondalama derinliği ve kemik kaybının görüldüğü ileri evre periodontitis vakasının klinik ve radyografik görünümü (Wilder'den, 14)

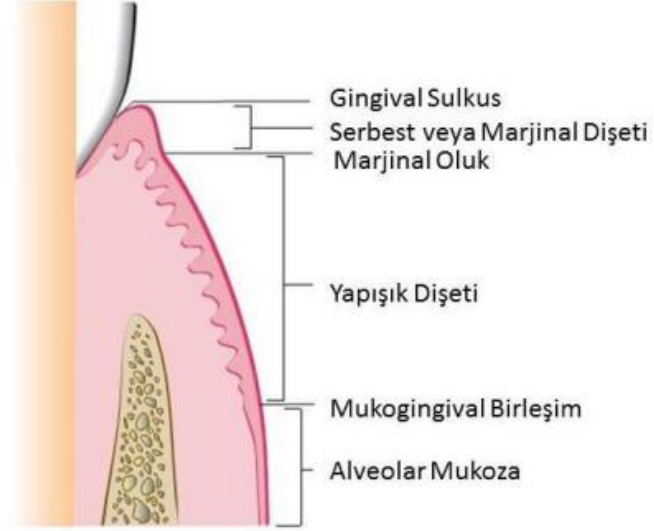
2.2.Periodontal Dokuların Histolojisi

Sağlıklı periodonsiyum diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemik olmak üzere dört ana bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2). Periodonsiyumu oluşturan bu dokular, yapısal ve işlevsel açıdan farklılık göstermesine rağmen tek bir birim olarak fonksiyon görmektedir (19).



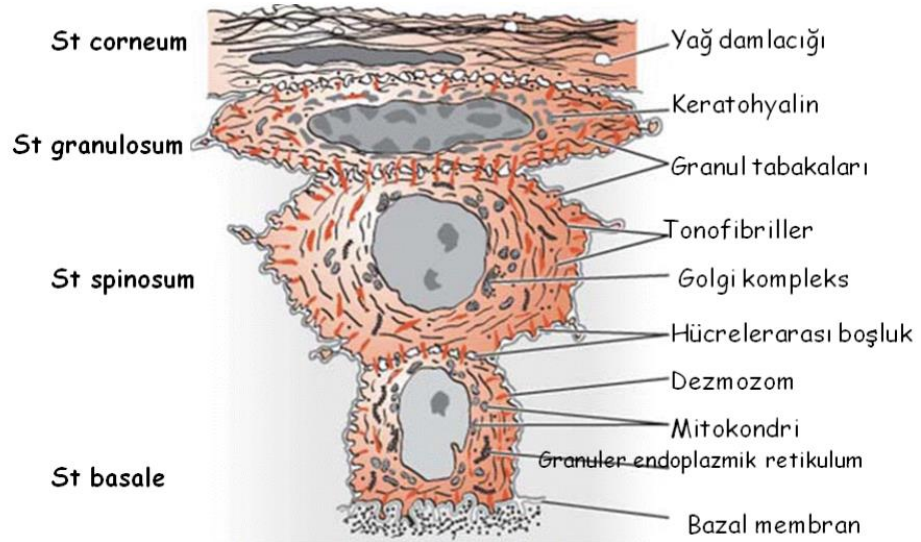
Şekil 2. Periodonsiyumu oluşturan dokular (Wolf'den, 20)

Diş eti; alveolar kemiği ve dişin kök kısmını koronalde mine-sement seviyesine apikalde mukogingival birleşime kadar örten epitel ve bağ dokusuna sahip bir periodonsiyum elemanıdır. Diş eti, anatomik olarak serbest, yapışık ve interdental diş eti kısımlarına ayrılmıştır. Serbest dişeti, mine-sement birleşimi hizasında olup, bağ dokusu ve epitel yapılarını içerir. Yapışık dişeti, serbest dişeti oluğu ile mukogingival sınır arasındaki bölgeye denir ve katı, hareketsiz ve alttaki alveol kemiğine sıkıca yapışıkır. İnterdental dişeti, dişlerin kontak bölgesinin aşağısındaki interproksimal bölge olarak ifade edilen bölgeyi dolduran dişeti kısmıdır (21).



Şekil 3. Dişetin anatomik bölgeleri (Fiorellini'den, 21)

Dişeti mikroskopik olarak stratum bazale, stratum spinozum, stratum granulozum ve stratum korneum tabakalarının bulunduğu çok katlı yassı epitel ve altındaki bağ dokusundan oluşmuştur (21).



Şekil 4. Gingivanın histolojik görünümü (Fiorellini'den, 21)

Tam keratinizasyona ortokeratinizasyon denir. Deride olduğu gibi, stratum korneumda hiç çekirdek yoktur ve stratum granulozum belirgindir. Sadece dış gingival

epitelin bir bölümü ortokeratinizedir, diğer gingival bölgeler parakeratinize ve non-keratinize epitelle kaplıdır. Parakeratinize epitelde, stratum korneumda piknotik çekirdekler bulunur ve stratum granulosum tabakası belirsizdir. Non-keratinize epitelde, stratum korneum ve stratum granulosum tabakaları bulunmaz (21).

Serbest diş etini kaplayan epitel; ağız boşluğuna bakan oral dişeti epiteli, diş yüzeyi ile temas etmeden diş bakan oral sulkular epitel, diş eti ile diş arasındaki teması sağlayan birleşim epiteli olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. Oral dişeti epiteli; alveolar kreti, serbest dişetin dış yüzeyini ve yapışık dişeti yüzeyini kaplar. Keratinize ve/veya parakeratinizedir. Oral sulküler epitel: gingival sulkusun tabanında yer alır, rete-pegler içermeyen non-keratinize çok katlı yassı epitel şeklindedir. Sulküler epitel, zararlı bakteriyel ürünlere karşı yarı geçirgen bir membran olarak görev yapar. Birleşim epiteli: çok katlı non-keratinize skuamoz epitelidir. İki tabakadan oluşur. Bazal tabaka, alttaki bağ dokusuna bakar, suprabazal tabaka diş yüzeyine uzanır. Birleşim Birleşim epiteli diş yüzeyine internal bazal lamina aracılığıyla bağlanır. Eksternal bazal lamina aracılığıyla da diş eti bağ dokusuna bağlanır. Birleşim epitelinin diş ataçmanı gingival liflerle desteklenir. Bu sebeple, birleşim epiteli ve gingival lifler birlikte dentogingival ünit olarak isimlendirilir (21–23).

Periodontal ligament dişlerin köklerini çevreleyen, sement ile alveolar kemik arasında bulunan yumuşak, vasküler açıdan zengin hücresel bir bağ dokusudur. Sement, diş kök yüzeylerini ve bazen de kronun ufak bir bölümünü çevreleyen mineralize bir dokudur ve kemik dokusuna benzemesine karşılık, kan veya lenf damarları içermemekte ve inervasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca sement dokusu hayat boyu devamlı bir birikim göstermektedir. Alveolar kemik, dişlerin sürmesiyle birlikte maksilla ve mandibulanın bazal kısmından uzanarak gelişim gösteren ve diş köklerinin içerisinde bulunduğu, diş soketi yapılarını içeren kemik dokudur. Alveolar kemik, sement ve periodontal ligament ile birlikte dişlerin üzerine gelen, çiğneme kuvvetlerini ve diş kontakları tarafından oluşturulan kuvvetleri dağıtmaktadır (19, 21–23).

2.3. Periodontal Hastalıklar 1999 Sınıflaması

Periodontal hastalıklar; multifaktöriyel hastalıklar olması, hastalığın etyopatogenik mekanizmasının ve prognozunun bireysel farklılıklar göstermesi ... gibi nedenler göz alınarak, geçmiş dönemden günümüze kadar periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisine yönelik çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bilimsel çalışmalar rehberliğinde yapılan bu sınıflandırmalar, gelişen tıp ve diş hekimliği literatürüne paralel olarak birtakım değişiklikler

geçirmiştir. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından 1999 yılında yayınlanan ve yaklaşık 20 yıl güncelliğini koruyan sınıflandırmada periodontal hastalıklar 8 ana gruba ayrılmıştır (24):

1. Diş eti hastalıkları
2. Kronik Periodontitis
3. Agresif Periodontitis
4. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis
5. Nekrotizan periodontal hastalıklar
6. Periodonsiyum Apseleri
7. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
8. Gelişimsel ya da kazanılmış deformiteler veya durumlar (25)

2.4. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

Periodontal hastalıklar için 1999 yılında yapılan sınıflandırmadan bu yana, moleküler biyoloji, immünoloji ve diğer bilim dallarındaki çok sayıda araştırma yapılmış, 1999 sınıflandırmasının eksik yönleri göz önüne alınarak yeni ve güncel bilgiler ışığında AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur (2, 26).

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; çevresel faktörler ve genetik yatkınlıklar gibi birçok risk faktörü, periodontopatojenik bakterilere karşı oluşan enfeksiyonlara ya da periodontal tedaviye gösterilen konak cevabını değiştirmekte ve buna bağlı olarak hastalığın patojenitesi ve ilerlemesi bireysel farklılıklar göstermektedir. Periodontal tedavinin başarısı için, hastaya kişisel yaklaşılmalı, her hasta kendi özgünlüğünde ayrı bir periodontitis hastası olarak kabul edilmelidir. Periodontal hastalıkların 2017 sınıflamasında (Tablo 1) evreleme ve derecelendirme sistemi geliştirilmiş ve böylelikle tanı ve tedavi planlamasında ve hastanın tedaviye yanıtını izlemek için her bireye ayrı protokol oluşturulmasına olanak sağlanmıştır (27–30).

Sonuç olarak 2017 güncel sınıflandırılması;

- Periodontitis hastasının vaka tanımını kişiselleştirmektedir.

- Ağız bakımını kolaylaştırmak ve prognozu iyileştirmek için hastalığın multifaktöriyel etyolojisi ve hastalık rekürrensi veya ilerleme riskini dikkate almaktadır.
- Periyodik revizyonlar için, terminolojiyi değiştirmek zorunda kalmadan yerleşik bir plana sahiptir.

Tablo 1. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması (Caton'dan, 2)

PERİODONTAL ve PERİ-İMLANT HASTALIK ve DURUMLARIN 2017 SINIFLAMASI			
A. Periodontal Hastalık ve Durumlar			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar	
		Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar	
Dental Plağa Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar	
		Travmatik Oklüzal Kuvvetler	
Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar	Sistemik Hastalıkların Bir Göstergesi Olan Periodontitis	Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler	
B. Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-İmplant Sağlık	Peri-İmplant Mukozitis	Peri-İmplantitis	Peri-İmplant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.4.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar

2.4.1.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

Klinik olarak saptanabilir enflamasyonun yokluğuna periodontal sağlık denir. Klinik açıdan bakıldığında, muayenenin yanı sıra periodontitis, gingivitis veya diğer periodontal durumlarla ilişkili hastalıkların olmaması olarak da tanımlanabilir (2). Periodontal sağlık terimi, daha önce başarılı bir şekilde tedavi edilmiş gingivitis ve/veya periodontitisi olan hastalar için de kullanılabilir (2, 26). Klinik diş eti sağlığında sağlıklı bir periodonsiyum; sondalama sırasında kanama, kızarıklık (eritem vb), ödem, dişlerde ataçman ve kemik kaybının olmaması olarak gösterilir. Mine sement sınırının 1-3 mm apikalinde fizyolojik diş eti sınırı izlenir. Epitelyal yapıların % 40'ı (% 30 oral epitel, %10 bağlantı epiteli) ve bağ dokusunun % 60'ı olmak üzere sağlıklı diş eti hacmini oluşturur (31).

2017 sınıflamasında; diş plağına bağlı olmayan gingivitisin kapsamı ve primer etiyoloji ile ilişkili durumlar yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2) (2).

Tablo 2. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık/Durumlar (Caton'dan, 2)

Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar/Durumlar		
Periodontal ve Gingival Sağlık	Dental Plağa Bağlı Gingivitis	Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar
• Sağlam Bir Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık • Geçirilen Periodontal Hastalığa Bağlı Olarak Azalan Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık ➤ Stabil Periodontitisli Hasta ➤ Periodontitisi Olmayan Hasta	• Sadece Dental Biyofilme Bağlı • Sistemik veya Lokal Risk Faktörlerine Bağlı • İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri	• Genetik/Gelişimsel Hastalıklar • Spesifik Enfeksiyonlar • İltihabi ve İmmün Durumlar • Reaktif Lezyonlar • Neoplazmalar • Endokrin, Beslenmeyle İlgili ve Metabolik Hastalıklar • Travmatik Lezyonlar • Gingival Pigmentasyon

2.4.1.2. Dental Plagın Neden Olduğu Gingivitis

Diş eti iltihabına neden olan diş plağına bağlı gingivitis en sık görülen diş eti hastalığıdır (32). Tablo 2 gingival hastalıkların sınıflandırmalarını özetlemektedir. Bu

hastalıklar, ataçman kaybı olmayan bir periodonsiyumda veya stabil ve ilerlemeyen (yani azalmış periodonsiyum) ataçman kaybı olan bir periodonsiyumda ortaya çıkabilir (33–35).

Dişeti iltihabını periodontitisten ayıran en önemli özellik, periodontitisteki iltihaplı lezyonun dişeti ile sınırlı olmasıdır. Bu nedenle, gingivitis ilerleyici ataçman kaybı ile ilişkili değildir. Bu durum, diş eti iltihabının sadece ataçman kaybı göstermeyen dişlerle ilişkili olduğu anlamına gelmemektedir. Daha önceleri periodontal ataçmanı azalmış, gelecekte daha fazla ataçman kaybı olması için başarılı bir şekilde tedavi edilmiş periodontitis olgularında da gingivitis tanısı koyulabilir (25). Daha önce tedavi görmüş periodontitis olgularında dişlerin etrafında ataçman kaybı gelişmişse ve bu azalmış periodonsiyum tablosu ile birlikte ileriki dönemlerde gingivitis meydana gelmiş ise, *gingivitis tanısının konması* doğru tanı olacaktır. Sonuç olarak; daha önce ataçman kaybı olmayan bir dişe gingivitis tanısı konulabildiği gibi, daha önce ataçman ve kemik kaybı meydana gelmiş yani periodontal desteği azalmış ve şu anda ataçman veya kemik kaybı devam etmeyen dişe de gingivitis tanısı konulabilmektedir. Bu tanıyı koymak için, klinik ve radyografik incelemeye ihtiyaç vardır (33–35).

Dental plağa bağlı gingivitis; ataçman kaybı olmaksızın plak birikimine bağlı olarak diş eti dokusunda sınırlı olan spesifik olmayan inflamatuvar bir süreçtir. Tedavi edildiğinde geri döndürülebilir bir hastalık olup, sıklıkla ağrısızdır (36). Enflamasyon nedeniyle gingivitisli diş etinin rengi açık kırmızıdan koyu kırmızıya kadar değişen bir spektrumda olabilir. Ayrıca dilate damarların çevresindeki fibröz doku miktarı, vaskülaritesi, dokunun keratinizasyonu ve dokudaki kan akımı miktarı dişetin rengini belirler (37). Dental plağa bağlı gingivitis, sadece yumuşak dokuyu tuttuğu için radyografik olarak görüntü vermez (31).

Sağlıklı bir periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar tablo 3'te gösterilmektedir:

Tablo 3. Sağlıklı bir periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar

	Sağlıklı Periodonsiyum	Gingivitis
Ataçman kaybı varlığı	Bulunmamakta	Bulunmamakta
Cep derinlik ölçümleri	≤ 3 mm	≤ 3 mm
Sondalamada kanama varlığı	$\leq \%10$	$\geq \%10$
Radyolojik kemik kaybı varlığı	Bulunmamakta	Bulunmamakta

Gingivitisin, periodontitisin ciddi bir risk faktörü olduğu, daha da önemlisi periodontitis oluşumunda ön koşul olduğu düşünülmektedir (25). Aşağıdaki tablolarda gingivitisin diğer periodontal hastalıklardan farkları gösterilmektedir. Periodontitis olmayan hastada, azalmış bir periodonsiyum ile gingivitis farkı Tablo 4’te gösterilmektedir:

Tablo 4. Periodontitis olmayan hastada azalmış periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar

	Azalmış periodonsiyum	Gingivitis
Ataçman kaybı varlığı	Var	Var
Cep derinlik ölçümleri	≤ 3 mm	≤ 3 mm
Sondalamada kanama varlığı	$\leq \%10$	$\geq \%10$
Radyolojik kemik kaybı varlığı	Olabilir	Olabilir

Başarılı tedavi alan periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum ile gingivitis farkı tablo 5’te gösterilmektedir:

Tablo 5. Başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum ile gingivitis arasındaki farklar

	Stabil periodontitis (Tedavi almış)	Gingivitis
Ataçman kaybı varlığı	Var	Var
Sondalamada kanama varlığı	$\leq \%10$	$\geq \%10$
Radyolojik kemik kaybı varlığı	Var	Var

2.4.1.3. Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar

Gingivitisin bu sınıflaması, dental plak uzaklaştırıldığında bile inflamasyon durumunun iyileşmediği durumları kapsar. Lezyonlar çoğunlukla sistemik bir hastalığın bulguları olarak diş etine veya ağız boşluğuna yerleşir. Bu lezyonlar sistemik hastalıklardan kaynaklanmakla birlikte, inflamasyonun klinik şiddeti genellikle plak birikimine ve sonrasında gingival enflamasyon miktarına bağlıdır (14, 38).

Periodonsiyum dokularında lezyon oluşturan sistemik durumların oral belirtileri plak kaynaklı diş eti iltihabından daha az yaygındır. Otoimmün veya idiopatik etiyolojili

lezyonları kapsayan bu kategoride diş etinde hastalık ortaya çıkabilir (25, 38). İyi huylu müköz membran pemfigoidi, dişeti dokularında ağrılı ülserasyonlar bırakan, dişeti dokularının dökülmesiyle ilişkili, plak kaynaklı olmayan bir lezyonun örneklerinden biridir. Pemfigoidde, otoimmün antikorlar bazal membranı hedef alarak histolojik olarak subepitelyal bir kabarcık şeklinde yıkıma neden olur (34, 38–40).

2.5. Periodontitis Formları

Periodontitis periodonsiyumun destek dokularının progresif yıkımı ile karakterize olan inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak ataçman kaybı, radyografik olarak alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve muayenede kanama varlığı primer bulgularıdır (41).

Klinik muayenede; toplam periodonsiyum kaybının boyutunu tahmin etmek için, sondalama derinliği ölçülür ve diş eti çekilmesi miktarı da eklenerek hesaplama yapılır (22). Ölçülen bu klinik parametre klinik ataçman düzeyini (KAD) verir. Sondalama derinliği ölçümü tek başına periodontitisin değerlendirilmesi için yetersizdir. Bununla birlikte, hastalığın aktif dönemde olup olmadığının net olarak belli olmadığı dönemlerde, klinik ataçman kaybının derecesini belirlemek için marjinal diş etinin koronalinin mine-sement birleşimine göre yüksekliğinin belirlenmesi ve bu ölçümün sondalama derinliğinden çıkarılması esastır. Bir diş etrafındaki klinik ataçmanın ölçümü, diş çevresindeki periodontal yıkımın geçmişi ve kapsamı hakkında fikir verir (41).

Periodontitis son sınıflamada patofizyoloji temeline dayanarak üç formda tanımlanmıştır (Tablo 6);

- Nekrotizan periodontitis,
- Sistemik hastalıklara bağlı periodontitis
- Periodontitis (daha önce “kronik” veya “agresif” olarak kabul edilen hastalık formları şimdi “periodontitis” olarak tek bir kategoride toplanmıştır).

Tablo 6. Periodontitisin formları (Tonetti'den, 27)

PERİODONTİTİSİN FORMLARI	
1.	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
•	Nekrotizan Gingivitis
•	Nekrotizan Periodontitis
•	Nekrotizan Stomatitis
2.	Sistemik Hastalıklara Bağlı Periodontitisler
3.	Periodontitis
•	Evreler: Şiddet ve Kompleksiteye Bağlı
➤	Evre I: Başlangıç Aşamasındaki Periodontitis
➤	Evre II: Orta Derecede Periodontitis
➤	Evre III: Diş Kayıplarına Neden Olabilecek Kadar Şiddetli Periodontitis
➤	Evre IV: Dentisyonun Tümüyle Kaybedilme Potansiyeli Olan Şiddetli Periodontitis
•	Kapsam ve Dağılım: Lokalize/Generalize, Molar/Kesici Dağılımı
•	Dereceler: İlerleme Hızı, Tedaviye Beklenen Yanıt
➤	Derece A: İlerleme hızı yavaş
➤	Derece B: İlerleme hızı orta
➤	Derece C: İlerlemesi hızlı

2017 Periodontoloji çalıştayında, güncel kanıtlar ortaya çıktıkça günümüze uyarlanılabilen multifaktöriyel bir sisteme dayanan periodontitis sınıflandırılması yapılması önerilmiştir. Periodontitisin yeni sınıflamasında evreleme (Evre-Stage I-IV) ve derecelendirme (Derece-Grade A-C) sistemi kullanılmaktadır (27). Böylelikle hastalık şiddeti, kapsamı ve bununla birlikte hastalığın ilerlemesi takip edilebilir. Geçmiş hastalık öyküsü ve gerekli tedavilerin karmaşıklığı göz önünde bulundurularak periodontitis etraflıca ele alınmıştır (2, 27).

Periodontitis; klinik olarak ataçman kaybı, sondalanan cep derinliği, açılal kemik defektlerinin miktarı ve derecesi, furkasyon tutulumu, miktar ve yüzde olarak kemik kaybı, mobilite ve periodontal nedenlerle diş kayıpları gibi etkenler değerlendirilerek sınıflandırılmaktadır. Periodontitisin evresi; ana kriter olarak klinik ataçman seviyesi veya kemik kaybı göz önünde bulundurularak 4 aşamada (I-IV) sınıflandırılmaktadır. Kemik

kaybı tipi (vertikal ve/veya horizontal), sondalanan cep derinliği ve furkasyon tutulumu gibi faktörler, tanı tam olarak konulamadığında tanıya yardımcı olarak kullanılır. Böylelikle; hastalığın evrenmesi daha kolay sağlanır, karmaşıklık evreleme bulguları netleşir (27, 42). Eski hastalığın ilerleme hızı (Kemik kaybı / yaş indeksi) üç farklı derece ile adlandırılır ; A derece - düşük risk, B derece - orta risk, C derece hastalığın ilerlemesi için yüksek risk (2, 27).

Periodontitisin derecelendirilmesinde; genel sağlık durumu, ağız hijyeni, diyabetin glisemik kontrol düzeyi, sigara ... gibi diğer risk faktörleri de belirleyici rol oynamaktadır.

2.5.1. Periodontitis Evreleri

Periodontitis evreleri Tablo 7’de gösterilmektedir.

Evre I Periodontitis: Periodontitistin başlangıç aşamasıdır ve gingivitisten periodontitise geçiş aşamasındaki ilk evredir. Gingivitis ve biyofilm disbiyozunun sürekliliği neticesinde Evre I periodontitis gelişmiştir. Ataçman kaybının erken evrelerini tanımlayan periodontitisin bu aşamasında maksimum sondalama cep derinliği (SCD) 4 mm’dir ve genellikle horizontal kemik defektleri bulunmaktadır. Tedavisinde, bakteriyel biyofilm alanlarının ve diş taşlarının uzaklaştırılması ile etkin plak kontrolü sağlanması gereklidir (27).

Evre II Periodontitis: Diş destek dokularındaki karakteristik yıkımın gözlemlendiği yerleşmiş periodontitisi temsil etmektedir. Periodontitisin bu aşamasında, bireysel ve profesyonel uygulamalarla bakterilerin uzaklaştırılmasına yönelik yapılan standart tedavi yöntemleri ile hastalığın ilerlemesinin durdurulmaya çalışılması gereklidir. Evre II periodontitis hastalarının periodontal tedaviye cevabı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Periodontitis derecesi ve periodontal tedaviye verilen cevap, bazı hastalar için daha ileri tedaviye rehberlik edebilmektedir (27).

Evre III Periodontitis: Periodontitisin bu evresinde, belirgin derecede KAK mevcuttur ve etkin bir periodontal tedavi yapılmadığında diş kayıpları görülebilmektedir. Bu evrede, diş kökünün orta 1/3’üne kadar ilerlemiş periodontal lezyonlar oluşabilmektedir. Derin kemik içi defektler, furkasyon tutulumları, periodontal kaynaklı diş kayıpları ve lokalize alveolar kemik kreti defektleri gibi faktörler nedeniyle komplike periodontal tedaviler gerekmektedir. Diş kayıpları görülme riskinin varlığına rağmen çiğneme işlevi gerçekleştirilebilmektedir ve çiğneme fonksiyonlarının stabilizasyonu/restorasyonu

gereksinimi yoktur (27).

Evre IV Periodontitis: Periodontal doku desteğinde çok ciddi şekilde hasar meydana gelmiştir ve çiğneme fonksiyonunu etkileyecek önemli ölçüde diş kayıpları görülmektedir. Bu aşama, kökün apikal bölümüne kadar uzanan derin periodontal lezyonların varlığı, çoklu diş kayıpları, sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi ile karakterizedir. Periodontitisin uygun tedavi ve kontrollerinin yapılmadığı durumlarda, dentisyonun kaybedilme riski bulunmaktadır. Sıklıkla tedavi yönetiminde çiğneme fonksiyonlarının stabilizasyonu/restorasyonu gerekmektedir (27).

Tablo 7. Periodontitis evreleri (Tonetti'den, 27)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En derin interdental KAK miktarı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (< %15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≤ 4	Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≥ 5
Kompleksite	Lokal faktörler	Maksimum SCD ≤ 4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Maksimum SCD ≤ 5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Evre II'ye ilave olarak: SCD ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta düzeyde kret defekti	Evre III'e ilave olarak: Çiğneme bozuklukları Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥ 2 mm) Şiddetli kret defekti Isırma kollapsı, drifting, flaring Kalan diş sayısı 20'den az Kompleks tedavi gereksinimi
Bölge ve yayılım	Hastalık evresine tanımlayıcı faktör olarak ilave edilir	Her bir evre için dağılımın, lokalize (etkilenen diş < %30), generalize veya molar/kesici tutulumu olarak tanımlanır.			
KAK: klinik ataçman kaybı, SCD: sondalama cep derinliği.					

