

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**PERİODONTİTİS HASTALARINDA TOTAL
OKSİDANT/ANTİOKSİDANT DURUMUNUN VE
SELENYUM SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Mehmetcan UYTUN

**Periodontoloji Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Recep ORBAK**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalıklar	3
2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	3
2.2.1. Periodontal Sağlık	4
2.2.2. Gingivitis	5
2.2.3. Periodontitis	7
2.3. Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi	12
2.4. Oksidatif Stres.....	13
2.4.1. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	13
2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	14
2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	14
2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH^-)	15
2.4.1.4. Hipoklorik Asit ($HOCl$).....	15
2.4.1.5. Singlet Oksijen (1O_2)	16
2.4.1.6. Peroksil Radikalleri (ROO^-).....	16
2.4.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT).....	16

2.4.3. Reaktif Oksijen ve Reaktif Nitrojen Türlerinin Kaynakları	17
2.4.4. Serbest Radikallerin Etkileri ve Hücresel Hasar.....	17
2.4.4.1. Lipitler Üzerine Etkisi	18
2.4.4.2. Proteinler Üzerine Etkisi.....	18
2.4.4.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkisi.....	18
2.4.4.4. DNA Üzerine Etkisi.....	19
2.4.5. Periodontal Hastalıkta Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü ve Antioksidanlar	19
2.5. Antioksidanlar.....	20
2.5.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	20
2.5.2. Antioksidanların Etki Mekanizması	22
2.5.3. Enzimatik Antioksidanlar	22
2.5.4. Non- Enzimatik Antioksidanlar	24
2.6. Total Oksidatif Seviye	27
2.7. Total Antioksidan Seviye.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	28
3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi.....	29
3.2.1. Çalışma Grupları.....	29
3.3. Periodontal Muayene	29
3.3.1. Plak İndeksi.....	30
3.3.2. Gingival İndeks.....	30
3.3.3. Sondalamada Cep Derinliği	31
3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi	31
3.3.5. Radyografik Değerlendirme	31
3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	32

3.5. Biyokimyasal Değerlendirme	33
3.5.1. Total Oksidatif Seviye Ölçümü	33
3.5.2. Total Antioksidan Seviye Ölçümü.....	33
3.5.3. Selenyum Seviyesinin Ölçümü.....	34
3.6. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. Demografik Bulgular	39
4.2. Klinik Bulgular	40
4.3. Biyokimyasal Bulgular	42
4.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	43
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ	58
KAYNAKÇA.....	59
EKLER	83
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	83
EK-2. ETİK KURUL KARARI.....	84
EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	86
EK-4. PERİODONTAL İNDEKS KAYIT FORMU	89

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle her konuda bana yardımcı olan, tezimin planlanmasından bitimine kadar her adımında desteğini hiç esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Recep ORBAK’a

Her zaman desteğini yanımda hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, sevgi ve saygıyla hatırlayacağım değerli hocam Prof. Dr. Cenk Fatih ÇANAKÇI’ya

Fikirleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi Didem ÖZKAL EMİNOĞLU’na

Bölüme geldiğim ilk günden itibaren desteğini hiç esirgemeyen, her konuda bana güvenen, tez sürecinde özveri ile yanımda olan, her zaman beraber çalışmaktan onur duyduğum ve benim için yaptığı her şeyi minnetle hatırlayacağım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yelda ÖZKAN’a

Bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli bölüm hocalarım Prof.Dr. Turgut DEMİR, Prof. Dr. Alparslan DİLSİZ, Prof. Dr. Taner ARABACI, Dr. Öğr. Üyesi Sema Nur SEVİNÇ GÜL’e

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ahmet KIZILTUNÇ, Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALI, Arş. Gör. Halil İbrahim ÖZKAN’a

Uzmanlık süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum ve ihtiyaç duyduğumda yanımda olan başta Uzm. Dt. Gurbet ALEV ÖZTAŞ, Dt. Ahmet Bedreddin ŞAHİN, Uzm. Dt. Ercan ERGÜN, Uzm. Dt. Burak ÜNAL, Dt. Ahmet Burak TÜRETKEN, Uzm. Dt. Enes BASTEM, Uzm. Dt. Emre BULUT olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarına

Tez yazım sürecindeki katkılarından dolayı asistan arkadaşlarım Dt. Beyza Nur ŞAHİN, Dt. Yunus Emre BAYRAKDAR, Dt. Melih Can ÜZEL’ e

Asistanlık sürecimin başlangıcından bugüne hep desteğini hissettiğim, daima yanımda olan sevgili Dt. Mehpare YENER' e

Sevgileri ve bana duydukları güvenle beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen, çocukları olmaktan daima gurur duyduğum sevgili anneme ve babama

Teşekkürlerimi sunarım.

Dt. Mehmetcan UYTUN



ÖZET

Periodontitis Hastalarında Total Oksidant/Antioksidant Durumunun ve Selenyum Seviyesinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde serumda total oksidatif seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve selenyum seviyesinin birbirleriyle ve klinik parametrelerden plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) ile ilişkisi değerlendirilerek oksidatif stresin periodontitis üzerindeki rolünün incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 61 periodontal olarak sağlıklı (S grubu), 61 periodontitisli (P grubu) olmak üzere toplam 122 birey katıldı. Bireylerin klinik periodontal ölçümleri yapıldı. Hastalardan elde edilen serum sıvısında TOS, TAS ve selenyum düzeyleri incelendi.

Bulgular: TOS düzeyleri açısından yapılan incelemede P grubundan elde edilen TOS değerlerinin S grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). TAS düzeyleri açısından yapılan inceleme sonucu S grubunun TAS düzeyi P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Selenyum düzeyleri açısından iki grup arasında yapılan inceleme sonucunda S grubunun selenyum seviyesinin P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Parametrelerin birbiriyle olan korelasyonları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler görüldü ($p<0,001$). TOS ile TAS arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,763$) bir ilişki ve TOS ile selenyum arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,604$) bir ilişki bulundu. TAS ile selenyum arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,625$) bir ilişki bulundu. TOS'un Pİ ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,764$), Gİ ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,776$), SCD ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,710$), KAS ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,762$) ilişki bulundu. TAS'ın Pİ ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,766$), Gİ ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,743$), SCD ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,758$), KAS ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,757$) ilişki bulundu. Selenyumun Pİ ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,649$), Gİ ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,552$), SCD ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,641$), KAS ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,630$) ilişki bulundu.

Sonuç: Bu bulgular ışığında periodontitis ile TOS, TAS ve selenyum arasında ilişki olduğu ve periodontitisli bireylerde TOS, TAS ve selenyum seviyelerinin sağlıklı bireylere göre önemli derecede değişiklik gösterebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Selenyum, Total antioksidatif seviye, Total oksidatif seviye

ABSTRACT

Evaluation of Total Oxidant/Antioxidant Status and Selenium Level in Periodontitis Patients

Aim: In this study, by investigating the serum total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) and selenium levels and clinical parameters such as plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) of periodontitis and periodontally healthy individuals, it was aimed to examine the role of oxidative stress on periodontitis.

Materials and Methods: A total of 122 individuals, 61 of whom were periodontally healthy (S group) and 61 with periodontitis (P group), participated in the study. Clinical periodontal measurements of the individuals were obtained. TOS, TAS and selenium levels in the serum obtained from the patients were examined.

Results: In the examination made in TOS levels, the TOS values obtained from the P group were found to be statistically significantly higher than those of the S group ($p<0,001$). As a result of the examination performed in TAS levels, the TAS level of the S group was found to be statistically significantly higher than the P group ($p<0,001$). As a result of the examination between the two groups in selenium levels, the selenium level of the S group was found to be statistically significantly higher than the P group ($p<0,001$). When the correlations of the parameters among each other were examined, statistically significant relations were observed ($p<0,001$). There was a strong negative ($r=-0,763$) correlation between TOS and TAS, and a moderately negative ($r=-0,604$) correlation between TOS and selenium. A moderate positive correlation ($r=0,625$) was found between TAS and selenium. The correlation between TOS and PI ($r=0,764$), between TOS and GI ($r=0,776$), TOS and PD ($r=0,710$) and between TOS and CAL ($r=0,762$) was found strong positive. There was a strong negative correlation between TAS and PI ($r=-0,766$), a strong negative correlation with GI ($r=-0,743$), a strong negative correlation with PD ($r=-0,758$), and a strong negative correlation with CAL ($r=-0,757$). There was a moderate negative relationship between selenium and PI ($r=-0,649$), moderate negative correlation with GI ($r=-0,552$), moderate negative correlation with PD ($r=-0,641$), and moderate negative correlation with CAL ($r=-0,630$).

Conclusion: In view of these findings, it is thought that there is a relationship between periodontitis and TOS, TAS and selenium and TOS, TAS and selenium levels in individuals with periodontitis may vary significantly compared to healthy individuals.

Keywords: Periodontitis, Selenium, Total antioxidant status, Total oxidant status

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Derece Santigrat
¹O₂	: Singlet Oksijen
AAP	: American Academy of Periodontology
ABTS	: 2,2'-azino bis (3-etil benzotiazolin-6-sülfonik asit)
CPITN	: Toplumda periodontal tedavi gereksinim indeksi
Cu	: Bakır
Cu/Zn-SOD	: Bakır/Çinko Süperoksit Dismutaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
EC-SOD	: Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
EFP	: European Federation of Periodontology
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
ETS	: Elektron Taşıma Sistemi
Fe	: Demir
Gİ	: Gingival İndeks
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: İndirgenmiş glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HCl	: Hidroklorik asit
HNO₃	: Nitrik Asit
HOCl	: Hipoklorik Asit

HOO⁻	: Hidroperoksil Radikali
ICP-MS	: Eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi
IgG	: İmmünglobulin G
KAK	: Klinik Ataçman Kaybı
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
KAT	: Katalaz
L[•]	: Lipit Radikali
LOO[•]	: Lipit Peroksit Radikalleri
LOOH	: Lipit Hidroperoksit
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
ml	: Mililitre
mmol/L	: Milimol/Litre
Mn-SOD	: Mangan Süperoksit Dismutaz
mtDNA	: Mitokondrial DNA
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfataz
nm	: Nanometre
NO⁻	: Nitrik Oksit
NO₂	: Nitrojen Dioksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
OH⁻	: Hidroksil Radikali
ONOO⁻	: Peroksinitrit
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi

PI	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ppb	: Mikrogram çözünen/Litre
RKK	: Radyolojik Kemik Kaybı
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROO⁻	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SCD	: Sondalamada Cep Derinliği
Se	: Selenyum
Sec	: Seleno-sistein
SK	: Sondalamada Kanama
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SR	: Serbest Radikal
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TOS	: Total Oksidatif Seviye
TR	: Tiyoredoksin Redüktaz
Zn	: Çinko
µg/l	: Mikrogram/Litre
µl	: Mikrolitre
µmol/L	: Mikromol/Litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. ROT oluşum fizyolojisi	14
Şekil 2.2. Fenton ve Haber-Weiss Reaksiyonları	15
Şekil 3.1. Serum örneklerinin toplanması	32
Şekil 3.2. TOS numune mikrotiter plakası	33
Şekil 3.3. TAS numune mikrotiter plakası	34
Şekil 3.4. Numune yakılmasında kullanılan mikrodalga.....	36
Şekil 3.5. Selenyum düzeyinin ölçüldüğü ICP-MS cihazı	37
Şekil 3.6. Selenyumun standart çözeltilerine ait eğri grafiği ve R ² değeri	37
Şekil 4.1. Klinik parametrelerin kutu grafikleri	41
Şekil 4.2. TOS, TAS ve selenyum değerlerinin kutu grafikleri	43

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Periodontal Hastalık ve Durumlar	4
Tablo 2.2. Sağlam Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis	6
Tablo 2.3. Azalmış Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis.....	6
Tablo 2.4. Stabil Periodontitiste Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis.....	7
Tablo 2.5. Periodontitis Evreleri	10
Tablo 2.6. Periodontitis Dereceleri	12
Tablo 2.7. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	21
Tablo 3.1. Plak İndeksi.....	30
Tablo 3.2. Gingival İndeks.....	31
Tablo 4.1. Tanımlayıcı İstatistiksel Tablo.....	39
Tablo 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri.....	40
Tablo 4.3. Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.4. TOS, TAS ve Selenyum Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	45
Tablo 4.6. ANCOVA Sonuç Tablosu	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis dişin destek dokularını etkileyen, bağ dokusu, periodontal ligament ve alveolar kemikte yıkıma neden olan enflamatuvar bir hastalıktır.¹ Periodontitis dünya çapında popülasyonun yaklaşık %11'ini etkileyen bir hastalıktır.² Periodontitisin primer etiyolojik faktörü gram negatif ve fakültatif bakterilerdir.³ Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde konak cevabının önemli bir rolü vardır.⁴ Güncel çalışmalarda periodontitisin periodontopatojenler tarafından başlatıldığı ama asıl periodontal doku kaybının konak cevabı ile oluştuğu ileri sürülmektedir.⁵

Patojenlere karşı ilk konak cevabı polimorfonükleer lökositler (PMNL) aracılığıyla gerçekleşir ve PMNL'ler reaktif oksijen türleri (ROT) üreterek doku hasarı oluşturur.^{6, 7} ROT yüksek reaktif, kısa ömürlü oksijen metabolizması türevleridir ve canlı metabolizmasında üretilir.⁷ ROT dokularda deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, lipid peroksidasyonu (LPO), protein hasarı ve enzim oksidasyonu gibi hasarlara neden olmaktadır.⁷⁻¹⁰ Canlılar tarafından ROT'un zararlı etkilerine karşı antioksidan sistemler geliştirilmiştir.¹¹ Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistem tarafına kayması sonucu oksidatif stres oluşmaktadır.^{7, 8, 10, 12}

Oksidatif stres hücrelerde hasar oluşturabilmektedir.^{6, 13} Önceki çalışmalarda oksidatif stresin enflamatuvar hastalıklara neden olabileceği gösterilmiştir.¹⁴ Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) kullanılarak ROT, antioksidan sistemler ve oksidatif stresin periodontitis üzerindeki etkisi incelenmiş ve bunların periodontal dokulardaki yıkıcı etkisi gösterilmiştir.^{7-9, 15-17}

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen en üstün olan yöntemler total oksidatif seviyenin ve total antioksidan seviyenin ölçülmesidir.^{8, 13, 18, 19}

Selenyum (Se) eser elementtir ve antioksidan enzimlerin aktivitesi için gereklidir.²⁰ Antioksidan özelliği güçlü olan selenyumun ROT sonucu oluşan hücre hasarının engellenmesinde, hücre döngüsünün olağan düzeninde devam etmesinde, hücrenin canlılığını devam ettirmesinde ve enzimlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rolü vardır.²¹

Selenyum oksidatif strese karşı selenyum bağımlı glutatyon peroksidazlar veya selenoproteinler aracılığıyla kompleks bir antioksidan savunma sistemi içinde yer alır.²² Daha önce yapılan çalışmalarda, periodontitis hastalarında oksidatif stres belirteçlerinin seviyesinin arttığı ve total antioksidan seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.^{22 23} Literatür incelendiğinde periodontitis ile TOS, TAS ve selenyum arasındaki ilişkinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında hipotezimiz; periodontitis ile serum TOS, TAS ve selenyum seviyeleri arasında bir ilişki olabileceği yönündedir. Bu tez çalışmasının amacı; periodontitisli ve sağlıklı bireylerde serum TOS, TAS, selenyum seviyelerinin ve periodontal klinik parametrelerin gruplar arasında ve birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar, diş çevreleyen diş eti, alveoler kemik ve periodontal ligamenti etkileyen, çeşitli kronik enflamatuvar durumları içeren bir hastalıktır. Periodontal hastalık dental plakta bulunan periodontopatojenler tarafından başlatılır.²⁴ Periodontal hastalıklar yetişkinlerde diş kayıplarına sebep olur ve dünya nüfusunun yaklaşık %11'ni etkilemektedir.²

Hastalığın başlaması ve yayılması dental plağın konak savunma hücreleriyle etkileşime girmesi ve konak cevabının neden olduğu enflamasyon sonucuyla gerçekleşmektedir. Hastalığın şiddetini çevresel (sigara vb.) faktörler ve konak risk faktörleri belirlemektedir.²⁴

2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisinin doğru yapılabilmesi, aynı zamanda bilim insanları tarafından bu hastalık ve durumların etiyolojisi ve patogenezinin daha iyi araştırılabilmesi için sınıflandırma şemasına ihtiyaç duyulmaktadır. European Federation of Periodontology (EFP) ve American Academy of Periodontology (AAP)'nin ortak çalışmasıyla 2017 yılında yeni bir sınıflama yapılmıştır.²⁵

1999 sınıflamasında kronik periodontitis veya agresif periodontitis olarak tanımlanan durumlar artık “periodontitis” adı altında tek bir kategoride birleştirilmiştir. Ayrıca 1999 sınıflamasından bu yana yapılan çalışmalar sonucunda periodontitis üç grupta tanımlanmıştır ki bunlar:

- Nekrotizan periodontal hastalıklar,
- Periodontitis,
- Sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis.