2.5.2. Periodontitis Derecelendirmesi

Periodontitis dereceleri Tablo 8’de gösterildiği gibidir (27):

Tablo 8. Periodontitis derecelendirmesi (Tonetti'den, 27)

Periodontitis Dereceleri			Derece A: Yavaş ilerleyen	Derece B: Orta düzeyde ilerleyen	Derece C: Hızlı ilerleyen
Birincil kriterler	İlerlemenin direkt kanıtı	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yılı aşan sürede kemik kaybı yok	5 yılı aşan sürede < 2 mm kemik kaybı	5 yılı aşan sürede ≥ 2 mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt kanıtı	Kemik kaybı/yaş %’si	< 0.25	0.25-1.0	> 1.0
		Vaka fenotipi	Yoğun biyofilm birikimiyle birlikte düşük seviye periodontal yıkım	Biyofilm birikimiyle orantılı periodontal yıkım	Biyofilm miktarına kıyasla beklenilenden fazla periodontal yıkım. Spesifik klinik durumlar (örnek olarak molar/kesici tutulumu ya da standart bakteriyel kontrol tedavilerine yetersiz yanıt gibi) hastalığın hızlı ilerlemesi/erke n başlangıcı hakkında fikir verir.
Derecelendirmeyi değiştiren etkenler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Yok	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	Normal glisemik durum/diyabet teşhisi yok	Diyabetli hastada HbA1c<%7.0	Diyabetli hastada HbA1c≥%7.0
Periodontitisin sistemik etkisi	İnflamatuar yük	Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyolojik belirteçler	KAK/Kemik kaybı göstergeleri	Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum	?	?	?
HbA1c: glükolize hemoglobin, hsCRP: yüksek duyarlıklı CRP (high sensitivity C-reactive protein), KAK: klinik ataçman kaybı.					

2.5.3. Diyabetle İlişkili Periodontitis

Diyabet periodontitisine özgü herhangi bir fenotipik özellik olmadığından diyabetle ilişkili periodontitisli hastalarda ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Ancak diyabet, periodontitisin oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür ve periodontitisin klinik tanısına bir tanımlayıcı olarak dahil edilmelidir (43). Periodontitisin son sınıflandırılmasında, vakanın glisemik kontrol seviyesi periodontitisinin derecelendirilmesini değiştirmektedir.

2.5.4. Sigara İle İlişkili Periodontitis

Sigara kullanımı ve nikotin bağımlılığı Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması'na göre belirli bir tanı kodu ile takip edilmektedir. Periodontitis riskinin, nikotin kullanımı ile 2-7 kat arttığı bilinmektedir (44). Nikotin bağımlılığı, periodontitişi ortaya çıkaran önemli bir faktör olup periodontitisin klinik tanısına bir tanımlayıcı olarak eklenmelidir (45). 2017 güncel periodontitis sınıflandırmasında özellikle nikotin kullanım miktarı, periodontitis hastasının derecesini arttırmaktadır (2).

2.5.5. Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontal Doku Kaybı

Periodontitis gelişimi ile çeşitli hematolojik ve genetik bozukluklar ilişkilendirilmiştir (34, 46). Mevcut yayınların çoğu vaka raporlarıdır, ancak özellikle bu hastalıkların birçoğunun nadir görülmesi nedeniyle, spesifik durumun periodonsiyum dokuları üzerindeki etkisinin tam yapısını araştırmak için sadece birkaç araştırma yapılmıştır. Sistemik hastalıklar ile ilişkili periodontal yıkımın, lökosit adhezyon eksikliği (47), interlökin-17'nin aşırı ekspresyonuna bağlı immün sistemdeki değişiklikler veya Ehlers-Danlos sendromunun bazı formlarında gözlenen doku metabolik bozuklukları ... gibi nedenler ile meydana geldiği tahmin edilmektedir (48). Bu bozuklukların birçoğunun klinik belirtileri erken yaşta ortaya çıkar ve hızlı ataçman kaybı ve erken diş kaybı potansiyelini gösteren agresif periodontitis formlarıyla karıştırılabilir. Sistemik bir hastalığa bağlı gelişen periodontitis formu, agresif olmanın yanı sıra kronik hastalık formlarında da gelişmektedir. Güncel verilerin ışığında, sistemik hastalığın bir belirtisi olan periodontitis, sistemik durumun ana predispozan faktör olduğu ve lokal faktörlerin (örneğin, büyük miktarlarda plak ve diş taşı) açıkça belirgin olmadığı veya varlığının tek başına yeterli olmadığı durumlarda kullanılacak tanıdır. Bu tanım, periodonsiyum üzerinde derin bir yıkıcı etkiye sahip olduğu belgelenen belirli bir hastalık ve sendrom grubu için ayrılmıştır. Bu gibi durumlarda konvansiyonel periodontal tedavinin bir parçası olarak lokal faktörlerin

uzaklaştırılması, sistemik etki nedeniyle periodontal yıkımı durdurmak için genellikle yetersizdir. Eğer, periodonsiyumun yıkımı özellikle lokal faktörlere bağlı ise ve diyabet veya HIV(İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu gibi hastalıkların ortaya çıkması ile periodontitisin şiddeti artırıyorsa, tanı koyarken sistemik hastalığın etken olduğu periodontitis tablosu gözden kaçırılmamalıdır (25).

Bazı sistemik hastalıklar ve durumlar, periodontitisin evresini ve/veya derecesini değiştirerek seyrini etkileyebilir veya periodontal bağlantı üzerinde negatif bir etki oluşturabilir (28). Güncel sınıflandırmada, sistemik hastalıkların ve durumların etkilediği periodontitis vakaları da incelenmektedir. Nadir sendromlar (Papillon Lefèvre Sendromu vb.) şiddetli periodontitise yol açabilmektedir (49). Bu ender durumlar sınıflamada “Sistemik Hastalığın Etkilediği Periodontitisler” olarak adlandırılmaktadır. Güncel sınıflandırmada, birincil sistemik hastalıkların tedavisi ile periodontitisin tedavisinin önemi, her iki hastalık birbirini etkileyeceğinden dolayı vurgulanmaktadır. Bağışıklık sistemini baskılayan sistemik durumlar, diş plağına bağlı periodontitisten bağımsız olarak direkt periodontal dokuları tutabilir. Bu tür klinik vakalarda primer sistemik hastalığa göre sınıflandırma yapılmalı ve “Periodontal Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar” olarak gruplandırılmalıdır. Bununla birlikte; periodontitisin seyrini değiştiren kontrolsüz diyabet gibi yaygın sistemik hastalıklar da bulunmaktadır. periodontitisin yeni klinik sınıflandırmasında bahsedilen hastalıklar, bir tanımlayıcı olarak periodontitisin derecelendirmesi sürecine eklenmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Gelişimsel ve edinilmiş durumlar ile sistemik hastalıkların periodontal belirtileri (AAP'den, 50)

Gelişimsel ve Edinilmiş Durumlar İle Sistemik Hastalıkların Periodontal Belirtileri
Periodontal dokuları etkileyen sistemik hastalık ve durumlar
Diğer Periodontal Durumlar
Periodontal Apseler
Endodontik – Periodontal Lezyonlar
Dişin çevresindeki mukogingival deformiteler ve durumlar
Gingival fenotip
Gingival / yumuşak doku çekilmeleri
Gingivanın bulunmaması
Sığlaşmış vestibül
Anormal frenilum ve kas ataçmanları
Dişeti büyümeleri
Anormal renk
Açığa çıkmış kök yüzeylerinin durumu
Travmatik oklüzal kuvvetler
Primer oklüzal travma
Sekonder oklüzal travma
Ortodontik kuvvetler
Plağa bağlı gingival hastalıklar / periodontitislerin oluşmasını kolaylaştıracak diş ve proteze bağlı faktörler
Dişle ilgili lokalize faktörler
Proteze bağlı lokalize faktörler

2.5.5.1. Periodontal Apse

Periodontal apse, periodontal destek dokularındaki hızlı yıkım sonucunda oluşan akut lezyonlardır. Tedavi edilmemiş periodontitis sonucu veya periodontal tedavi esnasında diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerinin ardından oluşabilmektedir. Periodontal apseler bazen periodontal hastalık bulunmayan durumlarda, yabancı cisim batması veya endodontik problemler sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Periodontal apse, klinik olarak şişlik, ağrı, ateş, kızarıklık, sondalamada kanama, dişte oklüzal yönde yükselme hissi ve mobilite gibi semptomlar göstermektedir. Komşu lenf nodlarında lenfadenopati, kanda lökosit seviyelerinde artma gibi sistemik bulgular da görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, periodontal apsedeki P.gingivalis, P. micros, F. nucleatum, ve B. Forsythus gibi bakteri türlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (51).

2.5.5.2. Endodontik - Periodontal Lezyonlar

Bu lezyonlar, pulpa ile periodonsiyuma ait dokuların arasında ortaya çıkan akut veya kronik patolojilerdir. Primer bulgular; kök apeksine dek uzanan derin cepler ve/veya pulpa

canlılık testlerine verilen negatif yanıttır. Üstte veya furkasyon bölgesinde oluşan kemik kaybı, spontan veya perküsyonda ağrı, eksüda ve dişte hareketlilik diğer bulgularıdır. Darbeye ve iatrojenik nedenlerle ilişkili endo-perio lezyonlarda, diş köklerinin perfore olması, dişte kırık/çatlama ve dışa doğru kök rezorpsiyonu gibi işaretler gözlenebilir (Tablo 10) (25).

Tablo 10. Endodontik-periodontal lezyonların sınıflandırılması (Hinrichs'den, 25)

Endodontik-Periodontal Lezyonların Sınıflandırılması		
Kök hasarı olan Endodontik-Periodontal lezyonlar	Kök çatlakları/kırıkları	
	Kök kanalı veya pulpa odası perforasyonları	
	Eksternal kök rezorpsiyonu	
Kök hasarı olmayan Endodontik-Periodontal lezyonlar	Periodontitis hastalarında Endodontik- Periodontal lezyonlar	Derece 1; Dişin 1 yüzünde dar ve derin periodontal cep
		Derece 2; Dişin 1 yüzünde geniş ve derin periodontal cep
		Derece 3; Dişin birden fazla yüzünde derin periodontal cepler
	Periodontitis olmayan hastalarda Endodontik- Periodontal lezyonlar	Derece 1; Dişin 1 yüzünde dar ve derin periodontal cep
		Derece 2; Dişin 1 yüzünde geniş ve derin periodontal cep
		Derece 3; Dişin birden fazla yüzünde derin periodontal cepler

2.5.5.3. Mukogingival Durumlar

Anatomi ve morfolojinin bireysel değişkenliği içinde "normal mukogingival durum", patolojinin olmaması olarak tanımlanabilir. Aslında, iyi bir oral hijyen ile yada yetersiz oral hijyene rağmen iyi bir profesyonel bakım sonucunda, yüksek frenum bağlantısı yada yetersiz keratinize doku genişliğine rağmen sağlıklı periodontal durumun korunabileceği ortaya konmuştur. Yeni sınıflama, ekspozite kök yüzeyinin ve gingival fenotipin özelliklerini içeren klinik parametreleri bir araya getirmektedir. Çalıştay raporunun sonucuna göre eskiden kullanılan periodontal biyotip terimi periodontal fenotip olarak değiştirilmiştir (Tablo 9) (50).

2.5.5.4. Oklüzal Travma ve Travmanın Neden Olduğu Oklüzal kuvvetler

Güncel sınıflandırmada, aşırı oklüzal kuvvet terimi yerine travmatik oklüzal kuvvet terimi kullanılmaktadır (Tablo 9). Travmatik oklüzal kuvvet; dişlerin ve / veya periodonsiyumun dayanabileceği maksimum uyum kapasitesini geçen kuvveti tanımlamaktadır. Aşırı travmatik oklüzal kuvvet, oklüzal darbe sonucu oluşan lezyonlara ve dişlerin fazla miktarda aşınmasına veya dişlerin zayıf yerlerden kırılmasına yol açabilir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda oklüzal travma ile periodontitisteki ataçman kaybı arasında net bir ilişki bulunamamıştır (50).

2.5.5.5. Protez ve Dişle İlgili Faktörler

Yeni sınıflandırmada, protezle ilgili faktörler bölümü detaylandırılmıştır. Biyolojik genişlik terimi yerine suprakrestal atake dokular kullanılmıştır. Ayrıca yeni sınıflamada, dişeti çekilmesi ve klinik ataçman kaybına neden olabileceğinden dolayı, indirekt restorasyonların uygulanması sırasındaki klinik işlemler de yer almıştır (Tablo 9) (50).

2.6. Güncel 2017 Sınıflandırılmasının Uygulanmasına Yönelik Nasıl Karar Alınır

Son periodontal sınıflandırmaya göre karar vermede aşağıdakileri içeren aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir (28):

- Hassas bir klinik muayene adımı: periodontal sağlık, diş eti iltihabı ve şüpheli periodontitis arasında ayırıcı tanıyı yapabilmek;
- Ataçman kaybı ile karakterize periodontitis ve diğer durumlar arasında ayırıcı tanıyı yapabilmek;
- Periodontitis vakasının yönetiminin karmaşıklığını değerlendirmek için bir adım (evreleme I-IV); ve
- Vakanın risk profilini değerlendirmek için bir adım (derecelendirme A-C).

2.7. Sınıflandırmalar Arasındaki Farklar

Sınıflandırmaların periodontal durumlar açısından farkları Tablo 11’de gösterildiği gibidir.

Tablo 11. 2017 güncel sınıflama ile 1999 sınıflaması arasındaki kategorilerin /izdüşümleri

Periodontal Hastalıklar ve Durumlar				
2017 sınıflama sistemi (4 kategori)	Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar
1999 sınıflama sistemi (8 kategori): yeni sistemde kategoriler altında birleşme	I.Gingival Hastalıklar	II.Kronik Periodontitis III.Agresif Periodontitis IV.Sistemik Hastalıkların Neden Olduğu Periodontitis V.Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	VI.Periodontal Apse VII.Endodontik Lezyonların Eşlik Ettiği Periodontitis VIII.Gelişimsel veya Edinilmiş Deformiteler ve Durumlar	— (2017 için yeni tanıtılan kategori)

2.7.1. Güncel 2017 Sınıflandırmasının Önemi ve 1999 Sınıflamasından Farkları;

1. Güncel 2017 sınıflandırılması periodontal hastalığın tanısının daha net olarak konulmasını ve tedavinin seyrini kolaylaştırmayı amaçlamıştır.
2. 2017 sınıflandırılmasında, hastalık kategorileri arasında herhangi bir örtüşme yoktur. Kategoriler arasında bu denli keskin ayrımlar, epidemiyolojik verilerin toplanmasında belirgin bir standardizasyon sağlar. Klinisyenin, vakalar hakkında daha öngörülebilir bir prognoz sağlamasına yardımcı olur.
3. 1999 yılındaki eski sınıflamada, klinik ataçman seviyesi kullanılarak yapılan periodontitis sınıflamasında hastalar; lokalize / generalize, hafif / orta / şiddetli ve agresif / kronik periodontitis olmak üzere sınıflandırılmıştır. Güncel 2017 sınıflamasına gelindiğinde ise hastalar; klinik ataçman seviyesi veya kemik kaybına ve kaybedilen diş sayısına göre olmak üzere, evreleme (evre I-IV) ve derecelendirme (derece A-C) yapılarak standardize edilmeye çalışılmış ve sınıflandırılmıştır (27). Böylelikle hastalık şiddeti/kapsamı ve ilerlemesi daha net olarak saptanabilir. Ayrıca periodontitis sınıflamasında, geçirilmiş hastalık öyküsü ve hasta için gerekli tedavinin kompleksliği göz önünde bulundurularak çok faktörlü olarak karakterize edilebildi (27). Sondalama cep derinliklerini veya furkasyon tutulumunu araştırmak gibi özellikli diğer faktörler periodontitis evrelendirmesini

değiştirmiştir. Lokalize/generalize olarak alt sınıflandırma eklenmiştir. Hastalar kemik kaybı/yaş indeksi, sigara ve/veya diyabet gibi risk faktörlerine göre derecelendirilmiştir (52).

4. Diyabetes mellitus derecelendirmede önemli bir modifiye edici faktör olmakla birlikte diyabetle ilişkili periodontitis diye ayrı bir tabir uygun görülmez. DM periodontitisin klinik tanısında bir tanımlayıcı olarak yer almaktadır.

5. Tütün içimi - nikotine bağımlılık özellikle periodontal destek dokularında büyük olumsuz etkiler ortaya çıkaran kronik nükslerle seyreden bir tıbbi bozukluk olarak kabul edilmektedir ve periodontitisin klinik tanısına bir tanımlayıcı olarak dahil edilmektedir (28).

6. Periodontal sağlık durumu hakkında hastalığın ana nedenini anlayan hastalar AAP-EFP 2017 güncel sınıflamadan yararlanmaktadır. Örneğin diyabeti olan bir periodontitis hastası periodontal sağlık için glisemi kontrolünün önemi kavrayacaktır.

7. Güncel sınıflandırmanın bir diğer vurgu yaptığı konu ise; mukogingival koşullar bağlamında dişeti kalınlığı ve genişliğini kapsayan dişeti fenotipinin önemi belirtilmekte ve dişeti çekilmeleri için yeni bir sınıflandırma önermektedir (28).

8. Travmatik oklüzal kuvvetler; periodontal ataçman kaybına, çürük olmayan servikal lezyonlara veya dişeti çekilmelerine yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Travmatik oklüzal kuvvetler, doğal destekli dişlerde zamanla hareketliliğe yol açarken, genellikle splint gerektiren, desteği azalmış dişlerde ilerleyici yıkıma yol açabilir. Biyolojik genişlik (Suprakrestal dokuların apiko-koronal değişken boyutlarını tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir klinik terimdir) terimi, suprakrestal bağ dokusu ataçmanı içinde restoratif sınırların ihlali, enflamasyon ve/veya periodontal destek doku kaybı ile ilişkilidir (28).

9. AAP-EFP 2017 sınıflaması, tedavi protokolü oluşturulması söz konusu olduğunda yeni, kullanışlı, basit ve genel diş hekimliğine hitap eden bir sınıflandırmadır.

10. Diş hekimliğinde gerçekleştirilen uygulamalara yönelik sigortalama işlemleri, dünya çapında gittikçe önem kazanmaktadır. Güncel sınıflandırma, hastanın risk profilini oluşturmada büyük ölçüde yardımcı olacaktır. Güncel 2017 sınıflaması, AAP 1999 sınıflandırmasının içermediği periodontitis ile ilişkili risk unsurlarını kapsamaktadır.

11. AAP-EFP 2017 sınıflaması peri implant infeksiyon durumlarını da sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırma sisteminin ana özelliklerinden biri de, periodontal

sağlık ve dişeti hastalıklarının hem sağlam hem de azalmış bir periodonsiyumda ilk kez açıkça tanımlanarak belirtilmiş olmasıdır.

2.8. Evrelere Göre Tedavi Planlaması

Hastalar; teşhis konulduktan sonra, hastalığın evresine bağlı olarak, her biri farklı müdahaleler içeren, aşamalı olması gereken ve önceden belirlenmiş bir adım adım tedavi yaklaşımına göre tedavi edilmelidir (53).

Tedavi öncesinde en önemli kısım hastalığın nedenleri ve bu durumu oluşturabilecek risk faktörleri hakkında hasta ile konuşmaktır. Hastalığın tedavisinin yapılmaması seçeneği ve bunların getireceği riskler ve/veya faydalara vurgu yaparak ortak karar almak önemlidir. Ardından kişiye özel bir tedavi/bakım planı ile bilgilendirme devam eder. Tedavinin geleceği ile ilgili, kişinin tercihleri de önemsenerek, mevcut klinik bulguları ve genel sağlık durumu dikkate alınarak tedavi başlar, ancak tekrarlayan muayeneler sırasında gelişen değişikliklere uygun farklı yaklaşımlar gerekebilir (2, 27, 28, 42, 53).

2.8.1. Tedavinin İlk Adımı

Hastayı supragingival dental biyofilmin başarılı bir şekilde çıkarılması ve plak kontrolünü üstlenmesi için motive ederek, davranış değişikliğine rehberlik etmeyi amaçlar ve aşağıdaki müdahaleleri içerir (28, 53):

- Diş etinin üstündeki dental biyofilm kontrol edilir.
- Periodontal sağlığı güçlendirmek için gerekli olan müdahaleler (motivasyon, talimatlar) yapılır.
- Dişeti iltihabı için yardımcı tedaviler uygulanabilir.
- Periodontal sağlık uygulamalarını bozabilecek olası dental plak tutucu risk faktörlerinin yanı sıra gingiva üstündeki plak ve dental taşların temizlenmesini amaçlayan periodontal müdahaleler içeren mekanik aletler ile plak çıkarılır.
- Periodontitis başlangıcı ve ilerlemesi için tanınan risk faktörlerini ortadan kaldıran/azaltan tüm sağlık davranış değişikliği müdahalelerini içeren risk faktörü kontrolü sağlanır (sigarayı bırakma, diyabetin gelişmiş metabolik kontrolü ve belki fiziksel egzersiz, diyet danışmanlığı ve kilo kaybı).

Tedavinin bu ilk basamağı, hastalığının evresi ne olursa olsun tüm periodontitis hastalarına uygulanmalı ve tedavi için sık sık yeniden değerlendirilmelidir. Bu adımda ayrıca

aşağıdakiler de önem taşımaktadır:

- Hastanın tedaviye olan kararlılığı ve muayeneye olan devamlılık önemlidir. Mevcut sorunların alternatif çözümlerini keşfetmekte kararlılığa katkı sağlar.

- Dental biyofilm çıkarma becerilerini geliştirmek
- Sonraki terapi adımlarının uygun yanıtına izin vermek

2.8.2. Tedavinin İkinci Adımı

Subgingival biyofilm ve diş taşının (subgingival enstrümantasyon) kontrol edilmesini (azaltılmasını/ortadan kaldırılmasını) amaçlar ve ayrıca başka müdahaleleri de içerebilir (sebebe bağlı tedavi) (27, 53):

- Dental taşın temizlenmesinde tedaviyi kolaylaştıran kimyasal (bazen fiziksel) ajanların kullanmak gerekebilir.
- Hastalığın kontrol edilebilmesi için konak modüle edici yardımcı ajanlar lokal veya sistemik kullanılabilir.
- Yerel olarak verilen antimikrobiyallerin yardımcı subgingival kullanımı
- Yardımcı sistemik antimikrobiyallerin kullanımı

Tedavinin bu ikinci adımı, hastalık evresine bakılmaksızın tüm periodontitis hastalarında sadece periodontal destek kaybı ve/veya periodontal cep oluşumu olan dişlerde kullanılmalıdır.

İkinci tedavi adımı sonrasında hastanın tedaviye bireysel yanıtını değerlendirmede periodontal dokuların iyileşmesi sonrasında değerlendirme yapılmalıdır (periodontal sağlığın tedavi sonrası yeniden değerlendirmesi). Tedavinin sonlanım noktalarına [sondalamada kanamalı > 4 mm periodontal cep yoksa veya derin periodontal cep (≥ 6 mm)] ulaşılamamışsa, tedavinin üçüncü basamağı düşünülmelidir. Bu tedavi yöntemleri ile ulaşılabilecek en iyi noktada başarılı olunmuşsa, dental sağlığın devamı açısından destekleyici bir periodontal sağlık bakımı programlanmalıdır.

2.8.3. Tedavinin Üçüncü Adımı

Tedavinin ikinci basamağına yeterince yanıt vermeyen alanları tedavi etmeyi amaçlar [sondalamada kanamalı ≥ 4 mm ceplerin varlığı veya derin periodontal ceplerin (≥ 6 mm) varlığı], subgingival enstrümantasyona daha fazla erişim elde etmek veya

periodontitis tedavisinde karmaşıklık katan lezyonları rejenere etmek veya rezeke etmek amacıyla bazı müdahaleleri içerebilir (53):

- Subgingival entrümanstasyon kullanılabilir (ek yardımcı tedavilerin eşlik ettiği veya etmediği)

- Erişim flep periodontal cerrahi
- Rezektif periodontal cerrahi
- Rejeneratif periodontal cerrahi

Cerrahi müdahale endikasyonu olduğunda, bunlar ek bir hasta onayına tabi olmalı ve risk faktörlerinin veya tıbbi kontrendikasyonların spesifik değerlendirmesi dikkate alınmalıdır.

Tedavinin üçüncü basamağına verilen bireysel yanıt yeniden değerlendirilmeli (periodontal yeniden değerlendirme) ve ideal olarak terapinin son noktalarına ulaşılmalı ve hastalara destekleyici periodontal bakım önerilmelidir, ancak Şiddetli Evre III periodontitis hastalarında tüm dişler tedavinin bu son noktalarına ulaşamayabilir (53).

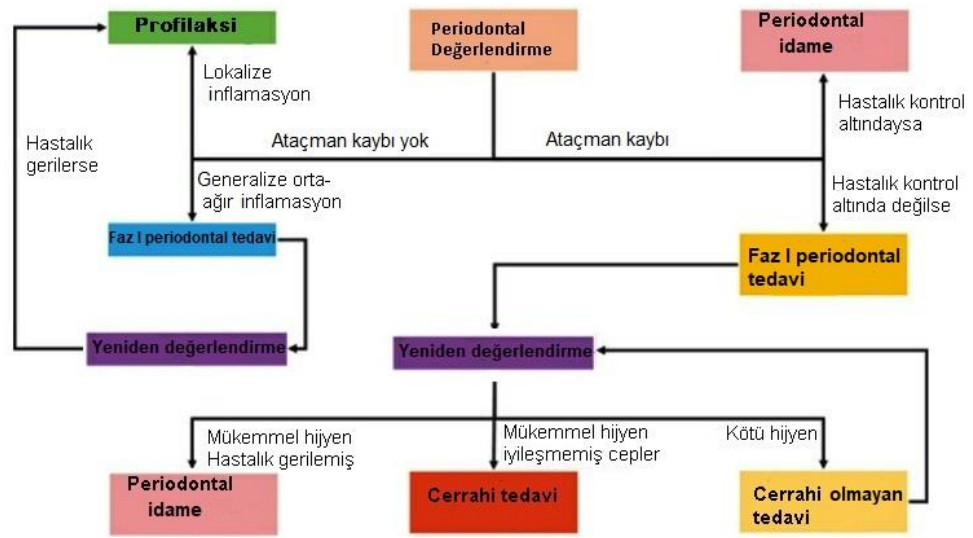
Derin sondalamanın aşırı olması nedeniyle gelişen belirli klinik durumlarda, hastalığın tedavisinin primer ve sekonder aşamaları birlikte aynı anda yapılabilir (periodontal apsenin gelişimini önlemede kullanılabilir).