Elde edilen yeni kanıtlar sonucu geliştirilen bu yeni sınıflamada çok yönlü bir evreleme ve derecelendirme şeması oluşturulmuştur.^{25, 26} (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Periodontal Hastalık ve Durumlar

Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık Plağa Bağlı Gingivitis Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar Periodontitis Sistemik Bir Hastalığın Bulgusu Olarak Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar Periodontal Apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar Mukogingival Deformiteler ve Durumlar Travmatik Oklüzal Kuvvetler Diş ve Protez Kaynaklı Faktörler

2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, klinik olarak değerlendirildiğinde periodontal hastalık ve enflamasyonun bulunmadığı bir durumdur. Bu değerlendirmede periodontitis ve gingivitisin enflamatuvar bulguları görülmemelidir. Periodontal sağlık durumu kişide daha önceden bulunabildiği gibi hastalığa sahip kişilerin periodontal tedavisinin ardından da elde edilebilir. Klinik sağlık sağlam periodonsiyumla beraber görülebileceği gibi azalmış periodonsiyumla beraber de görülebilir.²⁷

Sağlam periodonsiyumda klinik gingival sağlık: Sondalamada kanama (SK) ya hiç görülmez ya da çok az görülmektedir, diğer enflamasyon belirtileri (ağrı, ödem, kızarıklık) gözlenmemektedir, ataçman ve kemik kaybı bulunmamaktadır. Kemik mine sement sınırının 1-3 mm apikalinde seviyelenmektedir.²⁷ (Tablo 2.2.)

Azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık: SK ya hiç görülmez ya da çok az görülmektedir, diğer enflamasyon belirtileri (ağrı, ödem, kızarıklık) gözlenmemektedir; fakat ataçman ve kemik kaybı bulunmaktadır.²⁷ (Tablo 2.3.)

Periodontitisi olmayan ancak gingivitis gibi bazı periodontal hastalığı bulunan bireylerde başarılı bir tedavi sonrası klinik sağlık oluşturulabilir. Periodontitis hastaları ise tedaviden sonra “stabil” periodonsiyum durumuna geçebilirler. Stabil periodonsiyum durumunda SK ya hiç görülmez ya da çok az görülmektedir, diğer enflamasyon belirtileri (ağrı, ödem, kızarıklık) gözlenmemektedir fakat ataçman ve kemik kaybı bulunmaktadır.^{28, 29} (Tablo 2.4.)

2.2.2. Gingivitis

Gingival sulkus ve dişlerde biriken mikrobiyal dental plağa karşı gösterilen bağışıklık tepkisine gingivitis denmektedir. Bu bağışıklık tepkisi enflamatuvar bir durumdur. Çeşitli lokal ve sistemik faktörler plak birikimini ve diş etinin verdiği tepkiyi modifiye edebilmektedir.^{30, 31} (Tablo 2.2.,2.3.,2.4.)

Gingivitis ve gingival hastalıklar 2 grup altında sınıflandırılır:

- **Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen):** Diş eti dokusunun plağa karşı verdiği immün enflamatuvar bir cevaptır. Plak miktarı azalınca geri dönen bu lezyonda ataçman kaybı bulunmamaktadır. Sağlam periodonsiyumda görülebildiği gibi azalmış periodonsiyumla beraber de görülebilir.³²
- **Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen):** Daha nadir görülmektedirler. Plağa bağlı olmadıkları için çoğu zaman plak eliminasyonu sonucu mevcut olan durum düzelmez. Bu hastalıklar genellikle sistemik rahatsızlıklar ile birlikte görülmektedir. Sınıflamasında genellikle etiyolojisi dikkate alınır ve ana hatlarıyla şu şekildedir.^{33, 34}
- ♦ İnflamatuvar ve immün sistem lezyonları

- ◆ Genetik ve gelişimsel bozukluklar
- ◆ Spesifik enfeksiyonlar
- ◆ Reaktif lezyonlar
- ◆ Metabolik ve endokrin rahatsızlıklar
- ◆ Diş eti pigmentasyonları
- ◆ Travma sonucu oluşan lezyonlar
- ◆ Neoplazmalar

Tablo 2.2. Sağlam Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis³⁵

SAĞLAM PERİODONSİYUM	SAĞLIKLI	GİNGİVİTİS
Klinik ataçman kaybı	-	-
Radyografik kemik kaybı	-	-
Sondalama derinliği	≤3mm	≤3mm
Sondalamada kanama	<%10	>%10

Tablo 2.3. Azalmış Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis³⁵

AZALMIŞ PERİODONSİYUM	SAĞLIKLI	GİNGİVİTİS
Klinik ataçman kaybı	+	+
Radyografik kemik kaybı	+/-	+/-
Sondalama derinliği	≤3mm	≤3mm
Sondalamada kanama	<%10	>%10

Tablo 2.4. Stabil Periodontitiste Klinik Gingival Sağlık ve Gingivitis³⁵

STABİL PERİODONTİTİS (TEDAVİ SONRASI)	SAĞLIKLI	PERİODONTİTİS GEÇMİŞİ OLAN GİNGİVİTİS HASTASI
Klinik ataçman kaybı	+	+
Radyografik kemik kaybı	+	+
Sondalama derinliği	≤4mm (≥4mm kanamalı cep bulunmayacak)	≤3mm
Sondalamada kanama	<%10	>%10

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, birleşim epitelinin apikale göç ettiği ve radyografik olarak kemik kaybı bulunan bölgelerde diş eti iltihabının da görülmesi olarak tanımlanmaktadır.³⁶

2017 sınıflamasıyla birlikte periodontitis üç grupta tanımlanmıştır:

- Nekrotizan periodontal hastalıklar,
- Periodontitis, (1999 sınıflamasında kronik periodontitis veya agresif periodontitis olarak tanımlanan durumlar artık “periodontitis” adı altında tek bir kategoride birleştirilmiştir.)
- Sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis.

2017 sınıflamasında çok yönlü bir evreleme ve derecelendirme şeması oluşturulmuştur.^{25, 26} (Tablo 2.5.,2.6.)

Periodontitis Evreleri

Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, ataçman kaybının erken aşamalarını temsil ederek gingivitis ve periodontitis arasında sınır olarak kabul edilir. Klinik ataçman kaybı (KAK) yaklaşık 1-2 mm’dir. Radyolojik kemik kaybı (RKK) kök uzunluğunun koronal üçlüsünün %15’inden daha azdır ve horizontal olarak seyreder. Periodontal sebepli diş kaybı mevcut

değildir. Sondalamada cep derinliği (SCD) 4 mm veya daha azdır. Erken teşhisi diş hekimliği pratiğinde oldukça zordur. KAK'ı tespit etmek için altın standart olarak kullanılan periodontal sondalama yanlış teşhise neden olabilmektedir. Yeni görüntüleme sistemlerinin veya tükürük biyobelirteçlerinin kullanılması erken teşhis için önerilmiştir.²⁶

Evre II Periodontitis

Evre II periodontitis, diş destek dokularındaki yıkım ve kaybın periodontal muayene sonucu belirlendiği yerleşik periodontitisi temsil eder. İnterdental KAK yaklaşık 3-4 mm'dir. RKK diş kökünün koronal üçlüsünün %15-33'nü kapsamaktadır ve genellikle horizontaldir. Periodontal sebepli diş kaybı mevcut değildir. SCD 5 mm veya daha azdır. Hastalık sürecinin bu evresinde profesyonel ve kişisel standart tedavi protokollerinin uygulanmasının hastalığın ilerlemesini durduracağı düşünüldüğünden hastalıkla mücadele ve hastalığın yönetimi basit hale gelmektedir.²⁶