2.8.4. Destekleyici Periodontal Tedavi

Gingival ve periodontal sağlık durumuna göre birinci ve ikinci basamak tedavilerin adım adım terapötik müdahalelerinin tanımlanması ve takiben koruyucu önlemlerinin alınması ile periodontal sağlığın stabilize edilip korunması aşamalarını içermektedir. Destekleyici periodontal tedavi hastanın ihtiyacına göre düzenli aralıklarla yapılır ve kontrol randevularının herhangi birinde rekürrens saptanırsa hastanın yeniden tedaviye ihtiyacı olabilir. Bu gibi durumlarda, uygun tanı ve tedavi planı yeniden oluşturulmalıdır. Bunun yanı sıra, dental hijyen için önerilen rejimlere ve sistemik olarak sağlıklı yaşam sürecine adaptasyon, koruyucu/destekleyici periodontal bakımın en önemli parçasıdır. Tedavinin herhangi bir aşamasında, etkilenen dişlerin umutsuz bir prognoza sahip olduğu düşünülürse, diş çekimi düşünülebilir.

Periodontal tedavinin tamamlanmasından sonra, periodontitis tablosu stabil hale gelmiş ise dişeti sağlığı “azalmış periodonsiyum” olarak tanımlanmıştır (bölgelerin

<%10'unda sondalama sırasında kanama; 4 mm veya daha az sıkı sondalama derinlikleri ve sondalamada kanama olan 4 mm'lik cebin olmaması durumu). Periodontal tedavi bitimiyle yapılan kontrollerde bu kriterler karşılanmalıdır. Bununla birlikte; sondalama sırasında bölgelerin > %10'undan fazlasında kanama oluşursa, hasta dental inflamasyonları olan stabilize periodontitis tanısı alır. Bu vakalar, özellikle daha uzun ve fazla tedavi gerektirir. Tedavisi başarılı bir şekilde yapılan ve stabilize olmuş periodontitis olgularında, tekrarlayan periodontitis riskinin yüksek bir ihtimal olduğu bilinmelidir (53).



Şekil 5. Periodontitiste tedavi şeması (Sanz'dan, 53)

2.9. Konak Yanıtı ve Periodontal Hastalıkların İmmünolojisi

Periodontitisin başlangıcı ve ilerleyişi, bakteriyel patojenlerle konak immün sistemi arasındaki etkileşimde meydana gelen dengesizlikle ilişkilidir (29, 54). Konak duyarlılığı için genetik yatkınlıktan bahsetmek doğru olmakla birlikte, stres, sigara içiciliği ve viral enfeksiyonlar gibi çevresel ve davranışsal faktörlerden de etkilenebilmektedir (54, 55). Mikroorganizmalar patojenik etkilerini direkt doku yıkımı ile veya indirekt konak cevabını uyarak gerçekleştirirler (56). Bakteriyel hücre komponentleri, konak hücrelerini Toll-like reseptörler (TLR) vasıtasıyla uyarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarlar (57, 58). Sonuç olarak, proinflamatuvar prostoglandin ve sitokin seviyelerinde meydana gelen artışla birlikte, bağ dokularındaki konak yanıtı ile lokal doku yıkımı gerçekleşebilir ve periodontal hastalığa ait bulgular ortaya çıkar (57, 59).

Periodontal inflamasyonda diş eti dokusu ve dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) hücre infiltratı ağırlıklı olarak nötrofiller, B lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelmektedir. Konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu ilk yanıt, periodontal cep içerisindeki esas hücre grubu olan nötrofiller tarafından verilmektedir. Nötrofiller, iltihabi damar duvarından çıkarak, kemoatraktan yoğunluğunu takip edip bağ dokusuna ilerleyip dişeti oluğunda toplanarak diş eti dokusu ile subgingival plak arasında bir bariyer meydana getirmektedir. Nötrofiller akut iltihabi cevap olarak konak savunmasının koruyucu ilk bariyerini oluşturduğundan dolayı, en önemli lokal yanıt elemanı olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonun devam ettiği ve nötrofillerin etkisiz kalmaya başladığı süreçte, fagositoz özelliğine sahip olan monositler devreye girerek konak savunmasının ikinci hattını meydana getirmektedir (60).

Akut iltihabi cevabın ardından T ve B lenfositler inflamatuvar hücre infiltratı içerisinde artış gösterirler. T lenfositler, CD4+ (Yardımcı T hücreleri, Th hücreleri) ile CD8+ hücrelerini (Sitotoksik T hücreleri, Tc hücreleri), B lenfositler ise plazma hücrelerini oluşturmaktadır (29).

Sitokinler, inflamasyonun başlamasını ve ilerleyen aşamalarda meydana gelen immün yanıtın şiddetini ve süresini belirleyen proteinlerdir. Sitokinler, yerleşik hücreler (epitel hücreleri, fibroblastlar), fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar) ve immün hücreler (lenfositler) tarafından salınırlar. Konak tarafından periodontal patojenlere karşı oluşturulan inflamatuvar yanıt proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile belirlenir (61). Periodontal hastalığa bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıtta bölgede yoğun olarak bulunan nötrofiller, T ve B lenfositler, makrofajlar/monositler, dendritik hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlere örnek olarak İnterlökin-1 β (IL-1 β), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, Prostaglandin E2 (PGE2) bulunmaktadır (62). Antiinflamatuvar sitokinlerden IL-4, IL-10, IL-13, IL-16, İnterferon - α /- β (IFN- α /- β), Transform edici büyüme faktör- β (TGF- β), İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör “granulocyte-macrophage colony-stimulating factor” (GM-CSF) bulunmaktadır (63).

Bakterilerde, patojen asosiye moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan spesifik yapılar bulunmaktadır (64–68). Bakterilerde bulunan bu PAMP’lar virülans faktörlerdir ve gram (-) bakterilerde lipopolisakkarit (LPS), gram (+) bakterilerde ise peptidoglikan ve lipoik asit gibi yapılardan oluşmaktadır. Doğal bağışık yanıtta görev alan

hücrelerin yüzeylerinde, patern tanıyan reseptörler [pattern recognition receptors (PRR)] denilen reseptörler bulunmaktadır ve bunlar PAMP'ları tanıyıp patojenlere karşı yanıt verilmesini sağlar. Toll benzeri reseptör [toll-like reseptör (TLR)] doğal bağışık yanıtta rol oynayan en önemli PRR' dir (65–67).

Mikrobiyal enfeksiyonlara karşı, TLR'ler immün sisteminin anahtar molekülleri olarak kabul edilmektedir (64, 69, 70).

Antijen sunan hücrelerden nötrofil, makrofaj, lenfositler ve dendritik hücrelerin üzerinde TLR'ler bulunmaktadır. Gram (-) bakterilerin lipopolisakkaritleri TLR-4, gram (+) bakterilerin lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan ve lipoteikoik asit gibi molekülleri TLR-2 tarafından tanınmaktadır (64, 71).

Makrofajlar, sağlıklı dokuda çok az sayıda bulunur ve mikrobiyal uyaranlar ile antijene özgül olmayan mekanizmalarda aktive olmaktadır. Periodontal hastalığın gelişmesinde önemli bir role sahiptir ve bunu konak cevabını akut inflamatuvar seviyeden, immün sistem elemanlarını kullanarak kronik bir patolojiye çevirerek yapmaktadır. Makrofajlar, LPS ile karşılaşmalarının ardından aktifleşerek bir takım yüzey reseptörü ve sitokin salgılamaktadır ve bu maddeler immün yanıtı başlatıp patojeni hedef alarak inflamatuvar cevabı şiddetlendirmektedir (72).

Özetle, yıkıcı periodontal hastalıkların oluşabilmesi için periodontal patojenlerin ortamda bulunması gereklidir. Ancak, hastalığın gelişebilmesi için bu mikroorganizmalara karşı konağın immüno-inflamatuvar yanıt oluşturmaları gerekmektedir (73).

2.10. Tükürük

Üç büyük tükürük bezinden (parotis, submandibular ve sublingual) ve çok sayıda minör tükürük bezinden salgılanan tükürük, ağız sağlığının korunmasında önemli bir role sahiptir. Tükürük akışıyla ilişkili kesme kuvvetlerinin etkisi, bakterilerin dişlere ve oral mukozal yüzeylere tutunmasını önlemek için önemlidir. İnsan tükürüğü ayrıca bakteri kolonizasyonuna ve periodontal hastalığa karşı konak savunmasının ilk basamaklarından biridir ve içeriğinde çok sayıda moleküler bileşen vardır (Tablo 12) (74, 75).

Tükürük kompleks bir sekresyon olup hastalık ve sağlıkta iyi tanımlanmış rolleri olan çeşitli komponentler içermektedir (76–78). Tükürükte, muramidaz (lizozim), amilaz, laktoperoksidaz, kalikrein, laktoferrin, maltaz, adenosin trifosfataz, laktik dehidrogenaz gibi enzimler (76–79) ile peroksidaz gibi suda çözünebilen antioksidanlar bulunur (80).

Tükürükte, yağda çözünen antioksidanların konsantrasyonu düşüktür ve tükürük total antioksidan kapasitesinin %10'undan azını oluştururlar (81). Tükürükte ayrıca değişen miktarlarda serum, kan, serum ürünleri, elektrolitler, immün hücreler, DOS, mikroorganizmalarda bulunur (82).

Tükürük, elde etmesinin ucuzluğu, kolay elde edilebilmesi, enfeksiyon riskinin minimal olması ve ilave sağlık personeline ihtiyaç duyulmadan elde edilebilmesi gibi avantajları sayesinde çeşitli sistemik hastalıkların (82, 83), oral hastalıkların tanısında (82) ve diğer hastalıkların tedavisinin değerlendirilmesinde kolayca kullanılabilir (82, 84). Tükürük periodonsiyumu ilgilendiren hastalıklarda da diagnostik amaçla kullanılmaktadır (82, 85).

Tükürükten elde edilen örneklerde; konak kaynaklı enzim ve proteinler, konak hücreleri, hormonlar, volatil bileşikler vb. incelenebilir (85, 86).

Lökositlerin tüm tipleri tükürük içinde olabilir. Tükürükte yaşayan Polimorf Nükleer Lökosit (PMNL)'ler orogranülositler olarak adlandırılır. Dişeti inflamasyonu durumunda, gingival sulkustan oral kaviteye göçen orogranülosit sayısı artar (87). Bu nedenle tükürük oksidatif stres ile ilgili belirteçlerin ortaya konacağı en uygun örneklerden biridir.

Tablo 12. Tükürük bileşenlerinin bağışıklığı sağlama yöntemi (Lamont'dan, 88)

İnnate immün sisteme Katkı Sağlayan Tükürüğün Bileşenleri	
Tükürük Oluşturucu	Konak Savunma İşlevi
Antikorlar (örneğin, immünoglobulin A)	Bakteriyel yapışmayı inhibe eder
Histatinler	Lipopolisakkaritleri nötralize eder,
Sistatinler	Bakteri üremesini engeller
Laktoferrin	Bakteri üremesini engeller
Lizozim	Bakteri hücre duvarlarını lize eder
Müsinler	Bakteri yapışmasını engeller, aglütinasyonu destekler
Peroksidaz	Bakteriyel hidrojen peroksiti nötralize eder

2.11. Serum

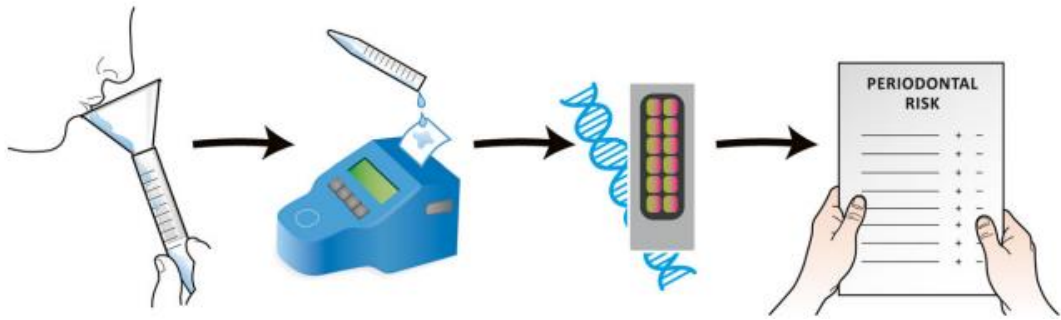
Kan normal bir insanda 5000-6000 mL' dir. Plazma (%50-60) ve hücreler (%40-50) olmak üzere iki temel bölümden oluşur. Eritrositler, lökositler ve trombositler kan hücreleridir. Sıvı kısmı olan plazma, büyük oranda sudan oluşur ve içerisinde proteinler, metabolitler ve besin maddeleri gibi birçok katı bileşeni barındırmaktadır.

Pıhtılaşmış kanın santrifüjüyle elde edilen sıvı serum olarak adlandırılır. % 91 su, % 8 organik maddeler ve % 1 inorganik maddelerden oluşan serumun organik bileşenlerin çoğu proteindir.

Serum çok sayıda hastalığın tanısında kullanılan önemli diagnostik sıvılardan biridir. Periodontitiste de, antioksidan savunma mekanizmasındaki değişimler ve oksidatif stres ile ilişkili belirteçler serumda incelenebilmektedir (10, 89).

2.12. Periodontolojide Kişiselleştirilmiş Tıp

Araştırmacılar, hasta başında doğru teşhise izin verecek ve bireyselleştirilmiş bakımı daha da iyi hale getirebilecek yeni teknikleri geliştirme yolunda sürekli ilerlemektedir (90). Doğru periodontal hastalık teşhisi ve tedavi önerileri için, tükürük biyobelirteçlerini ölçebilen yeni teknolojiler kullanılmaktadır. (Şekil 6).



Şekil 6. Bakım sırasında tükürük teşhisi. Tükürük, mikrobiyal, genetik ve protein belirteçleri içerebilen, kolayca toplanan bir sıvıdır (Giannobile'den, 90).

Kişiselleştirilmiş tıp, hasta bakımını bireyselleştirmek için genetik, genomik, çevresel ve klinik tanı testlerini kullanan tıbbi bir modeldir (90, 91). Bu yaklaşım, oldukça kişiselleştirilmiş tanı, prognoz ve tedavi algoritmaları geliştirmek için klinik değerlendirme ve subklinik profilleri kullanır (90). Bu modelin ağız sağlığı bakımında özellikle periodontolojide kullanılması, kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarını geliştirmek için ayırt edici hasta sınıflandırma modellerini sağlama potansiyeline sahiptir.

2.13. Periodontal Hastalıkların Tanısında Tükürüğün Önemi

Dişlerin kök yüzeylerini çevreleyen alveolar kemik kaybının fosil kanıtları, periodontal hastalığın eski bir hastalık olduğunu ve bugün dünyada diş kaybının en yaygın

nedeni olmaya devam ettiğini göstermektedir (92). Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen kemik ve yumuşak dokuyu etkileyen karmaşık, multifaktöriyel kronik inflamatuvar enfeksiyonlardır (24, 93, 94). Plak biyofilmindeki mikroorganizmalar ve mikrobiyal ürünler, destekleyici periodontal yapıların bozulmasına yol açan ana etiyolojik faktörlerdir. Ek olarak, lokal ve sistemik faktörlerin yanı sıra konak immün yanıtı da periodonsiyumun yıkımı veya korunması sürecinde önemli bir rol oynar (92, 93).

Son on yılda periodontal hastalıkların diyabet, kardiyovasküler olaylar ve osteoporoz gibi bir dizi sistemik hastalığı gerçekten etkileyebileceği fikrine katkıda bulunan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bir hipotez, plak biyofilmindeki bakterilerin kan dolaşımına girmesi ve uzak bir bölgede enfeksiyon ve iltihaplanmaya neden olmasıdır (95). Bir diğeri, bir hastalık sürecini yoğunlaştırabilecek veya başlatabilecek uzak bir bölgede proinflamatuvar sitokinlerin veya akut faz proteinlerinin uyarılması ve salınması ile ilgilidir. Bu ilişkileri aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (96, 97).

Periodontal hastalıklar ve bazı sistemik hastalıklar arasındaki ortak paydanın enflamasyon olduğu söylenebilir ve bu da periodontal hastalıklar için tükürük teşhisinin kullanılmasının ve izlenmesinin önemini vurgulamaktadır (98).

Periodontal hastalık şiddetini, tedaviye yanıtı ve hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılan mevcut klinik değerlendirmeler şunları içerir:

- cep derinliği;
- klinik bağlanma düzeyi;
- sondalama üzerine kanama;
- dişeti iltihabı;
- plak varlığı veya ağız hijyeni bakımı seviyesi;
- süpürasyon; ve
- radyografik kemik kaybı (99).

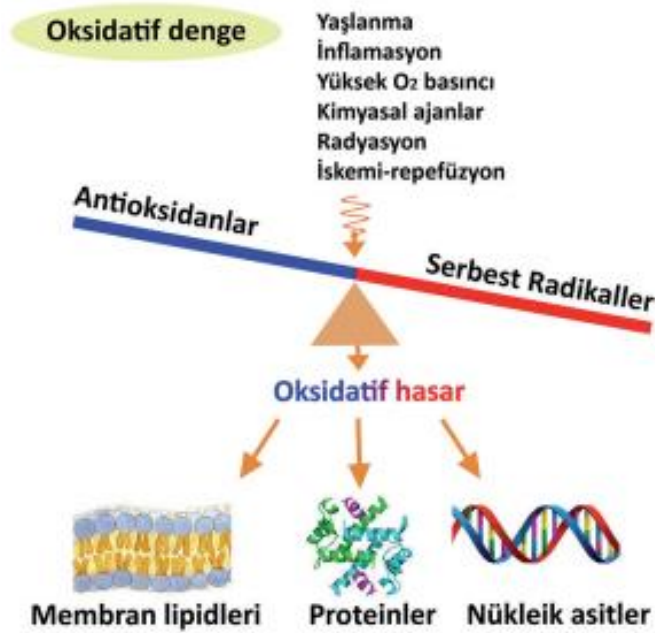
Periodontal hastalık tanısının önemli noktası, klinik değerlendirmelerin hastalık sürecinin biyolojik başlangıcından sonra hastalık tanısı almasıdır (100, 101). Bu klinik ölçümler değerlendirme için faydalıdır, ancak tek başına mevcut hastalık aktivitesini veya gelecekteki yapı kaybı riskini belirleyemez (102).

'Biyobelirteç' terimi, biyolojik sağlık, patojenik süreçler, çevresel maruziyet ve terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin göstergeleri olarak hizmet etmek

üzere ölçülebilen ve değerlendirilebilen biyolojik maddeleri ifade eder. Tükürük proteinleri ve insan tükürük proteomunun incelenmesi, ağız sağlığını ve genel sağlığı koruyan hücresel fonksiyonel etkileşimler hakkında fikir vermektedir. Böylece, sağlığın ve hastalığın biyolojik parametreleri daha iyi anlaşılabilir ve optimal sağlığı sürdürmek için uygun ve kişiselleştirilmiş koruyucu ve tedavi edici stratejilerin daha iyi uygulanmasına olanak tanınmaktadır (103).

2.14. Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Oksidatif stres, canlılarda serbest oksijen radikalleri ile bu oluşumlara zıt etkileri olan antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu dokularda oluşan moleküler düzeydeki değişimler olarak tanımlanır (Şekil 7) (104).



Şekil 7. Oksidatif denge (Özcan'dan, 105)

Reaktif oksijen türleri ise (ROT), aerobik metabolizmanın yan ürünleridir. Bunlar;

1. süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot -}$),
2. hidrojen peroksit (H_2O_2) ve
3. hidroksil radikalleridir ($OH \cdot$) (105).

Bunlar, kimyasal özellikleri sayesinde birçok biyolojik hedefe reaktivite kazandıran

bileşiklerdir. ROT genellikle, proteinlere, lipidlere ve DNA'ya zarar vererek patolojiyi indüklediğini öne süren oksidatif stres ile ilişkilidir (106, 107). Bununla birlikte, son yirmi yılda, ROT'un biyolojik ve fizyolojik süreçleri düzenlemek için sinyal molekülleri olarak da hizmet ettiği açıkça ortaya çıkmıştır (107). Evrimin başlarında ortaya çıkan ROT, çevresel besinlerdeki ve oksidatif ortamdaki değişikliklere adaptasyona izin vermek için bir sinyal iletim mekanizmasıdır (108).

2.14.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

ROT, gerçek oksijen radikallerinin yanı sıra gerçek radikal olmayıp ancak intraselüler ve ekstraselüler ortamlarda radikal formasyonu meydana getirebilen diğer reaktif türleri de içeren genel bir terimdir (Şekil 8) (7, 109).

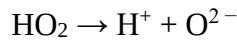
Normal metabolik reaksiyonlarda önemli fonksiyonları olmakla birlikte ROT, kanser, ateroskleroz, AIDS (Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu) ve yaşlanma süreci gibi çeşitli tıbbi durumların ve periodontitisi de içeren inflamatuvar hastalıkların etyopatogenezinde de yer alır (9, 109–113).

ROT'un faydalı etkileri; mitojenik cevap ve zararlı maddelere karşı hücrel cevabın geliştirmesi yeteneğidir (114). PMNL'ler tarafından üretilen ROT esasen bakteri öldürmek içindir ancak ROT'un ekstraselüler yayılımı ayrıca çevre dokuları da yıkmaktadır (115).

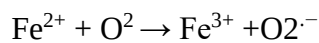
ROT'lardan hidrojen peroksit prooksidan olup, Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) ve Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) serbest radikallerdir (116).

2.14.2. Süperoksit Radikalleri ($O_2^{\cdot -}$)

Oksijen tüketen hücrelerde oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşan reaktif oksijen radikali süperoksit radikalleridir. Özellikle hücre içerisinde bulunan mitokondrinin zarında ve ksantin oksidaza benzer şekilde flavo-enzimlerce endojen olarak üretilir.



Bununla birlikte indirgenmiş metallere olan Fe^{+2} otooksidasyonu ile de süperoksit radikali oluşturulabilmektedir (117).

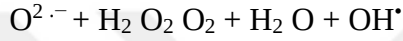


2.14.3. Hidrojen Peroksit (H₂ O₂)

Prooksidan olan hidrojen peroksit ROT kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda çok önemlidir. Hücre içerisinde bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi enzimler iki elektronu kaybedip oksijene transfer ederek direk olarak hidrojen peroksit meydana getirir. Süperoksit radikalının (O²⁻) ve Fe²⁺ gibi diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) varlığında en güçlü radikal olan hidroksil radikali (OH^{*}) meydana gelir (Haber-Weiss reaksiyonu) (118, 119).



Fenton reaksiyonu

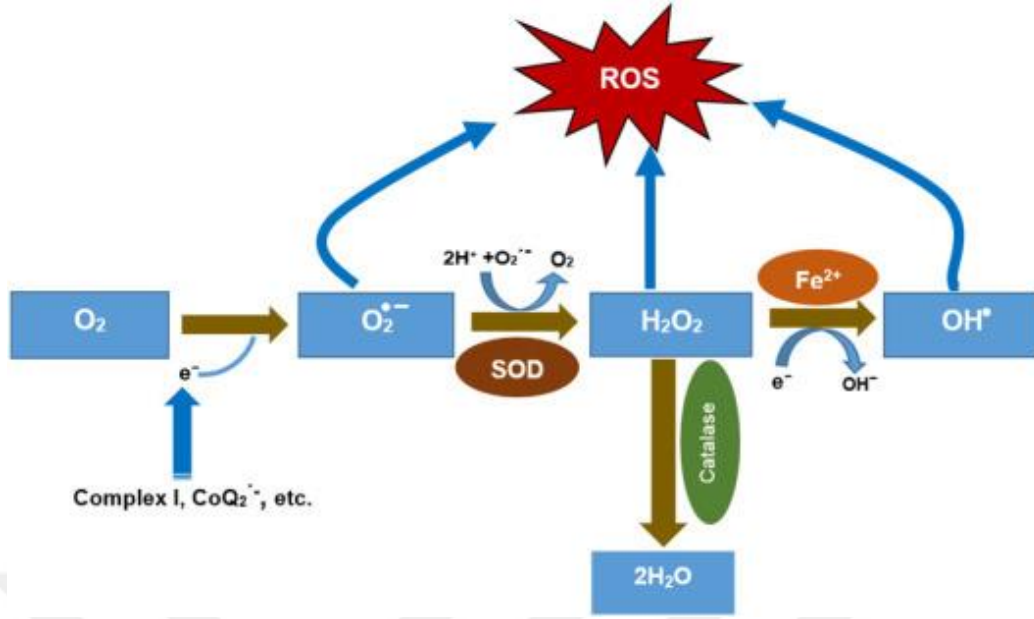


Haber-Weiss reaksiyonu

Hidrojen peroksit, süperoksit radikalden farklı olarak yağda çözünür. Bundan dolayı oluştuğu yerden uzaktaki yerlerde Fe²⁺ içeren hücrel membranları ile etkileşime girerek oksidatif hasar oluşturabilir.

2.14.4. Hidroksil Radikalleri (OH^{*})

Hidroksil radikallerinin yarılanma ömrü 9-10 saniye olup kısadır ve ROT'ların en güçlüsüdürler. Böylece son derece reaktif radikaller olarak kabul edilirler (120). Geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu bir prooksidan olan hidrojen peroksitten en güçlü reaktif olan hidroksil radikali oluşmaktadır (119). Hidroksil radikallerinin olduğu yerde yağ asitleri ve tiyollar gibi çeşitli moleküllerin bir protonunu kopararak yeni oksijen radikalleri meydana getirirler ve böylece etraftaki hücrelerde hasar oluştururlar (121).



Şekil 8. Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu (Özcan'dan, 105)

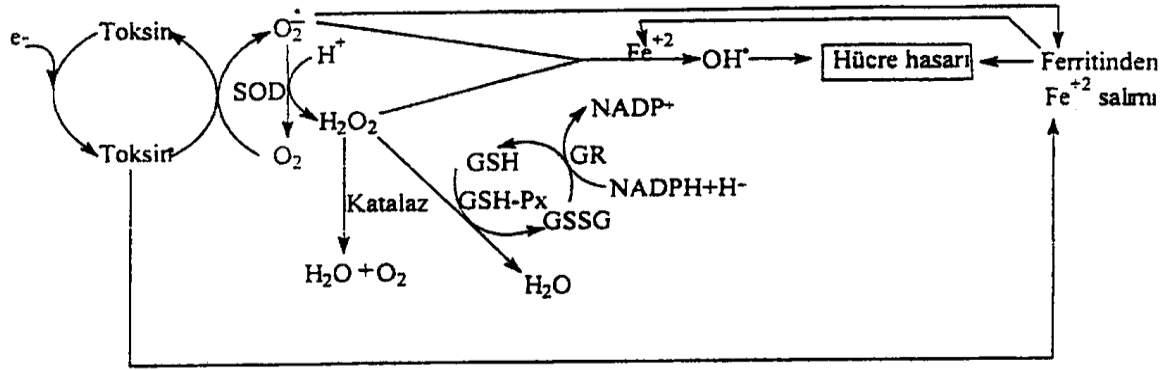
2.14.5. Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynakları

1. Elektron Transport Sistemi (ETS): Moleküler düzeyde enerji üretilmesinde başlıca rolü olan mitokondri organeli, enerji için oksijenin hücreye girdikten sonra yaklaşık %90'ından fazlasını tükettiği bilinmektedir (122). Elektron transport sisteminin gerçekleştiği mitokondrial iç zarda oksijenin kullanıldığı solunum zinciri reaksiyonunda ROT oluşumu önemli bir aşamadır (123). ATP üretiminde kullanılan bu oksijenin küçük bir kısmı (yaklaşık % 1-3'ü) serbest oksijen radikallerine dönüşmektedir (123). Bu enzimatik zincir reaksiyonunda moleküler oksijenin bir elektronu kaybolur ve $O_2^{\bullet -}$ ye dönüşür (122).

2. Fagositik hücreler: Mikroorganizmalar karşı bağışıklığın olmazsa olmazı fagositik hücreler (nötrofiller, monositler, eozinofiller, makrofajlar) aktive olduğunda hücre selektif geçirgen membranda daimi olarak yerleşik bulunan NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) enzimi yardımıyla reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkar (124, 125). Bahsi geçen fagositik hücrelerin aktive olmasıyla ortaya çıkan bu seri enzimatik reaksiyonlar *solunum patlaması* olarak adlandırılır (123, 126).

3. Kimyasal maddeler: Kimyasal ajanlar tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleri, ksenobiyotiklerin mikrozomal sitokrom P-450 enzim sistemi ile aktivasyonu sonucunda oluşur ve bu maddeler kullanılarak üretilen en önemli mekanizmadır. Bir diğer önemli mekanizmada ise redoks döngüsü devreye girer. Bir kimyasal bileşiklerin

(nitrofurantoin, adriamisin, bleomisin ve furosemid gibi) alternatif bir enzimatik redoks siklusu ortaya çıkarması ROT oluşumuna neden olur (Şekil 9) (127).



Şekil 9. Kimyasal maddelerden redoks döngüsünde serbest radikal oluşumu (Brent'den, 127)

4. İyonize radyasyon: Elektronların atom çekirdeğinden kopartılması için gereken radyasyon enerjisine iyonize radyasyon denir. X-ışınlarının keşfedilmesinden kısa bir süre sonra 1895 yılında, bu organize atom altı değişiklikler yapabilen iyonize radyasyonun, canlı insan dokusu üzerinde zararlı etkilerin ortaya çıkabileceğine işaret eden bir takım klinik etkiler görülmeye başlamıştır. İyonize radyasyonun biyolojik etkinin başlangıcındaki ilk olayı olarak görülen su molekülünün parçalanmasıdır ve bu etkiyle dokuya verdiği hasardır (128).

5. Araşidonik asit metabolizması: Bir takım reaktif ara ürünler meydana gelebilmesi için araşidonik asitin enzimatik oksidasyonu gereklidir. Araşidonik asit oksidasyonunun etkisiyle solunum patlamasının başlaması konusunda etkin rolü olabileceği düşünülmektedir (125, 129).

6. Oksidatif enzimler: Bazı enzimler (Ksantin oksidaz gibi) reaktif oksijen radikali ortaya çıkaran metabolik reaksiyonlarda etkili olmaktadır (9, 129).

7. Stres: katekolamin düzeyi stres anında artmaktadır. Burada katekolaminlerin oksidasyonu sayesinde ortaya serbest radikalleri çıkabilir.

8. Reperfüzyon hasarı: Serbest oksijen radikalleri, dokunun arteriyel veya venöz kan akımının azalmasına bağlı kalarak oksijensiz kalan hücrelere moleküler oksijenin yeniden girişiyle hızlıca oluşur ve böylece hücresel hasar meydana gelir. Membran lipidleri,

proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleri özellikle reperfüzyon hasarına en fazla hassas ve kırılgan olan hücresel yapılar.

9. Hava kirliliği: NO, O₂• ve OH• gibi serbest radikallerin oluşum reaksiyonlarında, atmosferde birikerek hava kirliliğine neden olan bazı bileşikler de rol oynarlar (130, 131).

10. Akut Egzersiz: Egzersiz anında vücuda giren O₂ hacmindeki artışın olması, mitokondriyal elektron transportunda, katekolaminlerde ve prostanooidlerde de yükselişe geçen ROT oluşumunu indükler (132).

11. Sigara: İçilen bir nefeslik sigara dumanında, ilgili hücrelerin içerisinde 1014 serbest oksijen radikali olması olağanüstüdür (13).

2.15. Lipid Peroksidasyon

2.15.1. Lipidlerin Biyolojik Fonksiyonlarına Genel Bakış

Lipitler Klasik Olarak İki Gruba Ayrılır: Apolar ve Polar

Çeşitli hücrelerde özellikle de yağ dokusunda depolanan trigliseritler (apolar) memelilerde ana enerji depolama şeklidir (133). Polar lipidler, hücre zarının bileşenleridir ve hücre zarında hücrelerin ve organellerinin geçirgenlik bariyerinin oluşumuna katılırlar. Hemen hemen tüm membranlarda bu çift tabakayı tanımlayan ana lipid tipi gliserol bazlı fosfolipittir (134). Lipidlerin polarite ve geçirgenlik gibi biyofiziksel yönlerini değiştirerek bir membran organelinin fizyolojik durumunu kontrol edebilmesi, membran lipidinin fiziksel durumunun önemini gösterir. Lipidler ayrıca sinyal molekülleri olarak da biyolojide önemli bir role sahiptir (120).

Sinyal Molekülleri Olarak Lipitler;

Lipid sinyal araçları oluşturan ana enzimler, hidroperoksieikosatetraenoik asitler (HPETE'ler), lipoksinler, lökotrienler veya araşidonik asidin (AA) oksidasyonundan sonra hepoksilin biyosentezine aracılık eden lipoksijenaz, prostaglandinler üreten siklooksijenaz ve epoksieikosatrienoik asitler, lökotoksinler, tromboksan veya prostasiklin üreten sitokrom P-450'dir. Lipid sinyali, G proteinine bağlı ve nükleer reseptörler dahil olmak üzere çeşitli reseptörlerin aktivasyonu yoluyla meydana gelebilir (135). Birkaç farklı lipid üyesi, güçlü hücre içi sinyal iletim molekülleri olarak tanımlanmıştır. Sinyal lipidlerinin örnekleri arasında fosfatidilinositol fosfatlardan türetilen ikisi, diaçilgliserol

(DAG) ve inositol fosfatlar (IP'ler) yer alır. DAG, hücrenin canlı kalmasını ve çoğalmasını destekleyen protein kinaz C ve transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB'nin (NF-kB) fizyolojik bir aktivatörüdür (136). Diaçilgliserol ayrıca küçük G proteinleri gibi diğer sinyal molekülleri ile dolaylı olarak etkileşime girer (137). İnositol fosfatlar;

(i) kalsiyum homeostazının aktivasyonu ile sonuçlanan sinyal transdüksiyonunda yer alır (138);

(ii) kalsiyum mobilizasyonu, göçü, yapışması ve çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynayan güçlü bir haberci molekül olan seramidden türetilen bir sfingolipid olan sfingosin-1-fosfat (139);

(iii) iltihaplanma ve bağışıklık ile ilgili bir türlü yağ asidi türevi eikosanoid olan prostaglandinler (140, 141);

(iv) bir dizi sinyal yolunda önemli bir rol oynayan bir fosfolipid olan fosfatidilserin, kinazlar, küçük GTPazlar ve füzojenik proteinlerin aktivasyonunda rol alır (142);

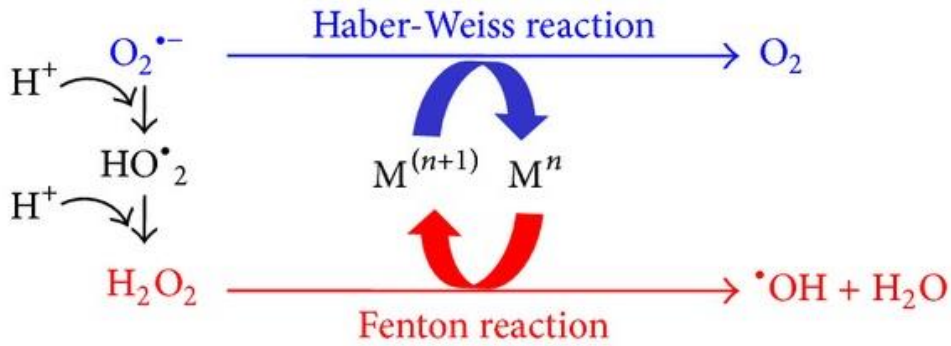
(v) üreme, metabolizma, stres tepkisi, iltihaplanma, kan basıncı ve tuz ve su dengesi gibi bir dizi işlevi modüle eden östrojen, testosteron ve kortizol gibi steroid hormonları uyarır (143).

2.15.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşturduğu Lipid Hasarı

Kontrolsüz oksidatif stresin (prooksidan ve antioksidan seviyeleri arasında prooksidanlar lehine dengesizlik) sonuçlarından biri, oksidatif hasarın neden olduğu hücre, doku ve organ hasarıdır. ROT'ların ve serbest radikallerin lipidler üzerinde direkt hasara neden olabileceği bilinmektedir. Endojen ROT üretiminin birincil kaynakları, enzimatik reaksiyonlar ve/veya katekolaminler ve hidrokinon gibi çeşitli bileşiklerin otooksidasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla endoplazmik retikulum, mitokondri, peroksizomlar ve plazma zarıdır (144). Çevresel toksinler, iyonize radyasyon, tütün dumanı, herbisit/böcek öldürücüler ve ultraviyole ışınlar maruz kalma gibi farklı eksojen uyaranlar da ROT üretiminin kaynaklarıdır.

Lipidler üzerinde en yaygın etki oluşturan iki ROT, esas olarak hidroksil radikali ($H_2O^{\bullet}$) ve hidroperoksildir ($H_2O_2^{\bullet}$). Hidroksil radikali ($H_2O^{\bullet}$) küçük, hareketli, suda çözünür ve kimyasal olarak en reaktif oksijen türüdür. Bu molekül, hücre metabolizmasında ve çeşitli stres koşulları altında O_2 'den üretilir. Bir hücre her saniye yaklaşık 50 hidroksil

radikali üretir. Tam bir günde, her hücre, nötralize edilebilen veya biyomoleküllere saldırabilen 4 milyon hidroksil radikali üretecektir (145). Hidroksil radikalleri hücrelerde oksidatif hasara neden olurlar, çünkü ürettildikleri bölgeden birkaç nanometreden daha az mesafede bulunan biyomoleküllere nonspesifik olarak saldırırlar ve kardiyovasküler hastalık, kanser gibi hücresel bozukluklarda rol oynarlar (146, 147). Genel olarak biyolojik sistemlerde hidroksil radikali, serbest demirin (Fe^{2+}) hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyona girdiği Fenton reaksiyonu ve süperoksit ferrik demir (Fe^{3+}) ile reaksiyona girdiğinde Fe^{2+} üretimi ile sonuçlanan Haber-Weiss reaksiyonu ile redoks çevrimi yoluyla oluştuğu varsayılır. Yukarıda açıklanan demir redoks döngüsüne ek olarak, Cu, Ni, Co ve V dahil olmak üzere bir dizi başka geçiş metali de canlı hücrelerde $\text{HO}^\bullet$ oluşumundan sorumlu olabilir (Şekil 10) (120).



Şekil 10. Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları (Ayala'dan, 120)

Hidroperoksil radikali ($\text{HO}^\bullet$) lipid peroksidasyonunun kimyasında önemli bir rol oynar. Bu protonlanmış süperoksit formu H_2O_2 , Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonları yoluyla $\text{H}_2\text{O}^\bullet$ üretmek için bakır veya demir dahil redoks aktif metallerle reaksiyona girebilir. $\text{HO}^\bullet$ süperoksit anyon radikalinden çok daha güçlü bir oksidandır ve çoklu doymamış fosfolipidlerin zincir oksidasyonunu başlatabilir, böylece membran fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (148, 149).

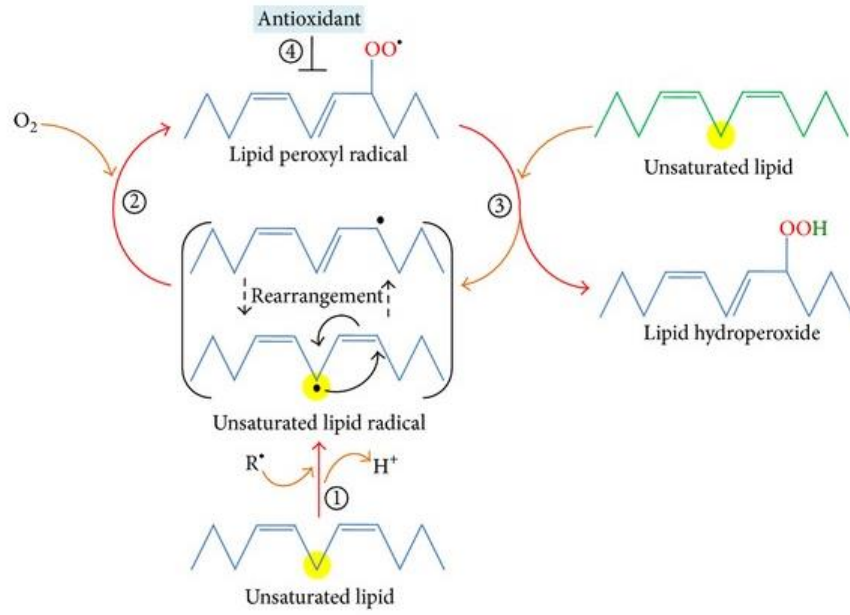
2.15.3. Lipid Peroksidasyon Süreci

Serbest radikaller veya radikal olmayan türler gibi oksidanların, karbon-karbon çift bağları içeren lipidlere, özellikle bir karbondan hidrojen çıkarılmasını içeren, oksijen

eklenmesiyle sonuçlanan çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar) saldırdığı süreç, lipid peroksidasyon süreci olarak bilinir (121). Ayrıca zararlı ve potansiyel olarak ölümcül peroksidatif modifikasyonun iyi bilinen hedefleri; glikolipidler, fosfolipidler ve kolesteroldür. Lipitler ayrıca lipoksijenazlar, siklooksijenazlar ve sitokrom P450 gibi enzimler tarafından oksitlenebilir. Membran lipid peroksidasyonuna yanıt olarak spesifik hücresel metabolik koşullara ve onarım kapasitelerine göre hücreler, hayatta kalmayı teşvik edebilir veya hücre ölümünü indükleyebilir. Fizyolojik veya düşük lipid peroksidasyon oranları (alttoksik koşullar) altında hücreler, yapısal antioksidan savunma sistemleri veya antioksidan proteinleri yukarı doğru düzenleyen sinyal yolları aktivasyonu yoluyla bakımlarını ve hayatta kalmalarını uyarır. Bu durum adaptif bir stres tepkisi ile sonuçlanır. Buna karşılık, orta veya yüksek lipid peroksidasyon oranları (toksik koşullar) altında oksidatif hasarın boyutu onarım kapasitesini aşar ve hücreler apoptozu veya nekroz programlı hücre ölümünü indükler. Her iki sürecin sonunda çeşitli patolojik durumların gelişimini ve yaşlanmayı kolaylaştırabilen hızlandırılmış moleküler hücre hasarına yol açar (150, 151).

Lipid peroksidasyonu genel olarak üç adımdan oluşur;

- Başlama; Lipid peroksidasyonu başlatma adımında, hidroksil radikali gibi prooksidanlar, karbon merkezli lipid radikalini oluşturan alilik hidrojeni soyutlar.
- Yayılma; Yayılma aşamasında, lipit radikali hızla oksijenle reaksiyona girerek yeni bir lipit radikali (zincir reaksiyonunu sürdüren) ve lipit hidroperoksit (LOOH) üreten başka bir lipit molekülünden bir hidrojeni soyutlayan bir lipit peroksi radikali ($LOO^{\cdot}$) oluşturur.
- Sonlandırma; Sonlandırma reaksiyonunda, E vitamini gibi antioksidanlar, $LOO^{\cdot}$ 'ya radikal olmayan ürünler oluşturan bir hidrojen atomu verir (Şekil 11) (152, 153).



Şekil 11. Lipid peroksidasyon süreci

Lipid peroksidasyonu başlatıldığında, sonlandırma ürünleri üretilene kadar zincir reaksiyonlarının yayılması gerçekleşecektir (121).

2.15.4. Lipid Peroksidasyon Ürünleri

Lipid peroksidasyonu veya oksijenin doymamış lipidlerle reaksiyonu, çok çeşitli oksidasyon ürünleri üretir. Lipid hidroperoksitleri (LOOH) lipid peroksidasyonunun birincil ürünleridir. Lipid peroksidasyonu sırasında ikincil ürün olarak oluşabilecek çeşitli aldehitler arasında malondialdehit (MDA), propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) 80'lerde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (154). Lipid peroksidasyonun en mutajenik ürünü MDA iken, en toksik ürünü 4-HNE'dir (155).

MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile kolayca reaksiyona girmesi nedeniyle omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır (156). TBA testi, MDA ile birlikte kırmızı renkli kromojen floresan bir katkı maddesi oluşturarak, oksidatif ransidite düzeyini gösterir. Bu test ilk olarak kimya mühendisleri ve gıda mühendisleri tarafından yağların otoksidatif bozunmasını değerlendirmek için kullanılmıştır (157). *Bununla birlikte, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler testi (TBARS), in vivo numunelerden MDA'nın miktar tayini için kullanımı konusunda nonspesifik bir testtir.* Serbest ve toplam MDA'nın belirlenmesi için

gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS/MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve çeşitli türevlendirme tabanlı stratejiler gibi son on yılda çeşitli teknolojiler geliştirilmiştir. MDA, klinik durumlarda oksidatif stresi belirleyen en popüler ve güvenilir belirteçlerden biri olduğu için ve MDA'nın yüksek reaktivitesi ve toksisitesi nedeniyle bu molekülün biyomedikal araştırmalarda yoğun bir şekilde çalışılmasının nedenidir (158).

2.15.4.1. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonunun ikincil peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, enzimatik veya enzimatik olmayan süreçlerle araşidonik asit ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin ayrışmasıyla üretilen bir son üründür (158). Enzimatik süreçler sonucu oluşan MDA üretimi iyi bilinmektedir. Bunun yanı sıra MDA'nın olası doza bağımlı ikili rolü, MDA'nın ROT'tan daha kimyasal olarak kararlı ve membran geçirgen olmasına ve 4-HNE ve metilglioksalden daha az toksik olmasına rağmen biyolojik işlevleri çalışılmamıştır (159). Şimdiye kadar, sadece birkaç makale MDA'nın haberci sinyalleme ve gen ekspresyonunu düzenleme işlevi görebileceğini bildirmiştir:

(i) Yakın tarihli araştırmalar, MDA'nın bir sinyal habercisi ve esas olarak Wnt yolu yoluyla düzenlenmiş adacık glikozu ile uyarılan insülin salgılaması (GSIS) olarak hareket ettiğini göstermiştir. Orta derecede yüksek MDA seviyeleri (5 ve 10 μ M) adacık GSIS'yi, yüksek ATP/ADP oranını ve sitozolik Ca^{2+} seviyesini yükseltti ve GSIS'in anahtar düzenleyicilerinin gen ekspresyonunu ve protein/aktivite üretimini etkiledi (160);

(ii) *Hepatik yıldız hücrelerinde, MDA, spesifik protein-1 (Sp1) gen ekspresyonunu ve Sp1 ve Sp3 protein seviyelerini yukarı regüle ederek kollajen-gen ekspresyonunu indükledi* (161). Hem Sp1 hem de Sp3, transkripsiyon başlatma kompleksi, histon modifiye edici enzimler ve kromatin yeniden modelleme kompleksleri dahil olmak üzere çok sayıda proteinle etkileşime girdi (162).

Diğer taraftan, enzimatik olmayan süreçler sonucu MDA üretimi, gözlenen terapötik değerlerine rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü bu MDA'nın stres koşulları altında ortaya çıktığına inanılmaktadır ve proteinler veya DNA gibi çoklu biyomoleküllerle yüksek reaksiyon kabiliyetine sahiptir (163). Aşırı MDA üretimi farklı patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (Tablo 13) (164, 165).

Tablo 13. Malondialdehitin yüksek seviyede izlendiği hastalıklara örnekler

Patolojik süreçler	Aldehit	Referanslar
Alzheimer hastalığı	MDA	(166)
Kanser	MDA	(123)
Diyabet	MDA	(123, 167, 168)
Karaciğer hastalığı	MDA	(168, 169)
Parkinson hastalığı	MDA	(170)
Kardiyovasküler hastalık	MDA	(168, 171, 172)

MDA lipid oksidatif hasarı ile oluşan bir makromoleküldür ve oksidatif hasarın terminal ürünleri kullanılarak oluşturulur. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda veriler incelendiğinde, vücut sıvılarındaki MDA seviyesinin vücuttaki hücrelere verilen oksidatif hasarın boyutunun güvenilir bir göstergesi olabileceği gösterilmektedir (173). Mevcut araştırmalar, kanser, ateroskleroz, diyabet , karaciğer hastalığı, preeklampsi ve ayrıca sigara içenlerde MDA düzeylerinin arttığını gösterirken, son verilerde periodontal hastalık ile güçlü bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (82, 174, 175).

Önceden, tükürükteki lipid peroksidasyonu seviyesinin ağırlıklı olarak kandaki bu sürecin boyutundan etkilendiğine inanılıyordu. Bununla birlikte, son kanıtlar, lokal olarak indüklenen oksidatif stresin daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yani periodontal hastalık seyrinde, periodontopatojenlere karşı bir savunma mekanizması olarak polimorfonükleer lökositler tarafından serbest radikal üretimi artar. Mevcut çalışmalar, periodontal hastalık sırasında MDA gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin salındığını ve periodontal doku iltihabı ve yıkımının ilerlemesine katkı sağladığını göstermektedir (176–178). Bununla birlikte, periodontal tedavilerin bu belirteçte bir azalmaya neden olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, mevcut araştırma bulguları, lipid peroksidasyonu ürünlerinin ilk inflamasyon bölgesinden yayıldığını ve kan dolaşımına kaydedilebileceğini düşündürmektedir (179). Bu süreç bazı sistemik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan testler, deneysel olarak indüklenen periodontal hastalığın karaciğerde oksidatif hasara neden olabileceğini ve böylece kandaki oksidatif stresi artırabileceğini göstermiştir (180). Ek olarak, periodontal dokulara verilen hasara bağlı oksidatif stresin laboratuvar hayvanlarında ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı öne sürülmektedir (181). İnsanları içeren bu tür çalışmaların sayısı sınırlı olduğundan, periodontal hastalığın sistemik oksidatif stres üzerindeki etkisi hakkında daha

kesin sonuçlara varmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.16. Periodontitiste Nötrofiller Tarafından ROT Üretimi ve Oksidatif Stres

Dişetin, sağlıklı bağ dokularındaki ve epitelindeki baskın fagositik inflamatuvar hücreler (% 96) polimorfonükleer lökositlerdir (PMNL) (182). Gingival sulkustaki mikroorganizmalarla mücadelede hücrel konak savunmasının ilk basamağını PMNL oluşturmaktadır (115). Patojenik bakteriler ile PMNL arasında gelişen moleküler süreçlerde, mikroorganizmaların ölümüne neden olan seri kompleks enzimatik biyokimyasal olaylar aktive edilir (111). PMNL'lerin ve monositlerin antimikrobiyal aktiviteleri oksijen kullanımına bağlı olarak, oksijene bağımlı ve oksijenden bağımsız olmak üzere iki farklı mekanizmaları içerir. Bu iki sistemin ortak yönü; mikroorganizmaları yok etmek için birlikte çalışmalarıdır.

Oksijenden bağımsız olan ilk mekanizmada, fagositik nötrofillerin sitoplazmalarında yer alan, spesifik proteinazlar, antimikrobiyal peptit ve enzimler çok önemli rol oynamaktadır (124, 183). Bağışıklıkta etkili olan nötrofillerin azurofilik granüllerinde yer alan nötrofil elastaz enzimi, ECM komponentlerinden olan plazma proteinlerini bile parçalayabilen en yıkıcı enzimlerden olduğu bilinmektedir (184–186).

Oksijene bağımlı olan ikinci mekanizmada ise periodontal doku yıkımını başlatabilen ROT üretimi önemli rol oynamaktadır (115). Nötrofillerin bakterilere karşı ataklarındaki etkileşimi sırasında oksijen tüketimi ve peroksit oluşumu artmaktadır (129).

Mikrobiyal invazyona karşı konak yanıtında PMNL infiltrasyonu anahtar bir olay olduğundan, periodontal hastalık sırasındaki patolojik bağ dokusu yıkımından esasen ROT sorumludur (110). Periodontitisin agresif formunda, PMNL'ler aktif hale gelirler ve ROT üretimi artar (182, 187). Respiratuvar burst mekanizmasının uyarısıyla, kandaki PMNL'lerin O_2^- üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (110, 188–190). Dias ve ark., periodontitisli hastaların plazmalarının, pro-inflamatuvar sitokinler aracılığıyla, nötrofillerden O_2^- salınımını indüklediğini bildirmişlerdir (190).

2.17. Lipid Peroksidasyonu ve Periodontitis

ROT sebebi ile gerçekleşen periodontal doku hasarını ölçmek amacı ile, MDA ve 4-HDA gibi LPO sonuç ürünleri kullanılabilir (191).

Çok sayıda çalışma periodontitisli hastaların serum, tükürük, DOS ve dişeti dokularında MDA düzeylerinin yüksek olduğunu göstermektedir (76, 78, 80, 81, 83, 84, 86,

87, 192).

Akalın ve ark. ile Khalili ve ark., periodontitisli hastaların tükürük MDA düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin derecede yüksek olduğunu ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (10, 82). Wei ve ark., sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli bireylerde DOS MDA düzeyinin belirgin derecede yükseldiği, serum ve tükürükte ise değişmediğini bildirmişlerdir (89).

Tsai ve ark., DOS ve tükürükte MDA ve 4-HDA düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, periodontal inflamasyonda lipid peroksidasyonunun belirgin derecede arttığını rapor etmişlerdir (193). Panjamurthy ve ark., periodontitisli bireylerin plazma ve dişeti örneklerinde TBARS düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin derece yüksek olduğunu göstermişlerdir (191).