Evre III Periodontitis

Evre III periodontitiste, epitelyal ataçmanda hasar mevcuttur. İnterdental KAK 5 mm veya daha fazladır. RKK kökün orta üçlüsüne veya apikaline kadar uzanır. Derin kemik içi defektler, 3 mm veya daha fazla vertikal kemik kaybı, sınıf II ve III furkasyon defekti görülebilir. En fazla 4 tane olmak üzere periodontal sebepli diş kaybı görülebilmektedir. Diş kayıpları görülse de çiğneme fonksiyonu sağlamdır. SCD 6 mm veya daha fazladır. Bu durumlar sonucu hastalığın yönetimi ve tedavisi komplike hale gelmektedir.²⁶

Evre IV Periodontitis

Evre IV periodontitiste, periodontal destek dokularında önemli hasar mevcuttur ve bu hasar diş kaybına neden olmaktadır. Diş kayıpları sonucu çiğneme fonksiyonunda bozulmalar görülmektedir. İnterdental KAK 5 mm veya daha fazladır. RKK kökün orta

üçlüsüne veya apikaline uzanmaktadır. Periodontal sebepli 5 veya daha fazla diş kaybı mevcuttur. Evre III kompleksliliğine ek olarak sekonder okluzal travma (mobilité derece II veya daha fazla), şiddetli alveolar kemik yıkımları, posterior dikey boyut azalması görülmektedir. Hastalığın yönetimi ve tedavisi çiğneme fonksiyonunun stabilize edilmesine ve restorasyonuna bağlıdır. Başarılı bir periodontal tedavi yapılmayıp hasta kontrol altına alınamazsa yeni diş kayıplarının meydana gelme ihtimali oldukça yüksektir.²⁶

Hastalığın evresinin seçiminde KAK ve RKK primer olarak değerlendirilmelidir. Periodontal sebepli diş kaybı mevcutsa bu evre durumunu değiştirebilmektedir. Komplekslilik faktörleri evreler arası geçişte rol oynamaktadır. Örneğin furkasyon tutulumu olması hastalığın diğer faktörlerden bağımsız olarak evre III veya evre IV olmasına neden olabilmektedir. Aynı şekilde evre III ve evre IV arasındaki temel fark da komplekslilik faktörlerine bağlı olarak şekillenmektedir. Birden fazla komplekslilik faktörü etki ediyorsa ve içlerinden biri daha yüksek evreye taşıyan faktör ise o faktör önemsenir ve hastalık bir üst evreye taşınır. Periodontal tedavi görmüş hastalarda evrenin değişmesine neden olacak bir komplekslilik faktörü elimine edilse dahi evre daha düşük evreye kaydırılmamalıdır; çünkü evreleme yaparken orijinal komplekslilik faktörü göz önüne alınmalıdır.^{25, 26, 34}

Tablo 2.5. Periodontitis Evreleri²⁶

PERİODONTİTİS EVRESİ		EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddeti	İnterdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	RKK	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaybı mevcut değil.	sebepli diş	Periodontal sebepli ≤ 4 adet diş kaybı	Periodontal sebepli ≥ 5 adet diş kaybı
Komplekslik	Lokal	SCD ≤ 4mm Genellikle horizontal kemik kaybı	SCD ≤ 5mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SCD ≥ 6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm Furkasyon tutulumu Sınıf II veya III Orta derecede alveolar kret defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks tedaviye ihtiyaç nedenleri: Çiğneme bozukluğu Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥ 2) Şiddetli alveolar kret defekti Azalmış dikey boyut 20'den az diş mevcudiyeti
	Boyut ve Her evreye Dağılımı tamamlayıcı olarak ekle	Lokelize (<%30), Generalize veya molar - keser tutulumu			

Periodontitis Dereceleri

Periodontitis hastalarda değişik oran ve hızlarda seyredebilir. Periodontal tedaviye verilen cevaplar da hastadan hastaya değişebilir.²⁶ Derecelendirme sistemi hastalığın ilerleme ve tedaviye cevap verme miktarlarını belirlemek için kullanılmaktadır. Primer kriterler, modifiye edici faktörler ve sistemik faktörler gibi çeşitli durumlar

derecelendirme sistemine etki eder. Primer kriterler, hastanın 5 yıllık kemik kaybı miktarı ve bunun yaşı ile oranı ve biyofilm birikimi ile ilgili hastanın fenotipidir. Modifiye edici faktörler ise hastanın sigara içme miktarı ve glikoz seviyesidir. İnflamatuvar belirteçlere bakılarak sistemik faktörlerin etkisi değerlendirilebilir.³⁴ Teşhiste öncelikle derece B olarak saptanır sonrasında faktör ve kriterler değerlendirilerek gerekirse A veya C olarak derece değiştirilebilir.²⁶

Derece A

Hastalığın yavaş hızda ilerleyen bu derecesinde 5 yıl veya daha uzun süredir RKK veya KAK'a dair bir kanıt bulunmamaktadır. RKK yüzdesi/yaş oranı 0.25'den daha küçüktür. Biyofilm birikimi fazla ancak doku yıkımı azdır. Sigara ve diyabet gibi risk faktörleri mevcut değildir.²⁶

Derece B

Hastalığın orta hızda ilerleyen bu derecesinde 5 yıl veya daha uzun süredir RKK veya KAK 2 mm'den daha azdır. RKK yüzdesi/yaş oranı 0.25-1 arasındadır. Biyofilm birikim miktarı ile doku yıkımı arasında uyum vardır. Hastalar günde 10 adetten daha az sigara kullanıyordur ve hemogloblin A1c (HbA1c) değerleri %7'den daha küçüktür.²⁶

Derece C

Hastalığın hızlı ilerleyen bu derecesinde 5 yıl veya daha uzun süredir RKK veya KAK 2 mm ya da daha fazladır. RKK yüzdesi/yaş oranı 1'den büyüktür. Biyofilm birikim miktarına göre doku yıkımı çok daha fazladır. Hastalar günde 10 adetten fazla sigara kullanıyordur ve HbA1c değerleri %7 veya daha büyüktür.²⁶

Tablo 2.6. Periodontitis Dereceleri²⁶

PERİODONTİTİS DERECEŚİ			Derece A: Yavaş Hızda İlerleyen	Derece B: Orta Hızda İlerleyen	Derece C: Hızlı İlerleyen
Primer Kriter	İlerlemenin direkt belirtileri	Uzun dönemli veri (RKK veya KAK)	5 yıl veya daha uzun süredir kemik kaybı yok	5 yıl veya daha uzun süredir <2mm kemik kaybı.	5 yıl veya daha uzun süredir ≥2mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt belirtileri	% Kemik kaybı/yaş oranı	<0.25	0.25-1	>1
		Fenotip	Biyofilm birikimi fazla ancak doku yıkımı az	Biyofilm birikim miktarı ile doku yıkımı arasında uyum var	Biyofilm birikim miktarına göre doku yıkımı daha fazla, hızlı ilerleyen ve erken başlayan hastalık dönemlerini işaret eden özgün klinik modeller
Modifiye Edici Faktörler	Risk faktörleri	Sigara	-	Günde <10 adet	Günde ≥10 adet
		Diyabet	-	HbA1c <%7	HbA1c ≥%7

2.3. Periodontitisin Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontitis etiyolojisindeki ana faktör mikrobiyal dental plaktır. Sistemik hastalıklar, genetik, çevresel faktörler ve lokal faktörler hastalığın başlaması ve şiddetlenmesinde rol almaktadır.³⁷ Periodontitiste, oral mikrobiyatada var olan gram pozitif aerob bakteriler yerlerini gram negatif anaerob bakterilere bırakırlar.³⁸

Bu hastalıkta doku yıkımından bakteriler sorumlu olabildiği gibi konak yanıtı da sorumlu bulunmuştur.³⁹ Konak yanıtı sonucu oluşan lenfositler, makrofaj ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) gibi enflamatuvar hücreleri indükleyebilirler.⁴⁰ Lenfositler çeşitli sitokin ve proteolitik enzimlerin üretilmesi görevini de makrofajlar üzerinden yürütmektedir. Bu üretilen sitokinler güçlü proenflamatuvar aktivite gösterip doku yıkımında büyük bir rol almaktadır.⁴¹ Bu bilgiler ışığında ve son zamanlardaki çalışmalar sonucu enflamatuvar konak yanıtının doku yıkımında daha çok rol aldığı benimsenmiştir.⁴² Periodontitiste enflamatuvar konak cevabının kişiden kişiye göre değiştiği hatta aynı kişide yaşamın farklı periyotlarında farklı cevapların görülebileceği bulunmuştur.⁴³

2.4. Oksidatif Stres

İnsan vücudunda normal şartlar altında oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Oksidan moleküller vücutta fizyolojik olarak görev almaktadır. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminin artması sonucu oksidan ve antioksidanlar arasındaki denge oksidanlar lehine bozulur. Hücresel hasara yol açan bu duruma oksidatif stres denmektedir.^{44, 45}

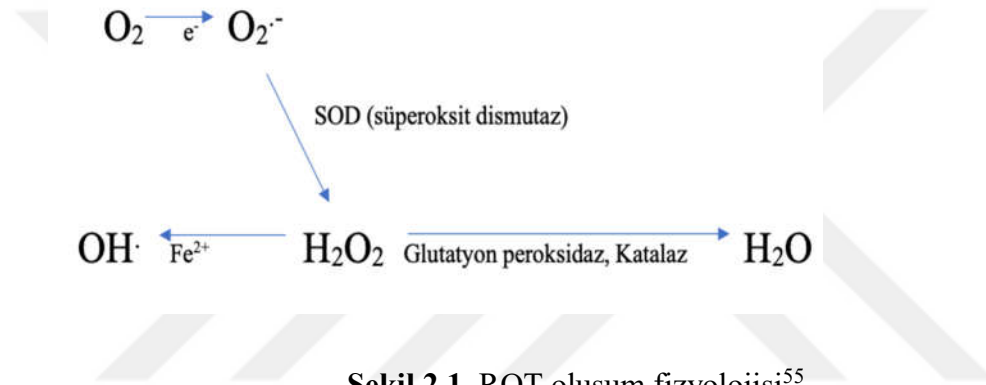
Oksidatif stres sonucu oluşan hasarın çeşitli enflamatuvar ve bağ dokusu hastalıkları ve nörodejeneratif rahatsızlıklarla da ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁵

2.4.1. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller (SR), oksijenden (O₂) oluşan, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronları olan ve bundan dolayı çok reaktif olan moleküllerdir.^{7, 46} Enerji üretimi sonucu oluşan doğal bir yan ürün olmalarına rağmen SR'lerin eşleşmemiş elektronlarından dolayı hızlıca diğer moleküllerle reaksiyona girme eğilimleri vardır ve bu sebeple oldukça zararlı maddelerdir.⁴⁷

Metabolizmada serbest radikal üretimi sürekli devam etmektedir. Bu radikaller başlıca ROT ve reaktif azot türleri (RNT) olarak gruplandırılırlar.⁴⁸ Fiziksel ve kimyasal olaylar dışında hücrelerimiz tarafından da ROT üretilmektedir. Bu hücreler; savunma hücreleri (fagositler) ve bağ dokusu hücreleridir (fibroblast ve osteoklastlar).⁷

ROT'lar fizyolojik metabolizmalarda (sinyal yolları, hücresel haberleşme, zararlı maddelere karşı hücresel cevap vb.) görev almasına karşılık periodontitis, romatoid artrit, AIDS, yaşlanma, kanser gibi durumlarda rol alabilmektedir.^{10, 49-54} ROT'un oluşum fizyolojisi şu şekildedir. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. ROT oluşum fizyolojisi⁵⁵

2.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijen molekülünün elektron almasıyla süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşur. Reaktif özelliği düşük olan bu molekül genellikle mitokondri içinde oluşmaktadır.⁵⁶ Süperoksit dismutaz (SOD) yardımıyla hidrojen peroksit (H_2O_2)'e dönüşebilmektedir. Fagositlerin ürettiği ilk SR olarak gösterilmektedir.⁵⁷ Hücrelerde zayıf etkisi olduğu bilinse de periodontal dokularda hasar bıraktığı gösterilmiştir.⁵⁸

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit (H_2O_2) çay, kahve gibi gıdalarda bol miktarda var olan ve oral mikroflora tarafından da üretilen bir moleküldür. Oral mukozaya penetre olabilme gücü de yüksektir.⁵⁹

Eşleşmemiş elektronu bulunmadığından dolayı radikal olarak kabul görmemesine rağmen zararlı bir radikal olan hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) oluşum mekanizmasında baş role sahiptir.⁶⁰ Süperoksit radikalinden oluşan hidrojen peroksitin direkt doku hasarı oluşturma etkisi düşüktür.⁶¹ Hücre içi sinyal görevi de bulunan bu molekül nötrofillerde var olan myeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik asite (HOCl) dönüşebilmektedir.⁶²

2.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\text{OH}^\cdot$)

Hidroksil radikali ROT'lar arasında en güçlü reaktif özelliği olan ve yarılanma ömrü çok kısa olan bir radikaldır. Biyolojik moleküllerle güçlü etkileşime girme özelliğinden dolayı zarar verme etkisi diğer ROT'lara göre daha fazladır.^{63, 64}

Hidroksil radikali, hidrojen peroksitten Haber-Weiss reaksiyonu veya Fenton reaksiyonu ile oluşabilmektedir.⁶⁵ (Şekil 2.2.)



Fenton Reaksiyonu



Haber-Weiss Reaksiyonu

Şekil 2.2. Fenton ve Haber-Weiss Reaksiyonları

Hidroksil radikali hücre dışı ve hücre içi yıkıma yol açan en önemli serbest radikallerden biridir ve DNA, karbonhidrat, protein (kolajen vb) hasarları ve proteazlarda oksidasyon gibi başlıca zararları vardır.⁷

2.4.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit (HOCl) savunma hücreleri (nötrofil, eozinofil, makrofaj) aracılığıyla ortama salınan antibakteriyel özelliği yüksek bir oksidandır.⁶⁶ HOCl , hücre

dışında nötrofil kollajenazı kullanarak fagositoz özelliği olan hücrelerin bakterileri öldürmesinde görev almaktadır.⁶

2.4.1.5. Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijen eşleşmemiş elektronu bulunmadığından gerçek bir radikal olarak sayılmaz; ancak oksijene göre elektron dönme yönleri farklı olduğu için güçlü reaktif bir moleküldür. Bu özelliğinden dolayı yağ asitleriyle direkt tepkimeye girer ve peroksil radikali ($ROO^\cdot$) oluşturmasıyla lipid peroksidasyonun başlamasına öncülük edebilir.⁴⁸

2.4.1.6. Peroksil Radikalleri ($ROO^\cdot$)

Etkinliği içeriğine, çevreye ve oksijene göre değişebilen redoks potansiyeli fazla olan bir radikaldır.⁶⁷

Hidroperoksil radikali ($HOO^\cdot$) en basit $ROO^\cdot$ radikallerinden biridir ve yağ asidi peroksidasyonunu çeşitli yollarla başlattığı bulunmuştur.^{68, 69}

2.4.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Reaktif oksijen türleri vücudumuzda çok değişik yollarla üretilirken reaktif azot türleri (RNT) sentezi çok sınırlıdır. Nitrik oksit ($NO^\cdot$) eksojen yollarla elde edilebileceği gibi endojen olarak ise sadece nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleriyle üretilmektedir.⁷⁰ Başlıca RNT'ler nitrik oksit ($NO^\cdot$), nitrojen dioksit (NO_2) ve peroksinitrit ($ONOO^\cdot$) tir.⁷¹ Lipid oksidasyonu ve DNA parçalanması mekanizmasında $ONOO^\cdot$ önemli bir yer almaktadır.⁷²

Nitrik Oksit ($NO^\cdot$)

Dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron olan bir moleküldür. Bu radikalın reaktif özelliği çok yüksek olmasa da metaller ve radikallerle tepkimeye girme eğilimi fazladır. Birçok biyolojik olayın fizyolojisinde yer almaktadır ve yarı ömrü kısadır. Kan basıncının düzenlenmesi, nörotransmisyon, vasküler dilatasyon, hücre büyümesi ve immün sistemde önemli rolü vardır. ROT'ların aksine $NO^\cdot$ 'u vücudumuzdan temizleyen bir enzim mevcut

değildir. Nitrik oksitin periodontitis patogenizinde görev aldığı yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur.⁷³⁻⁷⁵

2.4.3. Reaktif Oksijen ve Reaktif Nitrojen Türlerinin Kaynakları

ROT ve RNT eksojen veya endojen kaynaklı olabilir.