Soboniec ve Soboniec-Lotowska, periodontitisli farelerin sağlıklı olanlara kıyasla kan lipid peroksidasyon konsantrasyonlarının yüksek olduğunu göstermişlerdir (179, 193). MDA ile beslenen hayvanlarda tümör insidansının arttığı gösterilmiştir (180). Marton ve ark., kronik apikal periodontitisli dokuların MDA içeriğinin aynı bireylerdeki sağlıklı dokulardan yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (193, 194).

En son veriler periodontitisli bireylerin tükürüklerinde periodontal inflamasyonla birlikte MDA düzeyinin arttığını, ancak gingivitis ile periodontal sağlık arasında istatistiksel fark olmadığını ortaya koymaktadır (178).

Bir diğer güncel bir çalışmada ise; Andreu ve arkadaşları farklı evrelerdeki periodontitisli bireylerde serumdaki MDA düzeylerini incelediklerinde; serum MDA'nın periodontal inflamasyon ile çok hafif düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (195).

Veljovic ve arkadaşları en son çalışmada tükürük ve plazma MDA düzeylerinin periodontitiste arttığını ve periodontal tedavi sonrası sistemik ve lokal olarak azaldığını ortaya koymuştur (175).

Miricescu ve arkadaşları çeşitli oksidatif stres belirteçlerinin yanı sıra, MDA düzeyinin de tükürükte arttığını rapor etmişlerdir (196).

Trivedi ve arkadaşları tükürük MDA düzeylerinin periodontitiste artarken antioksidan enzimlerin azaldığını ve oksidatif stresin periodontitisin patogeneğinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (177).

Baltacıoğlu ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada, kronik ve agresif periodontitisli bireylerde serum ve tükürük MDA düzeyleri ile birlikte total antioksidan kapasite (TAOK), total oksidatif durumu (TOD) incelediklerinde, tükürük MDA düzeylerinin periodontitis gruplarında periodontal sağlığa göre artarken serum MDA düzeylerinin değişmediğini ortaya koymuşlardır (197).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2022 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal rahatsızlıklar ya da kontrolleri için başvuran toplam 37 hasta dahil edildi. Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2022/8 no'lu kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılar, çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı bilgilendirildi ve 'Aydınlatılmış Onam Formları'na (Ek 2) onamları alındı.

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP)'nin 2017 yılının sonunda yaptıkları ortak çalışma sonucu belirledikleri kriterlere göre, hastalar 3 gruba ayrıldı, gruplar şu şekilde oluşturuldu:

- Grup 1 : Evre III Derece C periodontitis hastaları -13 hasta
- Grup 2 : Evre IV Derece C periodontitis hastaları - 12 hasta
- Grup 3 : Kontrol grubu (periodontal olarak sağlıklı bireyler) - 12 hasta

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.2.1. Evre III Derece C Periodontitis Grubu

Hastalar Evre III periodontitis için, AAP ve EFP 'nin 2017 yılında kabul ettiği kriterler göre, klinik ve radyografik olarak değerlendirildi ve şu kriterlere göre Evre III periodontitis grubu oluşturuldu:

- Sistemik olarak sağlıklı ve Vücut kitle indeksi < 25 olan bireyler
- İnterdental Klinik Ataçman Kaybı ≥ 5 mm, orta üçlüye genişlemiş veya aşmış radyografik kemik kaybı, ≤ 4 diş kaybı olan hastalar
- Sondalama derinliği ≥ 6 mm, Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm olan hastalar
- Sınıf 2 ve 3 Furkasyon problemi, orta düzeyde alveolar defekti olan hastalar

3.2.2. Evre IV Derece C Periodontitis Grubu

Hastalar Evre IV periodontitis için, AAP ve EFP 'nin 2017 yılında kabul ettiği kriterler göre, klinik ve radyografik olarak değerlendirildi ve şu kriterlere göre Evre IV periodontitis grubu oluşturuldu:

- Sistemik olarak sağlıklı ve Vücut kitle indeksi < 25 olan bireyler
- İnterdental Klinik Ataçman Kaybı ≥ 5 mm, orta üçlüye genişlemiş veya aşmış radyografik kemik kaybı, ≤ 5 diş kaybı olan hastalar
- Sondalama derinliği ≥ 6 mm, Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm olan hastalar
- Sınıf 2 ve 3 Furkasyon problemi, kas disfonksiyonu, sekonder okluzal travma ve şiddetli düzeyde alveolar defekti olan hastalar

3.2.3. Kontrol Grubu

- Sistemik olarak sağlıklı ve Vücut kitle indeksi < 25 olan bireyler
- Dişetlerinde inflamatuvar özellikler olmayan, klinik parametreleri normal aralıkta olan ve iyi ağız bakımına sahip bireyler alınacaktır

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Sistemik olarak bir hastalığa sahip olmak
- Periodontal sağlığı etkileyecek ilaçların kullanımı (kalsiyum antagonistleri, anti-konvülsan ilaçlar, immün supresif ajanlar, antioksidan ilaçlar)
- Vücut kitle indeksi > 25 olan bireyler
- Sigara içme alışkanlığı olan bireyler
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olan bireyler

3.4. Kaydedilen Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler için ayrı ayrı hasta takip formları oluşturuldu (Ek 3) ve bu formlarda katılımcıların kaydedilen demografik verileri şu şekildedir:

- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim durumu
- Tıbbi özgeçmiş
- Vücut kitle indeksi (VKİ)

- İlaç kullanımı
- Sigara kullanımının sorgulanması

3.5. Hastaların Periodontal Klinik Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin klinik periodontal değerlendirilmesinde AAP ve EFP tarafından 2017 yılında geliştirilen 'Periodontal Hastalıkları Sınıflandırması' kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde klinik periodontal durumların belirlenmesi amacıyla aşağıdaki periodontal durum ve indeksler değerlendirildi:

- Sondalama Cep Derinliği (SCD)
- Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)
- Gingival İndeks (GI)
- Sondalamada Kanama İndeksi (SKI)
- Plak İndeksi (PI)

Ölçümler William's Periodontal Sondu (Hu-Friedy, Chicago,IL) kullanılarak tek bir klinisyen tarafından (G.O.D.) gerçekleştirildi.

3.5.1. Sondalama Cep Derinliği (SCD)

Sondalama cep derinliği (SCD) ölçümleri, her dişin mid-bukkal, mezio-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal, mezio-lingual/palatinal ve disto-lingual/palatinal olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

Sondalama cep derinliği ölçümleri yapılırken, periodontal sonda ile dişin uzun aksına paralel olacak şekilde ve ekstra kuvvet uygulamadan, yalnızca sondun kendi ağırlığıyla (25 gr ~ 0.25 N) uygulanarak serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü ve değerler milimetre (mm) cinsinden kaydedildi (42).

Çalışmaya katılan bireylere ait SCD değeri hesaplaması, ölçüm yapılan her bölgenin ölçüm değerlerinin toplamı, toplam diş yüzeyine (ağızda bulunan diş sayısı x 6) bölünerek elde edildi.

3.5.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)

Klinik Ataçman Düzeyi (KAD) değeri, periodontal sonda ile sabit bir nokta olan mine-sement sınırı ve cep tabanı arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı ve milimetre (mm)

cinsinden kaydedildi. Ölçümler, her dişin mid-bukkal, mezio-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal, mezio-lingual/palatinal ve disto-lingual/palatinal olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı (41).

Çalışmaya katılan her bireye ait KAD değeri hesaplaması, ağızda ölçüm yapılan tüm bölgelerin değerlerinin toplamının, değerlendirilen toplam diş yüzeyi sayısına (diş sayısı x 6) bölünmesiyle elde edildi.

3.5.3. Gingival İndeks (GI)

Dişetine yönelik inflamasyon varlığını ve şiddetini belirlemek için Loe ve Silness gingival indeksi (198) kullanıldı. GI skorlaması aşağıdaki skorlara göre yapıldı:

- 0 : İnflamasyonun olmadığı sağlıklı dişeti
- 1 : Hafif derecede inflamasyonun olduğu, dişetinde renk değişikliği ve hafif ödem görülen ve sondalamada kanamanın olmadığı dişeti
- 2 : Orta derecede inflamasyonun olduğu, dişetinde hiperemi ve ödem görülen ve sondalamada kanama gölenen dişeti
- 3 : Şiddetli inflamasyonun olduğu, dişetinde yoğun hiperemi, ödem ve ülserasyonlar görülen ve spontan kanamanın olduğu dişeti

Çalışmadaki bireylerin GI ölçümleri her diş için mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve mezio-bukkal olmak üzere 4 bölgeden yapıldı. Her bireye ait GI değeri, ağızda ölçülen tüm değerlerin toplamının, değerlendirilen toplam diş yüzeyi sayısına (diş sayısı x 4) bölünmesiyle hesaplandı.

3.5.4. Sondalamada Kanama İndeksi (SKI)

Sondalama ile meydana gelen ve inflamasyon belirtisi olan dişeti kanaması durumunun belirlenebilmesi için, Bay ve Ainamo tarafından oluşturulan Sondalamada Kanama İndeksi (SKI) (199) kullanıldı.

William's periodontal sondu ile dişeti oluşu içinde yapılan hafif bir sondalama sonrası 10 saniye içerisinde kanamanın olması pozitif (+) skor, kanamanın olmaması negatif (-) skor olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

SKI ölçümleri her diş için disto-bukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal ve mezio-bukkal olmak üzere 4 bölgeden yapıldı ve kanama görülen alanların yüzdesi hesaplanarak

her birey için SKI değeri belirlendi.

3.5.5. Plak İndeksi (PI)

Dişlerin çevresindeki plak miktarını belirlemek için Silness ve Loe plak indeksi (200) kullanıldı. PI skorlaması aşağıdaki skora göre yapıldı:

- 0 : Dişeti kenarında hiç dental plak gözlenmemesi
- 1 : Dişeti kenarına yakın kısımda film şeklinde dental plak gözlenmesi
- 2 : Dişeti kenarına yakın kısımda gözle görülebilen dental plak gözlenmesine rağmen interproksimal alanların tamamen dolu olmaması
- 3 : Dişeti kenarında, dişeti oluşunda, interproksimal alanlarda ve komşu diş yüzeylerinde çok miktarda dental plak gözlenmesi

PI skorlaması yapılırken ölçümler, her diş için mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve mezio-bukkal olmak üzere 4 bölgeden yapıldı. Her bireye ait PI değeri, ağızda ölçülen tüm skorların toplamının, değerlendirilen bölge sayısına (diş sayısı x 4) bölünmesiyle hesaplandı.

3.6. Radyografik Değerlendirmeler

Çalışmada yer alan tüm bireylerin ortopantomograf ve periapikal radyografileri değerlendirilerek, periodontal sağlık, Evre III ve Evre IV periodontitis olarak gruplamada yardımcı olarak kullanıldı.

3.7. Örneklemeye İşlemleri

3.7.1. Tükürük Örnekleri

Çalışmaya katılan bireylerin tükürük örnekleri sabah erken saatlerde alındı. Katılımcılara örnek vermeden en az 12 saat önce su dışında sıvı tüketmemeleri, yemek yememeleri ve sabah randevularına günlük ağız bakımlarını yapmadan gelmeleri tembihlendi ve örnek alınmadan önce de buna uydukları teyit edildi. Hastalar ağızları açık bir şekilde bekletildikten sonra, stimüle olmadan elde edilen tükürük örnekleri damlalık aracılığıyla toplandı ve sonrasında eppendorf tüplere aktarıldı. Toplanan örnekler, inceleme zamanına kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.7.2. Serum Örnekleri

Çalışmaya katılan bireylerin kan örnekleri, tükürük örnekleri ile aynı seansta alındı. Örnekler arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla, çalışmaya katılan tüm bireyler oturur pozisyondayken alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Serum örnekleri santrifüj işlemi sonrası eppendorf tüplere aktararak, inceleme zamanına kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.8. Laboratuvar Çalışmaları

Tükürük ve serum MDA düzeylerinin ölçümü, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı.

3.8.1. Tükürük Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi

Tükürük MDA seviyelerinin belirlenmesi, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu kompleksin renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (82).

3.8.1.1. Çözeltilerin Hazırlanması

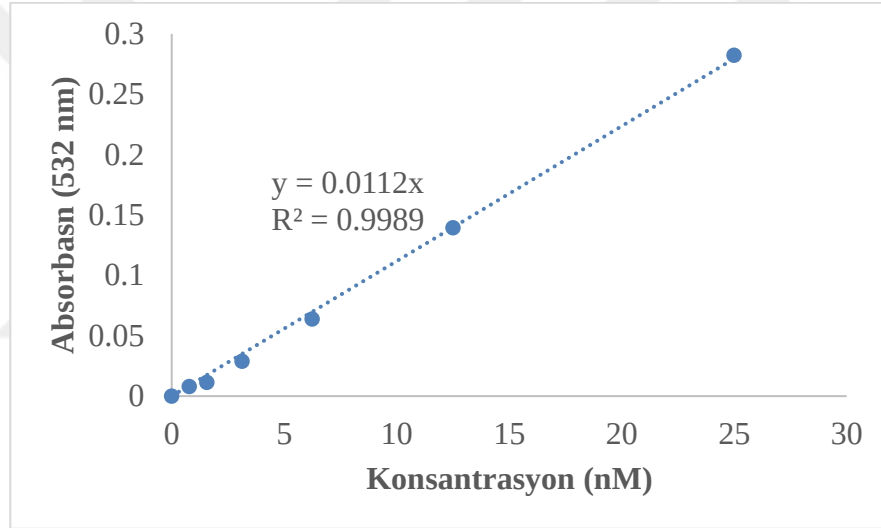
- 0.025 M Tris-HCl ve 0.175 M KCl'den oluşan tampon (pH:7.4) çözeltisi: 0.303 g Tris ve 1.30 g KCl tartıldı. Bir miktar saf suda çözüldü. pH 1M HCl ile 7.4'e ayarlandı ve son hacim 100 mL'ye tamamlandı.
- % 17'lik Trikloroasetik Asit (TCA) çözeltisi: 17 g TCA tartıldı. Az miktar saf suda çözüldü ve hacmi 100 mL'ye tamamlandı.
- % 0,8'lik Tiyobarbitürik Asit (TBA) çözeltisi: 0.8 g TBA tartılıp 50 mL kadar saf su ile çözüldü. Manyetik bar ile karıştırıldıktan sonra ısıtılıp çözünmesi sağlandı. Soğuduktan sonra 50 mL asetik asit ilave edildi.
- Standart çözeltiler: 82.5 µL tetrametoksipropan 50 mL 0.01 M HCl çözeltisine eklendi ve 50 °C'de 1 saat inkübe edildi. Reaksiyon sonucu oluşan 10000 nmol/mL'lik stok MDA standardından 100 nmol/mL'lik ara stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden seri seyreltmeler yapılarak 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625, 0.78125 ve 0 nmol/mL'lik standart çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan standartlar serum ve tükürük örneklerindeki MDA seviyelerini ölçmek için kullanıldı.

3.8.1.2. Deneyin Yapılışı

1. 0.3 mL tükürük örneğinin üzerine 3 mL 0.025 M Tris-HCl ve 0.175 M KCl'den oluşan tampon (pH:7.4) eklendi ve vortekslendi.

2. 2.5 mL seyreltik tükürük örneği 1 mL % 17 (w/v) TCA ile karıştırılıp vortekslendi. 4000 g'de 10 dk santrifüj edildi.

3. Süpernatant 1 mL % 0.8 (w/v) TBA ile karıştırılıp vortekslendi. Aynı hacimdeki standartlara da 1 ml TBA ekledi. Etüvde 100 °C'de 15 dk bekletildi. Oda sıcaklığına getirildikten sonra 532 nm'de ölçüm yapıldı. Sonuçlar nM olarak verildi. Sonuçların hesaplanmasında kullanılan standart grafik Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12. Tükürük örneklerinde malondialdehit seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafik

3.8.2. Serum Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi

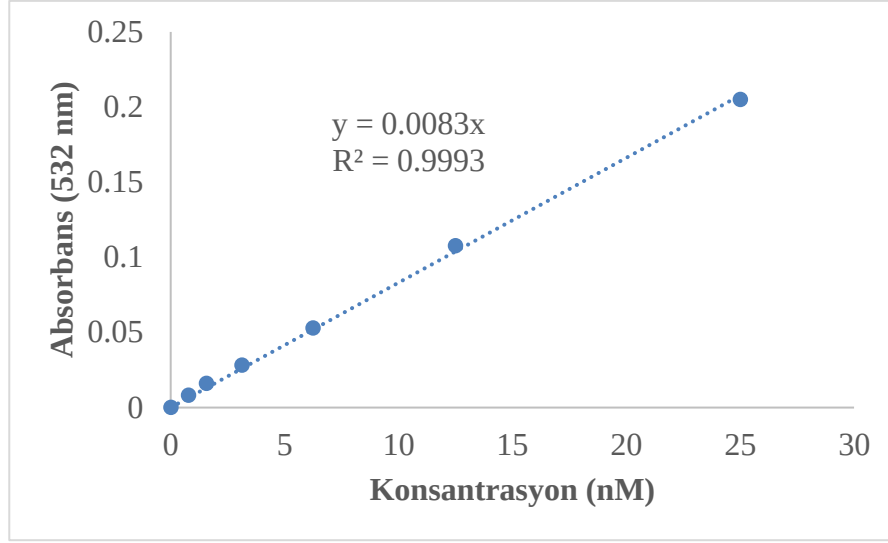
Serum örneklerinde malondialdehit miktarı, Yagi tarafından geliştirilen TBARS metodu ile incelendi. MDA ile TBA arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometri ile ölçüldü. TBA ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü (201).

3.8.2.1. Çözeltilerin Hazırlanması

- 22.8 M Sülfirik asit (H_2SO_4) Çözeltisinin Hazırlanması: % 98'lik H_2SO_4 'den 228 μ L alınıp, saf su ile 100 mL'ye tamamlandı.
- Tiyobarbitürik Asit (TBA) Çözeltisinin Hazırlanması: 0.67 g TBA tartıldı ve 50 mL kadar saf su ile çözüldü. Manyetik bar ile karıştırıldıktan sonra ısıtılıp çözünmesi sağlandı. Soğuduktan sonra 50 mL asetik asit ilave edildi.
- Fosfotungustik Asit Çözeltisinin Hazırlanması: 1 g fosfotungustik asit tartılıp 9 mL kadar saf su ile çözüldü.

3.8.2.2. Deneyin Yapılışı

1. Bir deney tüpüne 150 μ L serum 1.2 mL H_2SO_4 ve 150 μ L fosfotungustik asit eklendi, iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi.
2. Karışım 1500 g' de 10 dk. santrifüj edildi ve üst faz atıldı.
3. Geriye kalan çökelek üzerine 2 mL saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.
4. Tüpe 500 μ L TBA eklendi ve 1 saat 100 $^{\circ}$ C' de inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından tüpler 1000 g' de 10 dk. santrifüjlendi.
6. Üstteki berrak kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.
7. Standart grafiğinden yararlanılarak serum MDA miktarı nM olarak belirlendi (Şekil 13).



Şekil 13. Serum örneklerinde malondialdehit seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan standart grafik

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin toplanmasının ardından, verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı(SPSS) Version 20 kullanılmıştır. Periodontal parametreler ve laboratuvar parametrelerinin biyokimyasal analiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Evre III, Evre IV periodontitis ve kontrol grubu arasındaki klinik parametrelerin karşılaştırılmalı ölçümü tüm gruplar arasında Kruskal-Wallis testi, ikili gruplar arasında da Mann-Whitney U testi ile ölçüldü. Tüm bu değerlendirmelerde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

4.1.1. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Yaş Dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen katılımcılar 25 - 48 yaş aralığındadır. Yaş ortalaması 38.1 ± 6.4 olarak saptandı. Hastaların yaşları, Evre III periodontitiste 39.7 ± 4.4 , Evre IV periodontitiste 38.9 ± 7.7 , periodontal sağlıkta 35.6 ± 6.6 olarak gözlemlendi.

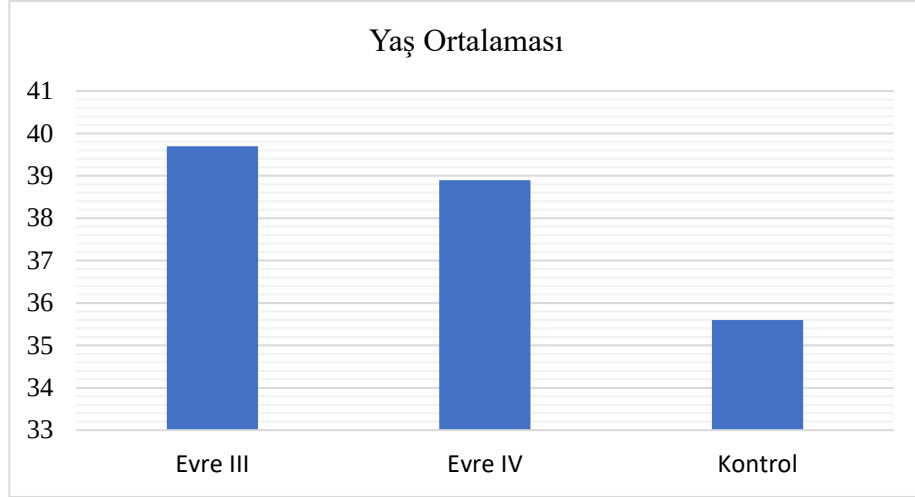
Hastaların yaşlarının ortanca, ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 14'te ve Şekil 14'te gösterilmektedir.

Hastaların yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 14. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre yaş dağılımları

	N	Min-Max	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca
Tüm Hastalar	37	25 - 48	38.1 ± 6.4	39.00
Evre III	13	32 - 45	39.7 ± 4.4	40.00
Evre IV	12	25 - 48	38.9 ± 7.7	41.00
KONTROL	12	27 - 47	35.6 ± 6.6	33.50

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)



Şekil 14. Çalışmaya katılan bireylerin yaşlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)

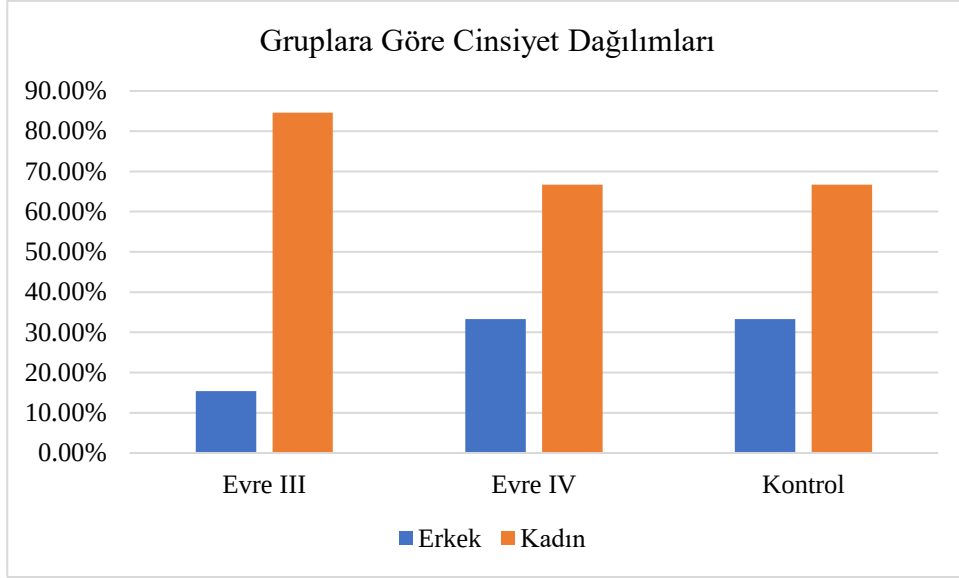
4.1.2. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen 37 hastanın 27'si (% 73) kadın, 10'u (% 27) erkektir. Hastaların cinsiyetlerinin gruplara göre yüzdeleri Tablo 15'te ve Şekil 15'te gösterilmektedir. Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 15. Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları

	Kadın (/%)	Erkek (/%)
Tüm hastalar	% 73	% 27
Evre III	% 84.6	% 15,4
Evre IV	% 66.7	% 33,3
Kontrol	% 66.7	% 33.3

Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)



Şekil 15. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırması

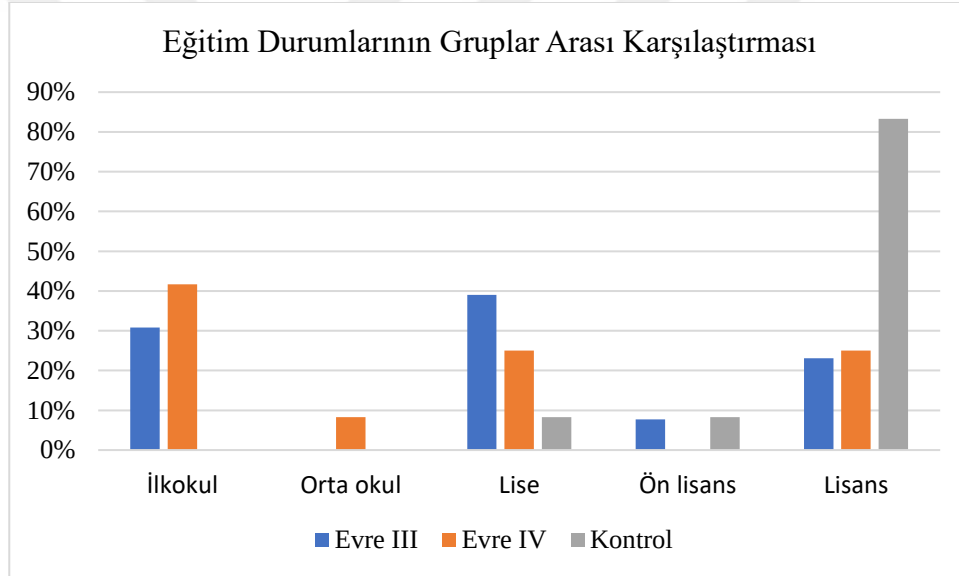
Hastaların cinsiyet dağılımlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)

4.1.3. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Eğitim Durumları

Çalışmaya dahil edilen bireylerin eğitim durumları incelendiğinde; % 24.3'ü ($n = 9$) ilkokul, % 2.7'si ($n = 1$) orta okul, % 24.3'ü ($n = 9$) lise, % 5.4'ü ($n = 2$) ön lisans, % 43.2'si ($n = 16$) lisans olarak tespit edildi. Hastaların eğitim durumlarının gruplara arası karşılaştırması Tablo 16'da ve Şekil 16'da gösterilmektedir. Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki 10 hasta (% 83.3) üniversite mezunu iken, Evre III ve Evre IV gruplarında sırasıyla 3 (% 23.1) ve 3 hasta (% 25) üniversite mezunudur. Evre III grubundaki 4 hasta (% 30.8) ve Evre IV hasta grubundaki 5 hasta (% 41.7) ilkokul mezunu iken Kontrol grubundaki bu hasta sayısı 0'dır.