Eksojen kaynaklar

Toksik maddeler serbest radikal üreterek veya antioksidan sistemi etkileyerek dolaylı yoldan ROT ve RNT miktarının artmasına neden olmaktadır. Sigara, stres, ozon, ışık, ısı, travma, ilaçlar, enfeksiyon, ultraviyole, metal iyonları vb. çevresel faktörler başlıca toksik maddeleri oluşturmaktadır. Bunlar sonucu oluşan serbest radikaller hücre membranında yıkıma neden olarak doku hasarı oluşturmaktadır.⁷⁶

Endojen kaynaklar

Mitokondride bulunan elektron taşıma sistemi (ETS) ve vücut savunma hücreleri ROT ve RNT oluşturan başlıca endojen kaynaklardır.

Hücreye giren oksijenin çok büyük bir kısmı mitokondride tüketilir ve bu esnada ROT oluşturulmaktadır. Oksijenin yaklaşık %3'ü serbest radikallere dönüşmektedir. İlk başta O_2^- radikali oluşur ve sonrasında diğer radikaller de oluşmaktadır.^{71, 77}

Savunma sisteminde bulunan fagositik hücreler özellikle de nötrofiller ROT sayısında artışa yol açmaktadır. Bu artışı nikotinamid adenin dinükleotit fosfataz (NADPH) enzimi aracılığıyla yapmaktadır.⁷¹

2.4.4. Serbest Radikallerin Etkileri ve Hücresel Hasar

Serbest radikaller hücrelerin lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi yapı taşlarını etkiler. Kapiller geçirgenliği ve mitokondride gerçekleşen oksijenli solunumu bozarak hücreye zarar verir. Kalsiyum metabolizmasına da etki ederek hücre içi kalsiyum dengesini bozar ve hücre hasarına ve hatta hücre ölümüne sebep olabilmektedir.^{78, 79} Lipitler SR'ye karşı en hassas yapılardandır.⁸⁰

2.4.4.1. Lipitler Üzerine Etkisi

Oksidatif stresin lipitler üzerindeki etkisine lipit peroksidasyonu (LPO) denir. LPO'nunda membrandaki çoklu doymamış yağ asitlerinde oksidasyon meydana gelir. Bunun sonucunda membranın yapı ve fonksiyonları bozulur.^{7, 81} Serbest radikallerin membrandaki yağ asidinin yan zincirlerine saldırması sonucu lipit radikali ($L\cdot$) oluşur. $L\cdot$ oksijenle birleşerek lipit peroksit radikallerini ($LOO\cdot$) oluşturur. Oluşan radikal yağ asidi yan zincirlerine saldırarak birçok lipit hidroperoksit ($LOOH$) radikali oluşturur. Bu radikaller hücre yıkımına neden olur.^{79, 82}

Lipit hidroperoksitler aldehitlere yıkılmaktadır. Bu aldehitlerden daha az toksik olanlar malondialdehit (MDA)'dır. Lipit peroksit seviyelerinin tespitinde MDA kullanılabilir.⁸³ Doku hasarında sağlıklı dokulara kıyasla hastalık durumlarında artmış LPO önemli bir gösterge olarak kullanılabilir. LPO ürünlerinden MDA iltihabi durumlarda diş eti dokularında, tükürükte, serumda ölçülebilmektedir.^{84, 85}

2.4.4.2. Proteinler Üzerine Etkisi

Proteinler lipitlere oranla serbest radikallere daha az duyarlıdır. İçeriğinde kükürt bulunan aminoasitlerden (metiyonin, tirozin, histidin, sistein gibi) oluşan proteinlerin serbest radikallerle etkileşime girme eğilimleri yüksek bulunmuştur. Bu etkileşim sonucu organik yıkım ürünleri ve sülfür radikalleri oluşur. ROT'ların proteinlere etkisi sonucu proteinlerde parçalanma, katlanma, yıkılma ve karbonil bileşik son ürün oluşumu izlenebilir.⁸⁶ Özellikle albümin ve immünglobulin G (IgG) gibi yapılarında çok fazla disülfid bağı içeren proteinlerin yapıları bozulur. Hemoglobin gibi yapısında demir içeren proteinler de serbest radikallere daha duyarlıdır.⁸⁰

2.4.4.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkisi

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda peroksitlerin ve okzoaldehitlerin oluştuğu gösterilmiştir. Bağ dokusunun önemli komponentlerinden biri olan hyalüronik

asit bir mukopolisakkarittir ve enflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıda artmış olan H_2O_2 ve O_2^- gibi serbest radikaller ile parçalandığı bulunmuştur.⁸⁷

2.4.4.4. DNA Üzerine Etkisi

OH^- radikali DNA yapısında bulunan bazlar ve deoksiriboz şekeri ile tepkimeye girerek hasar oluşturur. Nötrofiller tarafından sentezlenen H_2O_2 ise hücre çekirdeğine ulaşarak DNA'da hasar oluşturur ve bunun sonucunda hücrede fonksiyon kaybı ve hatta hücre ölümüne neden olabilmektedir.^{52, 88}

2.4.5. Periodontal Hastalıkta Reaktif Oksijen Türlerinin Rolü ve Antioksidanlar

Periodontal hastalıkta periodonsiyumda baskın olan savunma hücreleri nötrofillerdir.⁸⁹ Mikroorganizmaları yok etmek için fagositoz yapan nötrofiller oksidatif patlama sonucu ROT oluştururlar. Periodontitisli hastaların PMNL aktivasyonu sonucunda süperoksit radikallerinin sayısı artar ve serumda sağlıklı kişilere göre daha fazla süperoksit radikali olduğu gösterilmiştir.^{90, 91} Enflamasyonda makrofajlar aracılığıyla NO^- üretilmektedir.⁹² Sağlıklı bireylerin diş eti ve periodontal ligamentinde var olan fibroblastlar tarafından da ROT üretilmektedir.⁷

ROT yıkıcı etkisini ekstrasellüler matriks (ESM)'e karşı gösterir. ESM bağ dokusu hücrelerini destekleyen bir yapıdır.⁸⁶ ROT kollajenlerin çapraz bağlanmasını bozar ve kollajenaza duyarlılığı artırır.⁹³ Fibronektin, laminin gibi ESM elemanlarının da aminoasitlerin bozulması sonucu hasara uğradığı gösterilmiştir.⁹⁴

Periodontal hastalıkta kemik yıkımının metabolizmasında O_2^- ve H_2O_2 gibi ROT'ların artışıyla osteoklastların aktive edildiği bulunmuştur. Kronik periodontitis durumunda osteoklastların üretilmesi ve regülasyonunda ROT'ların görev aldığı ve alveoler kemik yıkımında sorumlu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁵⁻⁹⁷ Ayrıca başka

bir çalışma göstermiştir ki ROT aynı zamanda osteoklastlar tarafından da üretilip kemik yıkımına sebep olabilmektedir.⁹⁸

Kronik periodontitis durumunda PMNL'ler tarafından oluşan ROT mitokondrial DNA (mtDNA)'da oksidatif hasara yol açtığı ve bu hasarın elektron taşımada görev alan proteinlerde ekspresyon bozukluğu sonucu oksidatif stresin artmasına ve hücre ölümüne neden olabileceği gösterilmiştir.^{99, 100}