Tablo 16. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması. *: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

		N (%)				P
		Tüm Hastalar	Evre III	Evre IV	Kontrol	
Eğitim Durumu	İlkokul *	9 (24.3)	4 (30.8)	5 (41.7)	-	0.034
	Ortaokul	1 (2.7)	-	1 (8.3)	-	
	Lise	9 (24.3)	5 (38.5)	3 (25.0)	1 (8.3)	
	Ön lisans	2 (5.4)	1 (7.7)	-	1 (8.3)	
	Üniversite *	16 (43.2)	3 (23.1)	3 (25.0)	10 (83.3)	



Şekil 16. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$)

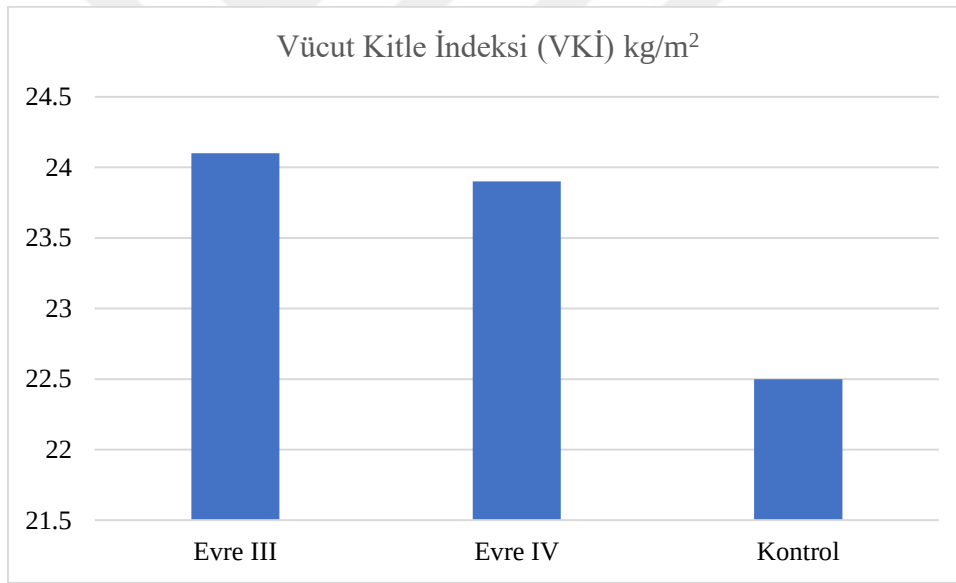
4.1.4. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Vücut Kitle İndekslerinin İncelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen 37 bireyin tamamı (% 100) vücut kitle indeksi (VKİ) < 25 olan bireylerdi. Hastaların vücut kitle indeksleri, 23.5 ± 1.3 olarak saptandı. Hastaların vücut kitle indeksleri, Evre III periodontitiste 24.1 ± 0.8 , Evre IV periodontitiste 23.9 ± 0.9 , periodontal sağlıkta 22.5 ± 1.4 olarak gözlendi.

Hastaların vücut kitle indekslerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 17’de ve Şekil 17’de gösterilmektedir. Hastaların vücut kitle indekslerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 17. Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indekslerinin (VKİ) gruplar arası karşılaştırması. ¶: Kontrol grubuna göre fark vardır ($p < 0.05$).

	Tüm hastalar	EVRE III (G1)	EVRE IV (G2)	KONTROL (G3)	p / Z			
					G1-G2-G3	G1-G2	G1-G3	G2-G3
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	23.5 ± 1.3	24.1 ± 0.8 ¶	23.9 ± 0.9 ¶	22.5 ± 1.4	0.004	0.744 / - 0.327	0.002 / - 3.047	0.008 / - 2.657



Şekil 17. Çalışmaya katılan bireylerin vücut kitle indekslerinin (VKİ) gruplar arası karşılaştırması

Hastaların vücut kitle indekslerinin (VKİ) gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$)

4.1.5. Çalışmaya Katılan Bireylerin Gruplara Göre Diğer Demografik Bulgularının İncelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin tamamı ($n = 37$) sistemik olarak sağlıklıydı, sigara alışkanlığı ve ilaç kullanımları olmadığı kaydedildi.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin klinik periodontal parametreleri, sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataçman düzeyi (KAD), sondalamada kanama indeksi (SKI), gingival indeks (GI) ve plak indeksi (PI) olarak kaydedildi.

Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 18’de gösterilmektedir.

Klinik periodontal parametrelerde tüm grupların karşılaştırılmasında ve ikili gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 18. Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması. *: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). ¶: Kontrol grubuna göre fark vardır ($p < 0.05$). §: Evre IV ile arasında fark vardır ($p < 0.05$). &: Kruskal-Wallis testi.

Klinik Parametreler	Gruplar	N	X±Standart sapma	Ortanca	Ki-Kare	p &
SCD	EVRE III ¶, §	13	3.3 ± 0.53	3.1	32.009	0.000*
	EVRE IV ¶	12	4.5 ± 0.25	4.6		
	KONTROL	12	1.8 ± 0.19	1.8		
KAD	EVRE III ¶, §	13	3.4 ± 0.48	3.3	32.025	0.000
	EVRE IV ¶	12	4.6 ± 0.22	4.7		
	KONTROL	12	1.9 ± 0.23	1.9		
SKI	EVRE III ¶, §	13	0.92 ± 0.02	0.9	26.636	0.000
	EVRE IV ¶	12	0.95 ± 0.02	0.9		
	KONTROL	12	0.06 ± 0.03	0.5		
GI	EVRE III ¶, §	13	1.9 ± 0.06	1.9	32.059	0.000
	EVRE IV ¶	12	2.6 ± 0.21	2.7		
	KONTROL	12	0.06 ± 0.03	0.05		
PI	EVRE III ¶, §	13	1.9 ± 0.15	1.9	32.074	0.000
	EVRE IV ¶	12	2.6 ± 0.18	2.5		
	KONTROL	12	0.05 ± 0.03	0.05		
SCD: Sondalama cep derinliği, KAD: Klinik ataçman düzeyi, SKI: Sondalamada kanama indeksi, GI: Gingival indeks, PI: Plak indeksi						

Hastaların klinik periodontal parametrelerinin tüm grupların karşılaştırılmasında ve ikili gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p

< 0.05)

4.3. Laboratuvar Bulguları

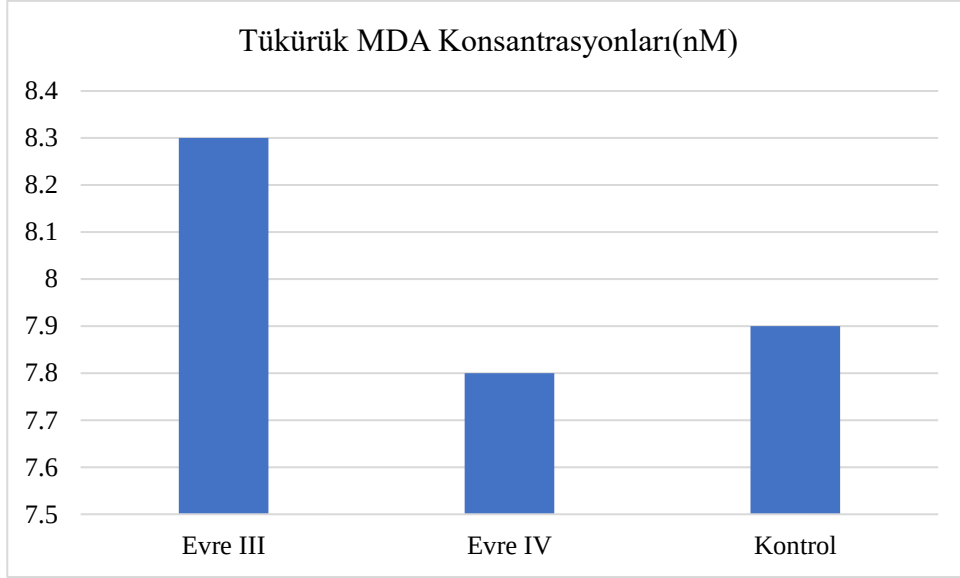
Çalışmamıza dahil edilen tüm grupların tükürük ve serum MDA değerleri Tablo 19'de, Şekil 18 ve Şekil 19'da gösterilmektedir. Hastaların tükürük ve serum MDA değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 19. Tükürük ve serum MDA konsantrasyonlarının gruplar arasında karşılaştırması. &: Kruskal-Wallis testi.

Klinik Parametreler	Gruplar	N	X±Standart sapma	Ortanca	Ki-Kare	p &
Tükürük MDA (nM)	EVRE III	13	8.3 ± 1.7	7.4	0.396	0.820
	EVRE IV	12	7.8 ± 0.9	7.5		
	KONTROL	12	7.9 ± 0.8	8.1		
Serum MDA (nM)	EVRE III	13	8.9 ± 5.2	6.7	0.753	0.686
	EVRE IV	12	7.9 ± 2.0	7.3		
	KONTROL	12	7.1 ± 0.9	7.0		
MDA: Malondialdehit						

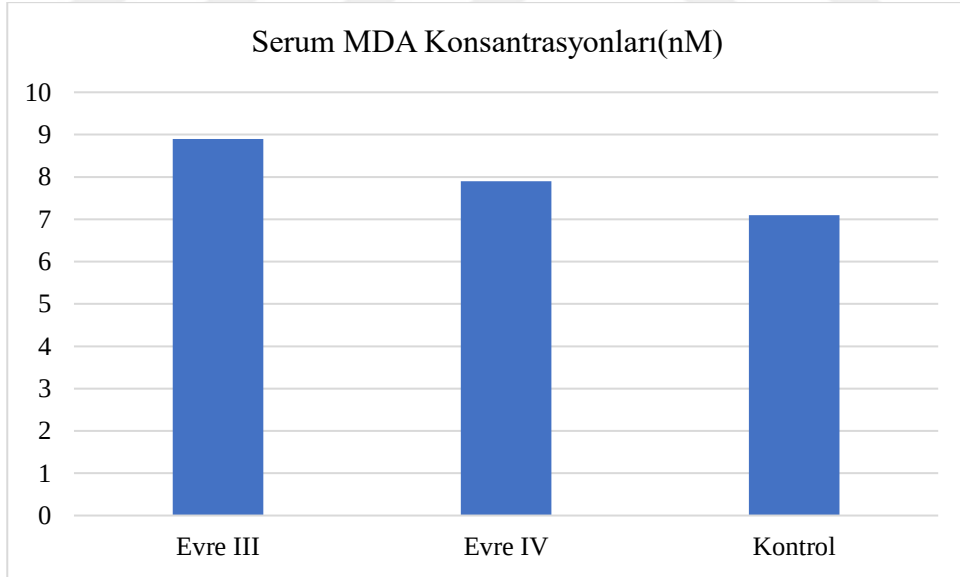
Hastaların tükürük MDA değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$)

Hastaların serum MDA değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$)



Şekil 18. Tükürük malondialdehit konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların tükürük MDA değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$)



Şekil 19. Serum malondialdehit konsantrasyonlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların serum MDA değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periodontitis, primer etkenin bakteri plağı olduğu, konak hücreleri ve periodontopatojenler arasındaki etkileşim sonucu destek periodontal dokularda yıkım ile karakterize olan, sadece diş kaybı değil aynı zamanda sistemik yanıtın da meydana geldiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır (197). Konağın inflamatuvar yanıtı hem genetik hem de çeşitli çevresel faktörlerden etkilenir ve bu yanıt periodontitise yatkınlıkta büyük bir önem taşır (202). Bakteriyel stimülasyona karşı nötrofillerin gingival bölgeye hücumu ve fagositik aktivitede ROT'un ve proteolitik enzimlerin salınması, bakterilere karşı gelişen konak yanıtının iki temel bileşenidir (203). ROT, serbest oksijen radikalleri ve ekstraselüler ile intraselüler ortamlarda radikal oluşturma özelliğine sahip başka reaktif türleri içeren genel bir terimdir. ROT'un düşük yoğunluğu birçok fizyolojik mekanizma için kaçınılmazdır (7). ROT genellikle konak savunma sisteminin bir parçası olarak rol almasına rağmen, bazı olumsuz şartlarda hücresel hasara sebep olmaktadır. Örneğin; PMNL'ler tarafından primer olarak bakterilerin öldürülmesine yönelik üretilen ROT, periodontal hastalıklarda indirekt konak yanıtı sonucu ataçman kaybı ve alveolar kemik yıkımı ile ilişkili patojenik mekanizmalardan da sorumludur (204). Periodontal hastalıkların etyopatogenezinde ROT'un ciddi bir rol aldığı çalışmalar ile kanıtlanmış olmasına karşın, bu hastalıkların ilerlemesinde ne derece etkili olduğu halen kesin olarak bilinmemektedir (182).

Tüm canlılarda; ROT oluşmasını önlemek, bunlardan oluşacak olan zararları engellemek için görev alan savunma mekanizmalarına antioksidanlar adı verilmektedir (115, 197).

Normal fizyolojide, ROT aktivitesi ile antioksidanlar oldukça dinamik bir dengede işlev görürler. Antioksidan savunmanın azalması ve/veya ROT üretimindeki değişimlere bağlı olarak antioksidan savunma ile bir dengesizlik oluştuğunda oksidatif stres oluşur ve bunun neticesinde de hücrelerin önemli yapılarında hasar oluşmaktadır (182). Oksidatif stres sonucu; DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu meydana gelmektedir. DNA yapısında oksidatif hasardan en fazla etkilenen baz guanin'dir. 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), DNA hasarı sonucu vücut sıvılarına salınan okside bir nükleotid olup oksidatif stresin belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (205). ROT ile başlayan protein modifikasyonları, protein yapısında değişiklikler yaratarak, zararlı hücresel değişimlere neden olur. Protein oksidasyonunun varlığını gösteren belirteçlerden biri ve en yaygın kullanılanı protein karbonil gruplarıdır (206, 207). Membran

fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda membrandaki lipid yapısı değişir ve hücrelerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olan kimyasal LPO süreci gerçekleşir. LPO sonucunda oluşan düşük molekül ağırlıklı ürünlerden biri olan MDA, üç ya da daha fazla çift bağ içerikli yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda oluşur. MDA, aslında yağ asidi oksidasyonunun spesifik bir göstergesi değildir ancak lipid peroksidasyonu miktarıyla iyi bir ilişkisi olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyon tayininde sıklıkla kullanılan bir belirteçtir (191).

Periodontal hastalıkların 1999 sınıflandırması yaklaşık 20 yıl geçerliliğini korumuş ve tanı ve tedavi planlamasının belirlenmesi, destekleyici periodontal tedavi ve en önemlisi cerrahi olmayan periodontal tedavi protokolü oluşturulmasında son derece etkili olmuş bir sınıflandırmadır (24). Bununla birlikte, özellikle tanıda kronik ve agresif periodontitis arasında tam olarak bir ayrışma olmaması ve buna bağlı olarak bazı tedavi protokollerinin uygulanamaması ... gibi nedenler ile yıllar içinde 1999 sınıflandırılmasının tekrar gözden geçirilmesi gerekliliği doğmuştur. Üstelik, moleküler biyolojideki gelişmeler konak duyarlılığının tanı ve prognozda ne kadar önemli olduğunu sayısız immünolojik araştırma ile ispatlamış ve oksidatif stres parametrelerinin de dahil olduğu çok sayıdaki biyobelirteç kişiselleştirilmiş tıp konusundaki ilerlemelere katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak, periodontal hastalık farklı immüno-inflamatuar mekanizmaların devrede olduğu, konak duyarlılığının hastalığın prognozunda çok önemli rol oynadığı, multi faktöriyel bir hastalıktır ve sigara, stres ve diyabet gibi sistemik ve çevresel faktörler hastalığın etyopatogenik mekanizmasında çok önemli rol oynamaktadır.

Yukarıda belirtilen çeşitli detaylar periodontal hastalıkta daha kapsamlı bir sınıflandırmanın gerekliliğini ortaya koymuştur. 2017 sınıflandırması; periodontal sağlık, gingivitis ve periodontitis şüphesini ayırt eden, periodontitis ve azalmış periodonsiyum arasındaki ayırıcı tanıyı ortaya koyan, periodontitisin şiddetini ve karmaşıklığını değerlendirmekiçin evreleme sistemini ve risk profilini değerlendirmek için derecelendirme sistemini geliştiren kapsamlı bir sınıflandırmadır. Bununla birlikte; avantajları bulunan bu güncel sınıflandırmaya göre artık kronik ve agresif terimi yerine evrelendirme (I-II-III-IV) ve derecelendirme (A-B-C) periodontitis sınıflandırılmasının yapılması ve tanının bu şekilde konulmasının periodontal hastalıktaki patojenik mekanizmalarında ne tür benzer/farklı sonuçlar çıkarabileceği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Güncel sınıflandırmaya göre, farklı immünolojik ya da moleküler çalışmaların yapılması tanının ve tedavi planlamasının

belirlenmesinde literatürde yeni bilgilerin oluşmasına ışık tutacaktır. Bu düşünceden hareketle; bu çalışmada ileri evre ve derece C periodontal hastalığa sahip bireylerde oksidatif stres tayininde LPO'nun ölçülerek periodontitisin hızlı ilerleyen bu formlarında literatüre ilave bir katkı olup olmayacağı araştırılmıştır. Bu çalışma; 2017 sınıflandırmasında ileri evre periodontitisli bireylerin sistemik ve lokal LPO mekanizmasının incelendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ileri evre derece C periodontitis hastalarındaki LPO tablosunda MDA düzeylerinin sistemik olarak nasıl ve ne derece etkilendiği hastalardan alınan serum örnekleri ile incelenirken, lokal etkilenimi anlamak için de total stimüle edilmemiş tükürük örnekleri toplanmış ve analiz edilmiştir.

Serum çok sayıda patolojinin tespitinde kullanılan, sistemik immüno-inflamatuar yanıtın nasıl olduğunun anlaşılmasını sağlayan önemli diagnostik sıvı örneklerinden biridir. Periodontal hastalıklarda, bakterilerin ortaya çıkardığı ürünlerin ülsere sulkuler epitel yoluyla sistemik kan dolaşımına geçişi söz konusu olması sebebiyle, periodontitisi sadece oral sağlığı etkileyen lokalize bir enfeksiyon olarak değerlendirmemek ve sistemik etkilere de yol açabilecek kompleks bir hastalık olduğunu unutmamak önemlidir. Günümüzde, meydana gelen vasküler cevabın net anlaşılması, periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya çıkması ve “periodontal medicine” kavramının gündeme gelmesini sağlamıştır (208, 209).

Periodontitiste, antioksidan savunma sisteminde meydana değişiklikler ve oluşan oksidatif stresi gösterebilecek belirteçler serum örneklerinde değerlendirilebilmektedir (10). Tükürüğün içeriğinde; hücre içi ve hücreler arası boşluklardan geçerek kandan tükürüğe ulaşan çeşitli hormonlar, antikorlar, antimikrobiyal bileşenler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tükürükte antioksidanlar ve oksidatif stres parametreleri dahil olmak üzere birçok immünolojik biyobelirteç incelenmiş ve böylelikle immüno-inflamatuar yanıt ve periodontal hastalıkların patojenik mekanizması ... gibi birçok konu üzerinde çalışma yapılmasına olanak sağlanmıştır (197). Tükürük testleri, hastalıkların tanısında kullanılmasının yanı sıra prognoz hakkında da bilgi vermektedir. Ayrıca düşük maliyeti, ağrısız, kolay ve büyük miktarlarda toplanabilmesi, özel ekipman gerektirmemesi ... gibi özellikleri sayesinde; dişeti oluğu sıvısı veya diğer vücut sıvılarına göre daha avantajlı bir materyaldir (210).

Tükürüğün stimülasyonu, çiğneme esnasında periodontal cepten DOS akışını arttırmaktadır. Bunun neticesinde tükürük içeriğindeki antioksidan ve plazma ile ilişkili moleküllerin de miktarını yükseltebilmektedir (10). Periodontitisli bireylerde de tükürük akış hızında meydana gelen değişikliklerin, tükürükteki belirteçlerin konsantrasyonlarını önemli derecede etkilediği bildirilmiştir (210). Bu bilgiler de göz önünde bulundurulduğunda, stimüle edilmemiş tükürük esas intraoral durumu gösterir ve analiz etmek için daha doğru bir bileşim sağlar (193, 197).

Yapılan çalışmalar ışığında; tükürüğün akış hızının biyobelirteç konsantrasyonlarını önemli derecede etkilediği ve stimüle edilmemiş tükürüğün majör intraoral durumu doğru yansıtarak analiz için uygun bir içerik sağladığı rapor edilmiştir (79, 187). Tüm bu koşulları göz önünde bulundurarak; çalışmamızda LPO biyobelirteç incelemek amacıyla stimüle edilmemiş tükürük örnekleri toplanmıştır.

Tükürüğün kompozisyonu ve akış hızı; diş fırçalama, yeme-içmeye bağlı mekanik irritasyon, sistemik hastalık, ilaç kullanımı, gebelik gibi durumlardan oldukça etkilenmektedir (79). Bu sebeplerden dolayı, hastalardan tükürük örnekleri alınmadan en az 12 saat öncesinden itibaren su haricinde herhangi bir sıvı tüketmemesi, yemek yememesi ve işlem sabahı oral hijyen uygulamalarını gerçekleştirmemesi istendi. Klinik parametrelerin değerlendirmesinde yapılan sondalama işleminin yarattığı mekanik travma da tükürüğün içeriğini etkileyebilmektedir. Bu yüzden, çalışmamızda tükürük örnekleri alındıktan sonra klinik parametrelerin ölçümü yapıldı.

Bu çalışmaya dahil olan bireylerin demografik verileri incelendiğinde hastaların yaşlarının 25 - 48 arası olduğu periodontitisli ve sağlıklı kontrollerde gruplar arası fark bulunmamaktadır. Oksidatif stres ve yaşlanma arasındaki ilişki uzun yıllardır çeşitli araştırmalar ile ortaya konmuştur (211). Diğer taraftan, Lipid peroksidasyonu ve glikoksidasyon reaksiyonları yoluyla üretilen oksidatif stresin neden olduğu aşırı reaktif aldehit üretiminin ve protein oksidasyonunun yaşlanma ve yaşa bağlı çeşitli kronik hastalıklarda rol oynadığını gösterilmiştir (212). Yukarıdaki çalışmaların bulguları da dikkate alındığında, oksidatif stresin ve LPO'nun yaş ile birlikte arttığı göz önüne bulundurularak gruplar arası yaş farkı oluşmaması için benzer yaş gruplarındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmada her üç grup arasında cinsiyet farkı da bulunmamaktadır. Vasküler oksidatif stresin cinsiyet ve hormonlar üzerinde etkili olduğu bilindiğinden dolayı çalışmada gruplar arası cinsiyet oranının benzer olmasına dikkat

edilmiştir (213). Sonuç olarak, her üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmaması gruplar arasında standardizasyonu sağlanması ve oksidatif stres tablosunun yaş ve cinsiyetten etkilenmemesi için uygun olmuştur.

Cinsiyet periodontal hastalıkların patogenezinde de önemli bir risk faktörü belirleyicisi olarak gösterilmektedir ve birçok ülkede yapılan çalışmaların sonuçları bu durumu desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalık sıklığında cinsiyetlere göre birbirinden farklı sonuçlar yayınlanmıştır. Gökalp ve ark. tarafından yapılan çalışmada erkeklerde kadınlara göre daha fazla ataçman kaybı olduğu gösterilmiştir (214). 2019 yılında Patel ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kadın hastaların ağız hijyen uygulamalarına erkek hastalardan daha fazla dikkat ettikleri ortaya konulmuştur. Bu farklılığın kadınların dış görüşlerine ve sosyal ilişkilerine verdikleri önemden kaynaklandığı ve daha sağlıklı dişlere sahip olmanın kadınlar için daha önemli olduğu belirtilmiştir (215). Shin ve ark. 30-59 yaş arası 5570 bireyi içeren çalışmada, sosyoekonomik düzey ile periodontal sağlık ilişkisi incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, erkeklerde kadınlara kıyasla periodontal hastalık düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (216). Kadın hastalarda periodontal hastalık oranının erkeklere göre daha düşük olması, kadınların ağız hijyeni işlemlerini daha düzenli uygulaması ile açıklanmıştır. Farklı popülasyonlarda yapılmış çalışmalarda, klinik ataçman kaybı prevalansının erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (217). Diğer taraftan, literatürde kabul edilenden farklı olarak cinsiyetler arasında periodontal hastalığa yatkınlık açısından farklılık bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (218, 219). Tüm çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, cinsiyetin periodontal hastalığın etyopatogenezinde önemli olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul görmektedir. Bu çalışmada her 3 grup arasında cinsiyetler arasında fark bulunmamaktadır.

Vücut kitle indeksi (VKİ); bir kişinin vücudundaki tahmini yağ oranını gösteren bir hesaplama yöntemidir. Obezitenin oksidatif strese neden olduğu, kanser, hipertansiyon, diyabet ... ve periodontitisin de dahil olduğu sayısız kronik inflamatuvar hastalıklar rol oynadığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bireylerin vücut kitle indeksleri de ölçülmüş ve elde edilen değerlerin tüm gruplarda 20-25 kg/m² arasında olduğu gözlenmiştir (220, 221).

Eğitim düzeyinin artışıyla birlikte ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesinin artışı gösteren, yani üniversite ve üzerinde eğitim almış bireylerin ağız sağlığının, daha düşük eğitim seviyesinde olan bireylere göre daha iyi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur

(222, 223). Bu veriler literatürde, bireylerin eğitim düzeylerinin artmasıyla birlikte kişisel ağız bakımına gösterilen özenin ve ağız sağlığıyla ilişkili bilincin artması, bunun yanı sıra bireylerin rutin dental muayenelerine düzenli şekilde gitmeleriyle ilişkilendirilmiştir (224). Eğitim düzeyinin artmasıyla birlikte artan gelir düzeyi sayesinde, bireylerin yalnızca şikayetleri sebebiyle değil, rutin kontrolleri için de yapılan diş hekimi ziyaretlerinde artış görülmektedir (225). Kumar ve ark., hiç diş hekimi ziyareti yapmayan bireylerin ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesinin, son 1 yıl içerisinde kontrole giden bireylerin ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesine göre daha düşük olduğunu göstermiştir (226).

Çalışmamızda Evre III ve Evre IV periodontitis gruplarının her ikisinde de ilköğretim seviyesi benzer iken, kontrollerde ilköğretim seviyesinde eğitim gören birey olmadığı, ayrıca üniversite ve daha ileri eğitim alan bireyler açısından kontrollerin Evre III ve Evre IV gruplarından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda yüksek öğretim gören bireylerin sayısı, Evre III ve Evre IV grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksektir.

Bizim çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; çalışmamızda sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel düzeyi kontrollere göre düşük olan Evre III ve Evre IV periodontitis hastalarının ağız-diş sağlığına verdikleri önemin sağlıklı gruba göre daha az olması, oral hijyen uygulamalarındaki yetersizlik ve diş hekimi kontrollerine düzenli gitmemeleri nedeniyle, periodontal hastalığın evresinin ilerlediği ve derecesinin arttığı görülmektedir. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur.

2017 Periodontal hastalık sınıflandırmasında; periodontitis, kronik veya agresif ayrımı olmadan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis ve nekrotizan periodontitis olmak üzere üç alt başlığa ayrılmıştır. Bunun yanı sıra 2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal hastalık sınıflaması hastalığın ilerleme hızı, şiddeti, genel sağlıkla etkileşimi (diyabet vb.), risk faktörleri (sigara vb.) göz önünde bulundurularak yenilenmiştir. Periodontitis 2017 sınıflamasında evreleme ve derecelendirme sistemi getirilmiştir. Yeni sınıflamada bir hastanın periodontitis olarak kabul edilebilmesi için iki kriterden biri gereklidir: komşu olmayan en az iki dişte interdental KAK ≥ 3 mm ya da en az iki dişte bukkal/oral KAK ≥ 3 mm ve sondalama cep derinliği (SCD) ≥ 3 mm olmalıdır. Ancak periodontitise bağlı olmayan travmatik kaynaklı diş eti çekilmeleri, dişin servikal bölgesine uzanan çürükler, ikinci molar dişin distal yüzeyi ve üçüncü molar dişin malpozisyonu veya çekimine bağlı olarak gerçekleşen ataçman kayıpları, periodontitis olarak kabul

edilmemektedir (227).

Bu çalışmada ileri evre periodontitisli bireyler yani Evre III ve evre IV bireyler derece C olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Evre III periodontitiste, belirgin derecede klinik ataşman kaybı mevcuttur ve etkin bir periodontal tedavi yapılmazsa diş kayıpları görülmektedir. Bu evrede kökün orta üçlüsüne kadar ilerlemiş periodontal lezyonlar vardır. Derin kemik içi defektler, periodontitise bağlı diş kayıpları, furkasyon lezyonları, lokalize alveoler kret defektleri gibi faktörler sebebiyle komplike periodontal tedaviler gerekmektedir (27). Evre IV periodontitiste; çiğneme fonksiyonunu etkileyecek önemli ölçüde diş kayıpları mevcuttur. Bu aşamada apikal üçlüye kadar uzanan derin periodontal lezyonlar görülmektedir. Çoklu diş kayıpları, sekonder oklüzal travma sebebiyle dişlerin hipermobilitesi ve buna bağlı olarak çiğneme disfonksiyonu mevcuttur. Periodontal tedavi ve takibin yapılmadığı durumlarda, tüm dentisyonun kaybedilme riski bulunmaktadır (27).

Çalışmamızda periodontitisli ve sağlıklı bireylerde tanının konulabilmesi için radyografik inceleme ile birlikte klinik periodontal parametreler de ölçülmüştür. Klinik periodontal parametre kapsamında ölçülen SCD, KAD, GI, SKI ve PI değerleri, periodontal klinik muayenenin esasını oluşturmaktadır. Klinik periodontal parametrelerin ölçümlerini takiben “2017 Güncel Periodontal Hastalık Sınıflandırılmasına” göre periodontal hastalığın tanısı konmuş ve hastalar Evre III ve Evre IV *periodontitis* ve *periodontal sağlık* olarak 3 ayrı gruba ayrılmıştır.

Çalışmamızda gruplardaki SCD aritmetik ortalaması Evre III grubunda 3.3 mm, Evre IV grubunda 4.5 mm iken kontrol grubunda 1.8 mm olarak ölçülmüştür. Her 3 gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 2017 sınıflandırma kriterlerinde Evre III ve Evre IV’te SCD ≥ 6 mm, vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm, Sınıf II veya III furkasyon tutulumu ve orta düzeyde kret defekti gözlenmekteydi. Bizim SCD bulgularımıza baktığımızda, Evre III grubunda en yüksek SCD derinliğinin 9 mm, Evre IV grubunda en yüksek SCD derinliğinin 10 mm olduğu görüldü. Gruplarımızdaki KAD ortalaması Evre III grubunda 3.4 mm, Evre IV grubunda 4.6 mm iken kontrol grubunda 1.9 mm olarak ölçülmüştür. Her 3 gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 2017 kriterlerinde, interdental KAK düzeyi ≥ 5 mm dir. Bizim en yüksek KAK bulgularımız; Evre 3 grubunda en yüksek KAK düzeyi 6 mm iken Evre 4 grubunda en yüksek KAK düzeyi 7 mm olduğu görülmüştür.

Periodontal hastalık, yıkımın aşikar bir şekilde belli ve şiddetli olduğu aktif dönemler ile konağın inflamatuvar cevabının azaldığı ve yıkımın yavaşladığı hatta neredeyse durduğu

sessiz inaktif dönemlerden meydana gelmektedir. Aktif ve inaktif dönemler şeklinde devam eden bu süreç burst hipotezi olarak adlandırılır (228). Periodontal hastalığın aktif dönemi, gram negatif dental plak oluşumuyla başlar. Bu süreçte, ataçman kaybı ile aktif periodontal yıkım olur ve sonucunda da periodontal cep oluşur ya da mevcut periodontal cep derinleşebilir. Bu periyotta, sondalamaya bağlı olarak ya da spontan dişeti kanamaları oluşabilir ve dişetinde inflamatuvar sıvı artışı görülebilmektedir. Günler, haftalar ve bazen de aylar sürebilen bu dönemin ardından gram-pozitif mikroorganizmaların hakim olduğu inaktif dönem başlar (229). Tükürük, serum, DOS, dişeti dokusu ve plak gibi örneklemelerde biyokimyasal, immünolojik, genetik ve mikrobiyolojik düzeyde yapılan ileri çalışmalar Periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en uygun tanı kriterleridir (230). Bununla birlikte klinik olarak SCD ve KAK düzeylerinin ölçülmesinin yanı sıra GI ve SKI parametreleri de periodontal hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde önemli yerleri olan parametrelerdir.

Çalışmamızda, SKI parametresi Evre III'te 0.92, Evre IV'te 0.95 iken, sağlıklı kontrollerde 0.06 olarak saptanmış ve her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Periodontitis gruplarında SKI değerlerinin 1'e yakın değerler olması hastalığın aktif dönemde olduğunu ve konak hücreleri ve mikroorganizmalar arasındaki etkileşime bağlı immüno-inflamatuvar yanıtın oluştuğunu ve inflamasyonun en önemli erken bulgularından olan vazodilatasyona bağlı sondalamada kanama olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi kanama periodontal hastalık aktivitesinin tespit edilmesinde en önemli klinik bulgudur (231). Hastalık aktivitesinde bir diğer önemli klinik parametre GI'dır. Gruplarımızdaki GI, Evre III'te 1.9, Evre IV'te 2.6 olarak bulunmuş, her iki periodontitis arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Löe ve Silness gingival indeksine göre Evre III'te 2 ve Evre IV'te 3'e yakın değerleri incelediğimizde; 2: orta derecede inflamasyonun olduğu, dişetinde hiperemi ve ödem görülen ve sondalamada kanama gölenen dişeti ve 3: şiddetli inflamasyonun olduğu, dişetinde yoğun hiperemi, ödem ve ülserasyonlar görülen ve spontan kanamanın olduğu dişetini göstermektedir (198). Bulgularımız, her iki grupta da inflamasyonun bulunduğunu ancak Evre IV grubunda yıkımın şiddeti ile paralel olarak daha şiddetli inflamasyon olduğu fikrini doğrulamaktadır.

2017 sınıflandırmasına göre; Evre III ve Evre IV periodontitis arasındaki en önemli klinik farklılık, Evre III bulgularına ilave olarak Evre IV'te olan inflamasyondaki artışla birlikte aşağıdaki bulguların gözlenmesidir: Çiğneme bozuklukları, sekonder oklüzal travma

(mobilité derecesi ≥ 2 mm) şiddetli kret defekti, ısırma kollapsı, drifting, flaring, kalan diş sayısı 20'den az ve kompleks tedavi gereksinimi (27). Bu klinik farklılıkların gözlenmesinde gingival inflamasyon ve kanama bulguları önemli rol oynamaktadır. Çünkü bu iki parametre hastalığın aktif dönemde olduğu konusunda bizi bilgilendiren en önemli bulgulardır. Bizim Evre IV'te Evre III'e göre gerek SKI ve gerek GI'da gözlediğimiz daha yüksek değerler hastalığın şiddetinde inflamasyon bulgularının önemli rol oynadığını göstermektedir.

Periodontal hastalığın primer etkeni bakteriyal plaktır ve periodontopatojenler olmadan periodontal hastalığın başlaması ya da ilerlemesi söz konusu değildir. Ancak, bakteriyal plağa karşı çevresel ve fiziksel faktörlere bağlı gelişen konak yanıtı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Konak yanıtı; 2017 sınıflandırmasında belki de en çok üzerinde durulan periodontal hastalıkların derecelendirilmesinde en önemli rol oynayan kavramdır. Üstelik, plağa bağlı oluşan konak yanıtı, ilerlemenin indirekt kanıtı olarak kabul edilmektedir (27, 232). Derecelendirme sisteminde; yoğun biyofilm birikimiyle birlikte düşük seviye periodontal yıkım Derece A'yı, biyofilm birikimiyle orantılı periodontal yıkım Derece B'yi ve biyofilm miktarına kıyasla beklenilenden fazla periodontal yıkım Derece C'yi göstermektedir. Bu tablo, özellikle yüksek konak duyarlılığına sahip bizim hastalarımızda bakteri plağına kıyasla beklenenden daha yüksek yıkımın nasıl meydana geldiğini açıkça göstermektedir. Çünkü; PI bulgularımız Evre III'te 1.9 iken Evre IV'te 2.6'lık değerlere erişmiş aynı şekilde bu fazla plak düzeyi periodontal klinik parametrelerde SCD ve KAK'nın yani inflamasyon parametrelerine yansımıştır. Eğitim düzeyinin periodontal yıkıma nasıl yansıdığının en belirgin göstergesi PI değerleridir. Eğitim düzeyi ve hasta bilinci arttıkça, ağız hijyen alışkanlıkları, diş hekimine ziyaret sıklığı artmakta ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde plak daha iyi elimine edildiğinden dolayı periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi ilerlememektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki klinik bulguları bir bütün olarak ele aldığımızda, bu çalışmada periodontal hastalığın şiddetinin radyografik incelemelerin yanı sıra SCD ve KAK değerleri ile ortaya konabileceği, ayrıca inflamasyon parametrelerinin yine hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu ve bakteri plağı düzeyi arttıkça inflamasyonun ve periodontal yıkımın arttığı gözlenmiştir.

LPO, müdahalede bulunulamayan zincir reaksiyonları ile hücrelerin yapısında yıkıma neden olan oldukça zararlı bir mekanizmadır (233). ROT'a bağlı doku yıkımı, LPO sonuç ürünlerinin ölçümüyle kolayca belirlenebilir. MDA, çok zincirli doymamış yağ asiti

peroksidasyonunun en çok çalışılan sonuç ürünüdür (89). Bazı araştırmacılara göre; MDA, LPO sırasında oluşan aldehitlerden biridir ve deoksiriboz ve sialik asit üzerindeki serbest radikal hücumu sırasında da ortaya çıkabilmektedir (7), bu yüzden de 4-hydroxynonenal (4-HDA), akrolin veya isoprotane ölçümlerinin MDA'dan daha üstün olabileceğini söylemişlerdir.

Çalışmamızda, ileri evre periodontitis hastalarında oksidatif stres belirteci olarak LPO son ürünü olan MDA düzeyi incelendi. Literatürde periodontal hastalıkların patogeneğinde sistemik ve lokal MDA düzeylerinin incelendiği çalışmalar bulunmakla birlikte, bu çalışma 2017 güncel periodontal hastalık sınıflandırmasında Evre III ve Evre IV periodontitiste sistemik ve lokal LPO'nun incelendiği ilk çalışmadır.

Serum MDA bulgularımız; periodontitisli ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte en yüksek değerin Evre III'te, en düşük değerin sağlıklı kontrollerde olduğunu göstermiştir. Tükürük MDA bulguları incelendiğinde ise, periodontitisli ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte en yüksek değerin Evre III'te, en düşük değerin Evre IV'te bulunduğu gözlenmiştir.

Periodontitis tanılı hastaların serum, tükürük, DOS ve dişeti dokularında MDA düzeylerini inceleyen çalışmalarda sonuçlar birbirleriyle farklılıklar göstermekle birlikte, çalışmaların genelinde DOS ve tükürük MDA düzeylerinin periodontitis olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiş iken, sistemik MDA düzeylerinin kontrollere göre değişmediği ya da arttığı gösterilmiştir (10, 76, 82, 179, 191, 193, 194, 234–237).

Akalın ve ark. (10) kronik periodontitisli hastalarla sağlıklı bireyleri karşılaştırmış ve DOS ve tükürük MDA düzeylerinin kronik periodontitisli bireylerde arttığını, serum MDA seviyelerinin ise değişmediğini göstermişlerdir. Tsai ve ark. (193), kronik periodontitis tanılı hastaların tükürük ve DOS'larında LPO ürünlerinin arttığını MDA seviyelerindeki artışla göstermiş, faz I periodontal tedavi ile de bu artışın azaldığını göstermişlerdir. Farklı çalışmalarda Panjamurthy ve ark. (191) ve de Mashayekhi ve ark. (202) tükürükteki TBARS seviyelerinin kronik periodontitis tanısı almış hastalarda arttığını bildirmişlerdir. Su ve ark. 'nın (76) çalışmasında periodontitis durumunda protein, lipid ve DNA oksidasyonunun artışı gösterilmiştir. Periodontitisi olan ve preeklampsisi tanılı gebelerde, periodontal olarak sağlıklı gebelere göre serum MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu Çanakçı ve ark. tarafından gösterilmiştir (236). Kronik periodontitisi olan hastalara verilen faz I periodontal tedavinin ardından bu hastaların dişeti

örneklerinde TBARS düzeylerinin yüksek olduğu Tüter ve ark. tarafından gösterilmiştir (237). Marton ve ark. periodontitis tanılı hastaların dişeti dokularında MDA düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (194). Deneysel hayvan çalışmasında periodontitis oluşturulan farelerin serum MDA düzeylerinin arttığı Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska tarafından gösterilmiştir (179). Periodontitis tanılı hastaların tükürük MDA seviyelerinin hastalığın şiddeti ile pozitif korele olduğu Khalili ve ark. tarafından gösterilmiştir (82).

En son veriler periodontitisli bireylerin tükürüğünde periodontal inflamasyonla birlikte MDA düzeyinin arttığını, ancak gingivitis ile periodontal sağlık arasında istatistiksel fark olmadığını ortaya koymaktadır (178).

Bir diğer güncel bir çalışmada ise; Andreu ve arkadaşları farklı evrelerdeki periodontitisli bireylerde serumdaki CRP, fibrinojen, ve MDA düzeylerini ve ürindeki 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin düzeylerini incelediklerinde; CRP ve fibrinojenin periodontal inflamasyon ile ilişkili olduğunu ancak serum MDA'nın periodontal inflamasyon ile çok hafif düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (195).

Veljovic ve arkadaşları en son çalışmada tükürük ve plazma MDA düzeylerinin periodontitiste arttığını ve periodontal tedavi sonrası sistemik ve lokal olarak azaldığını ortaya koymuştur (175).

Yine son çalışmalardan birinde Miricescu ve arkadaşları çeşitli oksidatif stres belirteçlerinin yanı sıra, MDA düzeyinin de tükürükte arttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışma alveolar kemik kaybı ile tükürük oksidatif stres belirteçleri arasında ilişki olduğunu da ortaya koymuştur (196).

Trivedi ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmalarında kronik periodontitisli hastalar sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında tükürük MDA düzeylerinin periodontitiste artarken antioksidan enzimlerin azaldığını ve oksidatif stresin periodontitisin patogeneğinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (177).

Baltacıoğlu ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada, kronik ve agresif periodontitisli bireylerde serum ve tükürük MDA düzeyleri ile birlikte total antioksidan kapasite (TAOK), total oksidatif durumu (TOD) incelediklerinde, tükürük MDA düzeylerinin periodontitis gruplarında periodontal sağlığa göre artarken serum MDA düzeylerinin değişmediğini ortaya koymuşlardır. Üstelik her iki periodontitis grubunda serum ve tükürük MDA düzeylerinin değişmediğini, oksidatif stresin LPO'dan daha çok

artan TOD ve azalan TAOK ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (197).

Yukarıdaki çalışmaların bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde, her ne kadar sistemik ve lokal LPO'nun periodontitiste arttığı ya da değişmediği ortaya konsa bile; bir oksidatif stres belirteci olarak LPO'nun periodontal inflamasyon ve kemik kaybı ilişkili olabileceği ve periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşüncesi yaygındır.

Bizim LPO bulgularımızı yukarıdaki çalışmaların rehberliğinde değerlendirdiğimizde; sistemik ve lokal LPO'nun periodontitiste periodontal sağlığa göre ve Evre III periodontitiste Evre IV periodontitise göre değişmediğini gözlemledik. Bununla birlikte, en yüksek LPO değerleri Evre III periodontitiste saptandı. Hasta sayısının azlığını önemli bir limitasyon olarak kabul etmekle birlikte, bulgularımız güncel periodontal hastalık sınıflandırmasında evre ve derecelendirme sistemi dikkate alındığında ileri evre periodontitisin patojenik mekanizmalarında meydana gelen oksidatif strese farklı oksidatif stres belirteçlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin periodontitisin farklı evrelerinde nasıl seyir göstereceğinin anlaşılması için, oksidatif stres tayininde kullanılan TAOK, TOD, oksidatif stres indeksi ... gibi belirteçlerin yanı sıra, protein oksidasyonu ve DNA hasarının ölçülmesi yararlı olacaktır. Diğer taraftan, glutatyon peroksidaz, süper oksit dismutaz (SOD), katalaz (CAD) gibi enzimatik antioksidanlar ya da non enzimatik antioksidanların sistemik ve lokal incelenmesi de farklı evrelerdeki periodontitisin patojenik mekanizmasında oksidatif stresin nasıl rol oynadığının tespit edilmesinde etkili olabilir.

Son zamanlarda, oksidatif stresin periodontitis patogenezinin hangi aşamasında ve nasıl rol aldığı tam olarak aydınlatılamamış olsa da, artan oksidanların ve azalan antioksidanların periodontal hasarda ve periodontitisin risk faktörleri arasında önemli bir yeri olduğu kabul gören bir gerçektir. Üstelik 2017 sınıflandırmasının geliştirdiği evrelendirme ve derecelendirme sistemi sayesinde, oksidatif stresin periodontitisin patogenezinde hangi aşamada ve nasıl rol oynadığının belirlenmesi ile ilişkili net olmayan düşünceler aydınlığa kavuşacaktır. Bu düşünceden hareketle; bu çalışmada ileri evre periodontitisli hastalardaki oksidatif stresin tayini için, Evre III ve Evre IV periodontitisteki sistemik ve lokal LPO düzeyleri incelenmiş ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Bizim bulgularımıza göre; serum ve tükürük MDA düzeyi ileri evre periodontitiste periodontal sağlığa göre istatistiksel olarak değişmez iken en yüksek değerler Evre III

periodontitiste gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular, evrelendirme ve derecelendirme sistemine göre oksidatif hasarın oluşmasında başka oksidatif stres belirteçlerinin devrede olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda, çalışmamızda en düşük tükürük MDA değerlerinin Evre IV'te gözlenmesi, inflamasyon arttıkça antioksidanlar ... gibi adaptif mekanizmaların devreye girmiş olabileceğini ve bu mekanizmaların LPO'ya bağlı oksidatif hasarı azaltma yönünde çalışabileceğini düşündürmektedir. Bu konuya ışık tutacak daha fazla bireyin ve daha kapsamlı parametrelerin incelendiği ileri çalışmaların yapılması, farklı evrelerdeki periodontitislerin patojenik mekanizmalarında oksidatif stresin yerinin anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından yararlı olacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR (2010). Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology 2000* 53: 55–69.
2. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, L. Mealey B, Papapanou PN, Sanz M, S. Tonetti M (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology* 45 Suppl 2: S1–S8.
3. Fine DH, Patil AG, Loos BG (2018). Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 45 Suppl 20: S95–S111.
4. Bartold PM, Van Dyke TE (2019). An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 46: 6–11.
5. Akalin FA, Toklu E, Renda N (2005). Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *Journal of Clinical Periodontology* 32: 238–243.
6. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P (2019). Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontologica Scandinavica* 77: 173–180.
7. Chapple ILC, Matthews JB (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000* 43: 160–232.
8. Taba M, Kinney J, Kim AS, Giannobile W V. (2005). Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dental Clinics of North America* 49: 551–571.
9. Chapple ILC (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of Clinical Periodontology* 24: 287–296.
10. Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 34: 558–565.
11. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E (2006). Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 33: 385–392.
12. Çanakçı CF, Çiçek Y, Çanakçı V (2005). Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry Biokhimiia* 70: 619–628.

13. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A (2005). Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *European Journal of Pediatrics* 164: 775–778.
14. Wilder Rebecca S MMSaJ (2021). Overview of gingivitis and periodontitis in adults - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gingivitis-and-periodontitis-in-adults?search=Overview of gingivitis and periodontitis in adults.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-gingivitis-and-periodontitis-in-adults?search=Overview%20of%20gingivitis%20and%20periodontitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). [Accessed: 13 December 2022].
15. Loesche WJ, Grossman NS (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 727–752.
16. Delima AJ, Van Dyke TE (2003). Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000* 31: 55–76.
17. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3.
18. Sahingur SE, Cohen RE (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology 2000* 34: 57–83.
19. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000* 24: 28–55.
20. Rateitschak-Pluss Edith M WHF (2011). *Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology* Thieme.
21. Fiorellini J, Kim D CY (2018). Anatomy, structure, and function of the periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology 13th Edition*, 13th ed. pp 19–49.
22. Bosshardt D.D, Lindhe Jan, Lang N.P et al. (2022). Anatomy and Histology of Periodontal Tissues. In: Berglundh Tord, Giannobile William V, Lang Niklaus P SM, editor. *Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry Seventh Edition*, 7th ed. pp 3–50.
23. Fehrenbach MJ PT (2019). *Illustrated Dental Embryology, Histology, and Anatomy E-Book* Elsevier Health Sciences.
24. Armitage GC (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 4: 1–6.
25. Hinrichs JE NM (2018). Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR CF, editor. *Carranzas Clinical Periodontology 13th ed* pp 34–54.

26. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, *et al.* (2018). 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. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1: S74–S84.
27. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1: S159–S172.
28. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, *et al.* (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1: S237–S248.
29. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000 14: 33–53.
30. Fraser IDC, Germain RN (2009). Navigating the network: signaling cross-talk in hematopoietic cells. *Nature Immunology* 10: 327–331.
31. Papapanou PN (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Annals of Periodontology* 1: 1–36.
32. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of Clinical Periodontology* 45 Suppl 20: S78–S94.
33. Hallmon WW, Rossmann JA (1999). The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontology* 2000 21: 176–196.
34. Kinane DF (1999). Periodontitis modified by systemic factors. *Annals of Periodontology* 4: 54–64.
35. Mariotti A (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology* 4: 7–19.
36. Barrington EP, Nevins M (1990). Diagnosing periodontal diseases. *Journal of The American Dental Association* (1939) 121: 460–464.
37. Blieden TM (1999). Tooth-related issues. *Annals of Periodontology* 4: 91–97.

38. Scully C, Monteil R, Sposto MR (1998). Infectious and tropical diseases affecting the human mouth. *Periodontology 2000* 18: 47–70.
39. Hasan S (2014). Desquamative gingivitis - A clinical sign in mucous membrane pemphigoid: Report of a case and review of literature. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 6: 122–126.
40. Rivera-Hidalgo F, Stanford TW (1999). Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. I. Viruses and bacteria. *Periodontology 2000* 21: 106–124.
41. Takei HH FC (2018). Clinical Diagnosis. In: Newman MG, Takei HH KP, C F, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*, 13th ed. pp 340–358.
42. Do JH PK (2018). Supportive Implant Treatment. In: Newman MG, Carranza FA T, HH PK, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*, 13th ed. pp 858–866.
43. Harrison R, Bowen WH (1987). Periodontal health, dental caries, and metabolic control in insulin-dependent diabetic children and adolescents - PubMed. *Pediatric Dentistry* 9: 283–6.
44. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA (2010). Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *Journal of Clinical Periodontology* 37: 675–684.
45. Luzzi LIT, Greggi SLA, Passanezi E, Sant'Ana ACP, Lauris JRP, Cestari TM (2007). Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *Journal of Applied Oral Science* 15: 512–517.
46. Kinane D (1999). Blood and lymphoreticular disorders. *Periodontology 2000* 21: 84–93.
47. Moutsopoulos NM, Konkeli J, Sarmadi M, Eskani MA, Wild T, Dutzan N, Abusleme L, Zenobia C, Hosur KB, Abe T, *et al.* (2014). Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Science Translational Medicine* 6.
48. Aldred MJ, Bartold PM (1998). Genetic disorders of the gingivae and periodontium. *Periodontology 2000* 18: 7–20.
49. Pacheco JJ, Coelho C, Salazar F, Contreras A, Slots J, Velazco CH (2002). Treatment of Papillon-Lefèvre syndrome periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 29: 370–374.
50. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions (2015). *Journal of*

Periodontology 86: 835–838.