ROT'un zararlı etkilerini azaltabilen antioksidan sistemler vardır.¹⁰¹ Oksidatif stres antioksidan materyallerin azalması veya ROT'un artması sonucu oluşmaktadır ve periodontal hastalıkların patogeneğinde rol almaktadır.^{52, 102} Bu çalışmalar ışığında periodontal hastalıkların tedavisi için antioksidan materyallerin geliştirilerek kullanılması önerilmiştir.¹⁰³ Deneyisel modellerde de uygulanan E vitamini ve selenyum gibi antioksidan materyallerin periodontal hasar oluşumunda azalma ve kollajen bozulmasının önüne geçilmesinde rol oynadığı görülmüştür.¹⁰⁴ Yapılan çalışmalarda, ROT nötralizasyonunda non-enzimatik antioksidanların kullanıldığı düşünülmektedir.¹⁰⁵

2.5. Antioksidanlar

SR'nin vücuttaki zararlı etkilerini elimine etmeye çalışan mekanizmaya, antioksidan savunma sistemi veya antioksidanlar denilmektedir.¹⁰⁶ Antioksidan moleküller SR'leri yakalayarak, yavaşlatarak veya stabilize ederek etkilerini gösterirler. Ayrıca ROT ve RNT'nin yol açtığı hasarları engellemekte, azaltmakta veya yavaşlatmakta önemli görevleri vardır. Bu amaçla canlılar antioksidan savunma sistemini kullanırlar.^{11, 16, 107}

2.5.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidan savunma sistemleri karmaşıktır ve bu yüzden çeşitli sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur.^{7, 108} Bu sınıflandırmalar Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Antioksidanların Sınıflandırılması^{7, 108}

1) FONKSİYONUNA GÖRE	Örnekler
a) Koruyucu	<u>Enzimler:</u> SOD 1-2-3, katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA tamir enzimleri <u>Metal iyonlarını ayıranlar:</u> Albumin, transferrin, laktoferrin, ürik asit, karotenoidler
b) Zincir Kırıcı	A, C ve E vitamini, polifenoller, bilirubin, albümin, ibukinon, indirgenmiş glutatyon
2) HÜCRE LOKALİZASYONUNA GÖRE	
a) Hücre İçi	SOD 1-2, katalaz, glutatyon peroksidaz, koenzim Q
b) Hücre Dışı	SOD 3, askorbat, seruloplazmin, selenyum-glutatyon peroksidaz, heptaglobülin
c) Membranla İlişkili	Alfa-tokoferol
3) ÇÜZÜNÜRLÜKLERİNE GÖRE	
a) Suda Çözünen	C vitamini, ürik asit, polifenolik flavonoidler, sistein, transferrin
b) Yağda Çözünen	Alfa-tokoferol, karotenoidler, bilirubin
4) KORUDUKLARI YAPILARA GÖRE	
a) DNA Koruyucu	SOD 1-2, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, DNA koruyucu enzimler
b) Protein Koruyucu	Metal iyon ayıranlar, antioksidan enzimler
c) Lipid Koruyucu	A, C ve E vitamini, bilirubin, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş ubikinon
5) KAYNAKLARINA GÖRE	
a) Eksojen	C ve E vitamini, karoteneoidler, kateşinler, folik asit, sistein, polifenol
b) Endojen	Katalaz, SOD, myeloperoksidaz, proteazlar, seruloplazmin, glutatyon, bilirubin, glikozilaz, transferrin, ferritin
c) Sentetik	Tetrasiklin, n-asetil sistein, penesilamin
6) YAPILARINA GÖRE	
a) Enzimatik (Endojen kaynaklı)	SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz
b) Non-Enzimatik (Endojen kaynaklı)	Glutatyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, selenyum, koenzim Q 10, transferrin, seruloplazmin, alfa-lipoik asit

2.5.2. Antioksidanların Etki Mekanizması

Antioksidanlar etkilerini serbest radikal oluşumunun engellenmesi ve oluşan SR'yi etkisiz hale getirerek gösterirler.^{7, 108, 109}

1. SR oluşumunun engellenmesi: SR oluşumunun engellenmesi, başlatıcı ROT'u uzaklaştırmak, oksijen konsantrasyonunu azaltmak veya oksijeni uzaklaştırmak ve katalik metal iyonlarını uzaklaştırmak gibi 3 farklı şekilde etki gösterebilir.

2. SR etkisiz hale getirilmesi:

- a) Süpürücü Etki:** Oksidanları etkileyerek tutma veya daha zayıf moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu şekilde etki göstermektedir.
- b) Bastırıcı Etki:** Oksidantlara hidrojen aktararak aktivitelerini azaltırlar ve inaktif hale getirirler. Vitaminler ve flavonoidler bu şekilde etki göstermektedir.
- c) Onarıcı Etki:** DNA hasarı tamir edilir. DNA tamir enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz bu şekilde etki göstermektedir.
- d) Zincir Kırıcı Etki:** SR'yi kendilerine bağlarlar ve bu sayede zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyerek etki gösterirler. E vitamini, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller bu şekilde etki göstermektedir.¹⁰⁶

2.5.3. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz

ROT'a karşı etki eden ilk enzim olup oksijen solunumu yapan tüm hücrelerde bulunmaktadır. Kendi başına veya daha farklı bileşiklere dönüşerek toksik etki gösterdiği bilinen süperoksit radikalının hidrojen peroksit'e dönüşmesini katalizleyen antioksidan bir enzimdir. Üç tür SOD bulunmaktadır; mitokondride lokalize olan Mn-SOD, sitozolde lokalize olan Cu/Zn-SOD ve plazmadaki O_2^- radikalini katalizleyen EC-SOD.¹¹⁰⁻¹¹²



Yapılan çalışmalar $O_2^{\cdot-}$ radikalini ve türlerini engelleyen SOD'un periodontal rahatsızlıklar için çok önemli bir antioksidan savunma sistemi olduğunu göstermiştir.¹¹³ SOD periodontal ligamantte de bulunabilir ve gingival fibroblastlarda $O_2^{\cdot-}$ radikale karşı savunma mekanizmasında önemli bir görev alabilmektedir.¹¹⁴

Katalaz

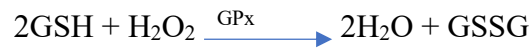
Katalaz enzimi, (KAT) SOD tarafından oluşan hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşmesini katalizleyen bir enzimdir.¹¹⁵



H_2O_2 toksik etkisi sınırlı olsa da en reaktif radikal olan hidroksil ($OH^{\cdot}$) oluşumuna katılmaktadır.^{116, 117} H_2O_2 konsantrasyonu artmış olan dokularda KAT aktivitesi artmaktadır.¹¹⁸ ROT aracılıklı diyabet, ateroskleroz gibi bazı rahatsızlıklar ile azalmış KAT seviyesi arasında ilişki saptanmıştır.¹¹⁹

Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz (GPx), yapısında dört özdeş selenyum (Se) alt birimi ve her birimde aktivite için tek bir seleno-sistein (Sec) kalıntısı içeren ve hidrojen peroksitin glutasyon aracılığıyla indirgenmesini sağlayan bir enzimdir. 4 izoenzimi selenyum bağımlıdır ve yapılan son çalışmalarda fare epididimisinde selenyumdan bağımsız yeni bir izoenzim tanımlanmıştır. Glutasyon metabolizması antioksidan savunma sistemi için çok önemli bir mekanizmadır.¹¹⁰



GP_x, lipid peroksidasyonunun başlamasını önler ve peroksidasyon sonucu oluşan ürünlerin düzenlenmesinde görev alır. GP_x aktivitesindeki düşüş H_2O_2 artışına ve hücre hasarına yol açmaktadır.¹²⁰

2.5.4. Non- Enzimatik Antioksidanlar

Glutasyon

Glutasyon enzimatik olmayan ve yüksek yoğunlukta bulunabilen bir antioksidandır. Hücre sinyali, apoptozis, detoksifikasyon ve redoks durumunun korunması gibi önemli metabolizmalarda da görev alır.¹²¹ İndirgenmiş (GSH) ve okside (GSSG) halleri mevcuttur. GSH formu dişeti oluğu sıvısı (DOS)'nda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir.^{122, 123} Doğrudan veya GP_x aracılığıyla dolaylı olarak ROT temizliğinde rol almaktadır.¹²⁴