51. Highfield J (2009). Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal* 54 Suppl 1: S11–S26.
52. Graetz C, Mann L, Krois J, Sälzer S, Kahl M, Springer C, Schwendicke F (2019). Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology* 46: 908–917.
53. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS, Merete Aass A, Aimetti M, *et al.* (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology* 47 Suppl 22: 4–60.
54. Kornman KS (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *Journal of Periodontology* 79: 1560–1568.
55. Armitage GC (2002). Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontology 2000* 30: 9–23.
56. PM. P (2018). Periodontal Disease Pathogenesis. In: Newman MG TH, Klokkevold PR CF, editors. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*, 13th ed.
57. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A (2011). Salivary and plasma levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 82: 878–884.
58. Graves DT, Cochran D (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology* 74: 391–401.
59. Van Dyke TE (2008). The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of Periodontology* 79: 1601–1608.
60. Haffajee AD, Dibart S, Kent RL, Socransky SS (1995). Factors associated with different responses to periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 22: 628–636.
61. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, Furusawa K, Kurihara S, Wang PL (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* 44: 21–27.
62. Kawai T, Eisen-Lev R, Seki M, Eastcott JW, Wilson ME, Taubman MA (2000). Requirement of B7 costimulation for Th1-mediated inflammatory bone resorption in experimental periodontal disease. *Journal of Immunology* 164: 2102–2109.
63. Lappin DF, Macleod CP, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF (2001). Anti-inflammatory

- cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clinical and Experimental Immunology* 123: 294–300.
64. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
 65. Takeuchi O, Akira S (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805–820.
 66. Wright John, Bryant Clare E (2009). A New View of Innate Immunity for The Twenty-First Century. *Periodontal Medicine and Systems Biology* pp 247–261.
 67. Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003). Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology* 21: 335–376.
 68. Takeda K, Akira S (2004). Microbial recognition by Toll-like receptors. *Journal of Dermatological Science* 34: 73–82.
 69. Jin MS, Lee JO (2008). Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity* 29: 182–191.
 70. Takeda K, Akira S (2004). TLR signaling pathways. *Seminars in Immunology* 16: 3–9.
 71. Faure E, Thomas L, Xu H, Medvedev AE, Equils O, Arditi M (2001). Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF-kappa B activation. *Journal of Immunology* 166: 2018–2024.
 72. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology* 2000 14: 216–248.
 73. Kinane DF, Lappin DF (2002). Immune processes in periodontal disease: a review. *Annals of Periodontology* 7: 62–71.
 74. Lamont RJ, Jenkinson HF (2000). Subgingival colonization by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiology and Immunology* 15: 341–349.
 75. Giannobile W V., Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology* 2000 50: 52–64.
 76. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM (2009). Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radical Biology & Medicine* 46: 914–921.

77. Lamkin MS, Oppenheim FG (1993). Structural Features of Salivary Function. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine : An Official Publication of The American Association of Oral Biologists* 4: 251–259.
78. Llana-Puy C (2006). The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 11.
79. Edgar WM (1992). Saliva: its secretion, composition and functions. *British Dental Journal* 172: 305–312.
80. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P (2002). The antioxidant capacity of saliva. *Journal of Clinical Periodontology* 29: 189–194.
81. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ (2002). Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radical Biology and Medicine* 32: 268–277.
82. Khalili J, Biloklytska HF (2008). Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Diseases* 14: 754–760.
83. Streckfus CF, Bigler LR (2002). Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Diseases* 8: 69–76.
84. Sato TP (2002). A pH curve of human resting saliva sampled with a small paper slip and its medical application. *Pathophysiology* 8: 283–290.
85. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B, Jacobson JW, *et al.* (2010). Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in Medicine* 4: 171–189.
86. Kaufman E, Lamster IB (2000). Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *Journal of Clinical Periodontology* 27: 453–465.
87. Skougard MR, Bay I, Klinkhamer JM (1969). Correlation between gingivitis and orogranulocytic migratory rate. *Journal of Dental Research* 48: 716–718.
88. Lamont RJ, Jenkinson HF (1998). Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 62: 1244–1263.
89. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G (2010). 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. *Australian Dental Journal* 55: 70–78.
90. Giannobile W V. (2012). Salivary diagnostics for periodontal diseases. *Journal of The American Dental Association* (1939) 143: 6S-11S.

91. Kornman KS, Duff GW (2012). Personalized medicine: will dentistry ride the wave or watch from the beach? *Journal of Dental Research* 91: S8–S11.
92. Darveau RP (2010). Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology* 8: 481–490.
93. Pihlstrom BL (2001). Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology 2000* 25: 37–58.
94. Ship JA, Beck JD (1996). Ten-year longitudinal study of periodontal attachment loss in healthy adults. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 81: 281–290.
95. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL (1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *Journal of Periodontology* 64: 980–983.
96. Genco RJ, Borgnakke WS (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000* 62: 59–94.
97. Sima C, Glogauer M (2013). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Current Diabetes Reports* 13: 445–452.
98. Korte DL, Kinney J (2016). Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontology 2000* 70: 26–37.
99. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ (2007). The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontology 2000* 43: 14–40.
100. Page RC, Kornman KS (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 14: 9–11.
101. Imrey PB, Chilton NW (1992). Design and Analytic Concepts for Periodontal Clinical Trials. *Journal of Periodontology* 63: 1124–1140.
102. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontology 2000* 51: 25–37.
103. Spielmann N, Wong D (2011). Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Diseases* 17: 345–354.
104. Yan LJ, Sohal RS (1998). Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95: 12896–12901.
105. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental*

- Investigations* 6: 331–336.
106. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine* 107: 526–545.
 107. Finkel T (2011). Signal Transduction by Reactive Oxygen Species. *The Journal of Cell Biology* 194: 7–15.
 108. Wood ZA, Poole LB, Karplus PA (2003). Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science (New York, NY)* 300: 650–653.
 109. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H (1999). 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 : An Official Publication of The American Association of Oral Biologists* 10: 458–476.
 110. Waddington RJ, Moseley R, Embery G (2000). Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases* 6: 138–151.
 111. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R (2003). Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical Oral Investigations* 7: 103–107.
 112. Halliwell B, Gutteridge JMC (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5th ed. *Free Radicals in Biology and Medicine* Oxford University Press. doi:10.1093/ACPROF:OSO/9780198717478.001.0001.
 113. McCord JM (1993). Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry* 26: 351–357.
 114. Li M (2007). KGF-1 and KGF receptor expression in human periodontal disease and in vitro microwounding-associated-ligand-independent KGFR activation. *University of British Columbia*. doi:10.14288/1.0066268.
 115. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW (2008). Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clinical Oral Investigations* 12: 345–352.
 116. Navarro A, Boveris A (2004). Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 287: 1244–1249.

117. Valko M, Morris H, Cronin M (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry* 12: 1161–1208.
118. Moncada S, Palmer R M, Higgs E A (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology - PubMed. *Pharmacological Reviews* 43: 109–42.
119. Jomova K, Valko M (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 283: 65–87.
120. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014.
121. Yin H, Xu L, Porter NA (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews* 111: 5944–5972.
122. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry* 266: 37–56.
123. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39: 44–84.
124. Halliwell B (2006). Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends In Biochemical Sciences* 31: 509–515.
125. Gutteridge JMC, Halliwell B (2010). Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 393: 561–564.
126. DeCoursey TE, Ligeti E (2005). Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS* 62: 2173–2193.
127. Brent JA, Rumack BH (1993). Role of free radicals in toxic hepatic injury. I. Free radical biochemistry. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* 31: 139–171.
128. E. Ç (2005). *Nükleer tıp uygulamalarının hastalardaki serbest radikaller üzerine etkileri*. Süleyman Demirel Üniversitesi.
129. E. T (2001). *The Evaluation of superoxide dismutase enzyme activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid and the effects of nonsteroidal antiinflammatory drug treatment in adult periodontitis patients*. Hacettepe University.
130. Halliwell B (2009). The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology & Medicine* 46: 531–542.

131. Ayres JG, Borm P, Cassee FR, Castranova V, Donaldson K, Ghio A, Harrison RM, Hider R, Kelly F, Kooter IM, *et al.* (2008). Evaluating the toxicity of airborne particulate matter and nanoparticles by measuring oxidative stress potential--a workshop report and consensus statement. *Inhalation Toxicology* 20: 75–99.
132. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dynamic Medicine : DM* 8.
133. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 280.
134. Vance DE, Vance JE (2002). *Biochemistry of lipids, lipoproteins, and membranes*, 4th ed. Elsevier.
135. Massey KA, Nicolaou A (2011). Lipidomics of polyunsaturated-fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochemical Society Transactions* 39: 1240–1246.
136. Jornayvaz FR, Shulman GI (2012). Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metabolism* 15: 574–584.
137. Yang C, Kazanietz MG (2007). Chimaerins: GAPs that bridge diacylglycerol signalling and the small G-protein Rac. *The Biochemical Journal* 403: 1–12.
138. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002). Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *Journal of Neurochemistry* 82: 736–754.
139. Hannun YA, Obeid LM (2008). Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 9: 139–150.
140. Aoki T, Narumiya S (2012). Prostaglandins and Chronic Inflammation. *Trends In Pharmacological Sciences* 33: 304–311.
141. Kalinski P (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)* 188: 21–28.
142. Kay JG, Grinstein S (2013). Phosphatidylserine-mediated cellular signaling. *Advances In Experimental Medicine And Biology* 991: 177–193.
143. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR (2013). Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience* 239: 271–279.
144. Moldovan L, Moldovan NI (2004). Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology* 122: 395–412.
145. Lane N (2002). *Oxygen—the Molecule that made the World* Oxford: Oxford

University Press.

146. Halliwell B, Gutteridge JMC (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *The Biochemical Journal* 219: 1–14.
147. Kanno T, Nakamura K, Ikai H, Kikuchi K, Sasaki K, Niwano Y (2012). Literature review of the role of hydroxyl radicals in chemically-induced mutagenicity and carcinogenicity for the risk assessment of a disinfection system utilizing photolysis of hydrogen peroxide. *Journal of Clinical Biochemistry And Nutrition* 51: 9–14.
148. Bielski BH, Arudi RL, Sutherland MW (1983). A study of the reactivity of HO₂/O₂- with unsaturated fatty acids - PubMed. *The Journal of Biological Chemistry* 4759–61.
149. Browne RW, Armstrong D (2000). HPLC analysis of lipid-derived polyunsaturated fatty acid peroxidation products in oxidatively modified human plasma - PubMed. *Clinical Chemistry* 46: 829–36.
150. Volinsky R, Kinnunen PKJ (2013). Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology. *The FEBS Journal* 280: 2806–2816.
151. Reis A, Spickett CM (2012). Chemistry of Phospholipid Oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1818: 2374–2387.
152. Kanner J, German JB, Kinsella JE (1987). Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition* 25: 317–364.
153. Girotti AW (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems - PubMed. *Journal of Lipid Research* 39: 1529–42.
154. Esterbauer H, Cheeseman KH, Dianzani MU, Poli G, Slater TF (1982). Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes. *The Biochemical Journal* 208: 129–140.
155. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A (1990). Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research* 238: 223–233.
156. Pryor WA (1989). On the detection of lipid hydroperoxides in biological samples. *Free Radical Biology & Medicine* 7: 177–178.
157. SINNHUBER RO, YU TC, YU TC (1958). CHARACTERIZATION OF THE RED PIGMENT FORMED IN THE 2-THIOBARBITURIC ACID DETERMINATION OF OXIDATIVE RANCIDITY^{a,b}. *Journal of Food Science* 23: 626–634.
158. Giera M, Lingeman H, Niessen WMA (2012). Recent Advancements in the LC- and

- GC-Based Analysis of Malondialdehyde (MDA): A Brief Overview. *Chromatographia* 75: 433–440.
159. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology & Medicine* 11: 81–128.
 160. Wang X, Lei XG, Wang J (2014). Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* 382: 8–16.
 161. García-Ruiz I, De La Torre P, Díaz T, Esteban E, Fernández I, Muñoz-Yagüe T, Solís-Herruzo JA (2002). Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells. *The Journal of Biological Chemistry* 277: 30551–30558.
 162. Li L, Davie JR (2010). The role of Sp1 and Sp3 in normal and cancer cell biology. *Annals of Anatomy = Anatomischer Anzeiger : Official Organ Of The Anatomische Gesellschaft* 192: 275–283.
 163. Zarkovic N, Cipak A, Jaganjac M, Borovic S, Zarkovic K (2013). Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications. *Journal of Proteomics* 92: 239–247.
 164. Sanyal J, Bandyopadhyay S K, Banerjee T K, Mukherjee S C, Chakraborty D P, Ray B C, Rao V R (2009). Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease - PubMed. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences* 13: 129–32.
 165. Paggiaro PL, Bartoli ML, Novelli F, Costa F, Malagrin L, Melosini L, Bacci E, Cianchetti S, Dente FL, Di Franco A, *et al.* (2011). Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators of Inflammation* 2011.
 166. Pizzimenti S, Ciamporcero E, Daga M, Pettazzoni P, Arcaro A, Cetrangolo G, Minelli R, Dianzani C, Lepore A, Gentile F, *et al.* (2013). Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Frontiers In Physiology* 4.
 167. Jaganjac M, Tirosh O, Cohen G, Sasson S, Zarkovic N (2013). Reactive aldehydes--second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radical Research* 47 Suppl 1: 39–48.
 168. Negre-Salvayre A, Auge N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Brenke R, Chapple S, Cohen G, Feher J, Grune T, *et al.* (2010). Pathological Aspects Of Lipid Peroxidation.

- Free Radical Research* 44: 1125–1171.
169. Mottaran E, Stewart SF, Rolla R, Vay D, Cipriani V, Moretti MG, Vidali M, Sartori M, Rigamonti C, Day CP, *et al.* (2002). Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology and Medicine* 32: 38–45.
 170. Younes-Mhenni S, Frih-Ayed M, Kerkeni A, Bost M, Chazot G (2007). Peripheral blood markers of oxidative stress in Parkinson's disease. *European Neurology* 58: 78–83.
 171. Anderson EJ, Katunga LA, Willis MS (2012). Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 39: 179–193.
 172. Chapple SJ, Cheng X, Mann GE (2013). Effects of 4-hydroxynonenal on vascular endothelial and smooth muscle cell redox signaling and function in health and disease. *Redox Biology* 1: 319–331.
 173. Tsikas D (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry* 524: 13–30.
 174. Rašić S, Rebić D, Hasić S, Rašić I, Šarac MD (2015). Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation* 2015.
 175. Veljovic T, Djuric M, Mirnic J, Gusic I, Maletin A, Ramic B, Neskovic I, Vukoje K, Brkic S (2022). Lipid Peroxidation Levels in Saliva and Plasma of Patients Suffering from Periodontitis. *Journal of Clinical Medicine* 11.
 176. Canakci C F, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V (2009). Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients - PubMed. *European Journal of Dentistry* 3: 100–6.
 177. Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Mittal M, Singh B, Pandey S (2014). Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* 85: 713–720.
 178. Cherian D, Peter T, Narayanan A, Madhavan S, Achammada S, Vynat G (2019). Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 11: S297–S300.

179. Sobaniec H, Sobaniec-Lotowska M E (2000). Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis - PubMed. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 6: 875–81.
180. Tomofuji T, Sanbe T, Ekuni D, Azuma T, Irie K, Maruyama T, Tamaki N, Yamamoto T (2008). Oxidative damage of rat liver induced by ligature-induced periodontitis and chronic ethanol consumption. *Archives of Oral Biology* 53: 1113–1118.
181. Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Azuma T, Maruyama T, Tamaki N, Murakami J, Koikeguchi S, Yamamoto T (2009). Periodontitis-induced lipid peroxidation in rat descending aorta is involved in the initiation of atherosclerosis. *Journal of Periodontal Research* 44: 434–442.
182. Chapple ILC, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB (2002). Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Molecular Pathology : MP* 55: 367–373.
183. Segal AW (2005). How neutrophils kill microbes. *Annual Review of Immunology* 23: 197–223.
184. Özçaka O, Biçakci N, Pussinen P, Sorsa T, Köse T, Buduneli N (2011). Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis. *Oral Diseases* 17: 68–76.
185. Pussinen P, Paju S, Mantyla P, Sorsa T (2007). Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Current Medicinal Chemistry* 14: 2402–2412.
186. Geraghty P, Rogan MP, Greene CM, Boxio RMM, Poiriert T, O’Mahony M, Belaouaj A, O’Neill SJ, Taggart CC, McElvaney NG (2007). Neutrophil elastase up-regulates cathepsin B and matrix metalloprotease-2 expression. *Journal of Immunology (Baltimore, Md : 1950)* 178: 5871–5878.
187. Sculley D V., Langley-Evans SC (2003). Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science (London, England : 1979)* 105: 167–172.
188. Shapira L, Takashiba S, Amar S, Van Dyke TE (1994). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide stimulation of human monocytes: dependence on serum and CD14 receptor. *Oral Microbiology and Immunology* 9: 112–117.

189. Kimura S, Yonemura T, Kaya H (1993). Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research* 28: 197–203.
190. Dias IHK, Matthews JB, Chapple ILC, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR (2011). Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines. *Journal of Clinical Periodontology* 38: 1–7.
191. Panjamurthy K, Shanmugam M, Ramachandran C R (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis - PubMed. *Cellular & Molecular Biology Letters* 10: 255–64.
192. Roussa E (2011). Channels and transporters in salivary glands. *Cell and Tissue Research* 343: 263–287.
193. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC (2005). Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 40: 378–384.
194. Marton IJ, Balla G, Hegedus C, Redl P, Szilagyi Z, Karmazsin L, Kiss C (1993). The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology* 8: 254–257.
195. Andreu R, Santos-Del-riego S, Payri F (2021). Serum Inflammatory and Prooxidant Marker Levels in Different Periodontal Disease Stages. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 9.
196. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, Spinu T, Greabu M (2014). Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica* 72: 42–47.
197. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalın FA (2014). 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? *Journal of Periodontology* 85: 1432–1441.
198. Löe H, Silness J (1963). PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontologica Scandinavica* 21: 533–551.
199. Ainamo J, Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque - PubMed. *International Dental Journal* 25: 229–35.

200. Silness J, L  e H (1964). PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. *Acta Odontologica Scandinavica* 22: 121–135.
201. Yagi K (1984). Assay for blood plasma or serum. *Methods in Enzymology* 105: 328–331.
202. Mashayekhi F, Aghahoseini F, Rezaie A, Zamani M J, Khorasani R, Abdollahi M (2005). Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis - PubMed. *The Journal of Contemporary Dental Practica* 15: 46–53.
203. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N (2010). Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *Journal of Dental Research* 89: 1241–1246.
204. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atag  n   S, Karabulut E, Akalın FA (2014). Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Periodontology* 85: 317–326.
205.   anak  i CF,   anak  i V, Tatar A, Eltas A, Sezer U,   i  ek Y, Oztas S (2009). Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 57: 205–211.
206. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A (2003). Protein carbonylation in human diseases. *Trends in Molecular Medicine* 9: 169–176.
207. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, De  er O, Karabulut E (2008). Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology* 53: 716–722.
208. Williams RC, Offenbacher S (2000). Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000* 23: 9–12.
209. Klokkevold PR MB (2018). Influence of systemic conditions. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR CF, editor. *Newman and Carranza’s Clinical Periodontology 13th Edition*, 13th ed.
210. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple ILC (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology* 31: 515–521.

211. Finkel T, Holbrook NJ (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408: 239–247.
212. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel’Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA (2019). Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019.
213. Miller AA, De Silva TM, Jackman KA, Sobey CG (2007). Effect of gender and sex hormones on vascular oxidative stress. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 34: 1037–1043.
214. TEKÇİÇEK M, ÜNLÜER Ş, DOĞAN GB, GÖKALP S, BERBEROĞLU A (2007). Erişkin ve yaşlılarda ağız-diş sağlığı profili Türkiye-2004. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg(Clinical Dentistry and Research)* 31: 11–18.
215. Patel J, Kulkarni S, Doshi D, Reddy BS, Reddy MP, Buunk-Werkhoven YAB (2019). Determinants of oral hygiene behaviour among patients with moderate and severe chronic periodontitis based on the theory of planned behaviour. *International Dental Journal* 69: 50–57.
216. Shin BM, Ryu JI, Sheiham A, Do LG, Jung SH (2015). Which life course model better explains the association between socioeconomic position and periodontal health? *Journal of Clinical Periodontology* 42: 213–220.
217. Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D (2006). Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. *Journal of Periodontology* 77: 479–489.
218. Silva-Boghossian CM, Luiz RR, Colombo AP V. (2009). Periodontal status, sociodemographic, and behavioral indicators in subjects attending a public dental school in Brazil: analysis of clinical attachment loss. *Journal of Periodontology* 80: 1945–1954.
219. Susin C, Haas AN, Valle PM, Oppermann R V., Albandar JM (2011). Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. *Journal of Clinical Periodontology* 38: 326–333.
220. Engin A (2017). Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Advances In Experimental Medicine and Biology* 960: 571–606.
221. Iwashita M, Hayashi M, Nishimura Y, Yamashita A (2021). The Link Between Periodontal Inflammation and Obesity. *Current Oral Health Reports* 8: 76–83.

222. Yiengprugsawan V, Somkotra T, Seubsman SA, Sleigh AC (2011). Oral Health-Related Quality of Life among a large national cohort of 87,134 Thai adults. *Health and Quality of Life Outcomes* 9.
223. Caglayan F, Altun O, Miloglu O, Kaya MD, Yilmaz AB (2009). Correlation between oral health-related quality of life (OHQoL) and oral disorders in a Turkish patient population. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 14.
224. Sabbah W, Tsakos G, Sheiham A, Watt RG (2009). The role of health-related behaviors in the socioeconomic disparities in oral health. *Social Science & Medicine* (1982) 68: 298–303.
225. Sakki TK, Knuuttila MLE, Anttila SS (1998). Lifestyle, gender and occupational status as determinants of dental health behavior. *Journal of Clinical Periodontology* 25: 566–570.
226. Kumar S, Bhargav P, Patel A, Bhati M, Balasubramanyam G, Duraiswamy P, Kulkarni S (2009). Does dental anxiety influence oral health-related quality of life? Observations from a cross-sectional study among adults in Udaipur district, India. *Journal of Oral Science* 51: 245–254.
227. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile W V., Graziani F, *et al.* (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology* 89 Suppl 1: S173–S182.
228. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984). New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 11: 21–32.
229. Davenport RH, Simpson DM, Hassell TM (1982). Histometric comparison of active and inactive lesions of advanced periodontitis. *Journal of Periodontology* 53: 285–295.
230. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *Journal of Oral Science* 47: 53–57.
231. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA (2004). Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dental Update* 31.
232. Pakdeesettakul S, Charatkulangkun O, Lertpimonchai A, Wang HL, Sutthiboonyapan P (2022). Simple flowcharts for periodontal diagnosis based on the 2018 new

- periodontal classification increased accuracy and clinician confidence in making a periodontal diagnosis: a randomized crossover trial. *Clinical Oral Investigations* 26.
233. Akbayram S, Dogan M, Akgün C, Mukul Y, Peker E, Bay A, Çaksen H, Oner AF (2010). The association of oxidant status and antioxidant capacity in children with acute and chronic ITP. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 32: 277–281.
234. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, *et al.* (2019). Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 46: 608–622.
235. Tonguç MÖ, Öztürk Ö, Sütçü R, Ceyhan BM, Kılınç G, Sönmez Y, Yetkin Ay Z, Şahin Ü, Baltacıoğlu E, Kırzioğlu FY (2011). The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 82: 1320–1328.
236. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H (2007). Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *Journal of Periodontology* 78: 1602–1611.
237. Tüter G, Kurtiş B, Serdar M (2001). Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 72: 883–888.



EKLER

Ek 2. Aydınlatılmış Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Periodontitis, dişlerin çevresindeki yumuşak dokuya zarar veren ve eğer tedavi edilmezse bireyin dişlerini destekleyen kemiği yok edebilen ciddi bir diş eti enfeksiyonudur. Aynı zamanda dişeti hastalığı olarak da adlandırılır. Diş eti hastalığı, diş eti çekilmelerine, diş etlerinin gevşemesine, dişlerin sallanmasına ve diş kayıplarına sebep olabilir. Diş eti hastalığı yaygın olarak görülen, ancak büyük ölçüde önenebilir bir durumdur.

Biz bu çalışma ile farklı diş eti hastalığına sahip hastaların ve sağlıklı diş etine sahip bireylerin kan ve tükürüklerindeki bir belirteci (Malondialdehit) inceleyerek, bu belirtecin diş eti hastalığında etkinliği olup olmadığını araştırıp, farklı tedavi yaklaşımları geliştirmeyi amaçlıyoruz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için, tanı konmuş kronik bir hastalığa sahip olmamak, gebelik ya da laktasyon (emzirme) dönemlerinde bulunmamak, son 6 ay içerisinde diş eti hastalıkları ile ilgili tedavi görmemiş olmak, son 3 ay içinde antibiyotik ve yangı azaltıcı ilaç kullanmamış olmak ve sigara kullanmamak gibi koşullar aranmaktadır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

KTÜ Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran farklı tiplerde diş eti hastalığına sahip bireyler ve sağlıklı diş etine sahip bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Hastaların rutin başlangıç diş eti muayeneleri yapılacak, muayenelerinin sonrasında hastalardan tükürük ve kan örnekleri alınacaktır. Muayenesi ve örnek alımları biten hastaların ihtiyaçları olan rutin diş eti tedavileri yapılacaktır. Bireysel olarak bu araştırmaya katılmanız size uygulanacak mevcut tedavilerde bir farklılığa sebep olmayacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak; doktorunuzun aldığı sözlü medikal öykünüz sırasında net ve doğru bilgiler vermeniz gerekmektedir. Kullandığınız ilaçlar ve mevcut sağlık durumunuzla ilgili olarak araştırmacıyı mutlaka bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir. Araştırmaya katılacaklar, çalışma için herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceklerdir ve kendilerine de bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırma için herhangi bir ilaç uygulaması ya da tedavi protokolü uygulanmayacaktır. Yapılacak klinik muayene ve ölçümlerinin ve tükürük örneği alımının size bir zararı söz konusu değildir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama sonrası, gebe olduğunuzu veya başka bir kronik hastalığınız olduğunu öğrenmeniz durumunda Sorumlu Araştırmacıyı bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05069397956 nolu telefondan Dt. Gizem ÖMEROĞLU DEMİR'e başvurabilirsiniz.

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

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile ihtiyacınız olan gerekli diş eti tedavileriniz tamamlanacaktır. Araştırmacı, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda, yine ihtiyacınız olan gerekli diş eti tedavileriniz tamamlanacaktır.

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

Ek 2. (Devam)

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ALINAN BİYOLOJİK MATERYALLERİM NE AMAÇLA KULLANILACAK VE NEREDE İNCELENECEK?

Sizden alınacak tükürük ve kan örnekleri, diş eti hastalığının şiddetini, seyrini ve gelecekte mevcut tedavi protokollerini değiştirebileceği düşünülen belirtecin incelenmesi için kullanılacak ve bu inceleme Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'da yapılacaktır.

“Serum ve Tükürük Lipid Peroksidasyon Düzeylerinin Farklı Periodontitis Tiplerinde Değerlendirilmesi” araştırması için alınan biyolojik örneklerimin:

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Ek 3. (Devam)

KLİNİK ATAÇMAN DÜZEYİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ALT ÇENE	L														
	B														

KANAMA İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ALT ÇENE	L														
	B														

GİNGİVAL İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ALT ÇENE	L														
	B														

PLAK İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ALT ÇENE	L														
	B														