Ürik Asit

Ürik asit tükürük, idrar ve plazmada majör antioksidatif olarak görev alan yapılardan birisidir. Kanın antioksidatif etkisinin yaklaşık yüzde 50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Birçok radikale etki edebildiği gibi fenton reaksiyonunu da inhibe etmektedir. Tükürüğün antioksidatif etkisinin yüzde 70'inden fazlasından sorumlu tutulmaktadır.^{7, 125, 126}

Melatonin

Melatonin hücre içi makromolekülleri SR'lere karşı koruyabilmektedir. Lipofilik olmasından dolayı hücre çekirdeğine penetre olabilir bu sayede hem çekirdek DNA'sı hem de mitokondriyel DNA' yı korur, bu onun diğer antioksidanlara göre üstün özelliklerinden biridir. Nitrik oksit ve lipooksijenez gibi enzimlere ve ETS'ye etki ederek SR oluşumunu engeller.¹²⁷⁻¹²⁹

Albumin

Plazmada var olan en etkili antioksidatif yapılardan biridir. Hidroksil radikalini ve hipoklorik asidi temizleyerek antioksidan savunma sisteminde görev almaktadır.¹³⁰

Selenyum

Eser element olan selenyum (Se), 1817 yılında Jacob Berzelius tarafından keşfedilmiştir. İsmi Yunan mitolojisindeki ay tanrıçası Selene'den almıştır.¹³¹ 1957 yılında Schwartz ve Foltz Se'nin memeliler için eser element olduğunu belirtmişlerdir. Se'nin esansiyel bir element olduğu ve GPx'in yapısında bulunduğu ilk kez 1973 yılında Rotruck tarafından belirtilmiştir.¹³²

Selenyumun temel kaynağı topraktır. Hayvansal veya bitkisel gıdaların selenyum düzeyi mevcut topraktaki selenyum miktarından etkilenir. Yumurta, süt, balık, ceviz, et, sakatat, kepekli unlar, sebze ve meyveler selenyum bakımından zengindir. Bitkisel kaynaklı selenyumun hayvansal kaynaklı selenyuma göre biyoyararlılığı daha fazladır.¹³³

Selenyumun günlük diyetle alınması gereken miktarı cinsiyete ve ülkelere göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre dünya popülasyonundaki serum selenyum seviyeleri 41.7µg/l – 158.2 µg/l arasındadır. Bu farklılığın asıl sebebi bölgelere göre topraktaki selenyum içeriğinin değişkenlik göstermesidir.^{134, 135} Türkiye beslenme rehberine göre cinsiyet fark etmeksizin alınması gereken Se miktarı 70 µg/gün olarak belirlenmiştir.¹³⁶

Selenyum organik formlarda selenosistein veya selenometiyonin olarak; inorganik formlarda ise selenit ve selenat olarak bulunmaktadır. İn vivo olarak selenit ve selenat selenosisteine dönüşmektedir.^{137, 138} Selenyum selenosistein formu halinde GPx gibi önemli enzimlerin yapısında yer almaktadır. Bir aminoasit olan selenosistein sisteyinin yapısına benzer, farkı ise sülfür yerine selenyum içermesidir.¹³⁹

Selenoproteinler yapısında selenosistein bulunduran proteinlerdir. Fonksiyonlarını yerine getirebilmek için selenyum gereklidir. İnsan vücudunda tanımlanmış 30 adet selenoprotein mevcuttur.¹⁴⁰ Selenyumun biyolojik etkileri selenoproteinler üzerinden yürütülmektedir. Selenyum ve selenoproteinler kronik

enflamasyona ve otoimmüniteye neden olabilecek tepkileri önlemek için immün regülasyonda görev almaktadırlar.¹⁴¹ Başlıca selenoprotein içeren yapılar; GPx, tiyoredoksin redüktaz (TR), iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W.¹⁴²

Selenoprotein P plazmadaki selenyumun büyük kısmını oluşturmaktadır. SR'nin endotelial hücrelere verdiği zararı engelleyen bir antioksidan olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁰ Selenyum çekirdek üzerindeki etkilerini TR aracılığıyla, antioksidan etkilerini ise GPx üzerinden yapmaktadır.¹⁴³ GPx yapısında bulunan selenyumun, H₂O₂ ve lipid peroksitlerinin zararlı ürünlerini ve ROT'un sayısını azalttığı bildirilmiştir.^{144, 145} Selenometiyoninin lipid ve proteinlerin sebep olduğu oksidatif hasarı azalttığı bulunmuştur.¹⁴⁶ Normal hücrelerden farklı olarak, kanser hücrelerinde selenyumun ROT üzerinden hücre apoptozunu başlattığı bulunmuştur.¹⁴⁷

Selenyumun makrofajlar tarafından lipopolisakkaritlere cevap olarak üretilen tümör nekroz faktörü - alfa (TNF-a) seviyesini azalttığı görülmüştür.¹⁴⁸ Selenyum lipopolisakkarit ile indüklenen NO üretimini baskılayarak enflamasyonun azaltılmasında görev almaktadır.¹⁴⁹ Selenyumun immün sistemde önemli fonksiyonları vardır. T hücrelerinin aktivasyonu için ortamda selenoproteinlerinin bulunması gerektiği gösterilmiştir.¹⁵⁰

Selenyumun santral sinir sistemi üzerinde de çok önemli etkileri vardır. Yapılan çalışmalar sonucu selenyumun parkinson hastalığı, bilişsel gerileme, koordinasyon bozukluğu ve epilepsi nöbetleriyle ilişkisi olduğu gösterilmiş ve epilepsi nöbeti geçiren hastalarda düşük serum selenyum seviyesi görülmüştür.¹⁵¹⁻¹⁵³

Ayrıca selenyum seviyesi ve koroner kalp hastalığı riski arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁵⁴ Selenyum eksikliği ile kardiyomiyopati, osteoartropati ve miyopati gibi hastalıklar arasında ilişki olduğu görülmüştür. Asya ve Afrika'da

selenyum eksik diyet ile kardiyovasküler hastalık olan Keshan hastalığı ve osteoartropatik hastalık olan Kashin-Beck hastalığı arasında ilişki bulunmuştur.¹⁵⁵

Selenyum eksikliğinde kan hastalıkları, periodontal hastalık, kistik fibrozis, iskelet kası tutulumu ve pankreatik hasar oluştuğu, kanser riskinin ve HIV ile enfekte hastaların mortalitesinin arttığı gösterilmiştir.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ 2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre sistemik selenyum eksikliğinin Covid-19 kaynaklı ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁰

2.6. Total Oksidatif Seviye

Total oksidatif seviye (TOS) ölçümü SR sonucu oluşan doku hasarının belirlenmesini sağlar. Bu yöntem oksidatif stresin belirlenmesinde kullanılan güncel bir yöntemdir. Farklı oksidan türlerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik bir yöntem olmadığı için TOS ölçümü kullanılması hem pratiklik hem de üstünlük açısından tercih edilmektedir.¹⁶¹

2.7. Total Antioksidan Seviye

Total antioksidan seviye (TAS) ölçümü antioksidanlar tarafından elimine edilen SR'nin kapasitesini gösteren parametredir. Antioksidan sistem karmaşıktır ve birbirine bağımlı etkilerinden dolayı tek tek ölçülmesi yerine TAS ölçümü geliştirilmiştir. TAS yöntemi daha ucuz, anlamlı, güvenilir ve kullanışlı bir yöntemdir. Ayrıca bu yöntemle henüz keşfedilmemiş antioksidanların da etkileri gösterilebilmektedir.^{13, 15, 162, 163}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran 122 birey dahil edilmiştir. G* power programı kullanılarak örneklem büyüklüğü belirlenirken, referans alınan makalelerden yola çıkarak %80 güçte ve %95 güven aralığında aradaki farkın anlamlı çıkması için her bir grupta yaklaşık 61 kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır.^{22, 164}

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu tarafından 15.04.2021 tarihli 03/53 karar numarası ile onay alınmıştır. (EK-2) Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylere çalışmanın içeriği ve yapılacak işlemler anlatıldıktan sonra bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. (EK-3)

Kliniğimize başvuran hastalardan sistemik anamnez ile radyografik ve klinik muayene sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 61 periodontitisli ve 61 periodontal sağlıklı toplam 122 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Herhangi sistemik hastalığı olmayan,
- Periodontal olarak sağlıklı kişiler ve evre III-IV periodontitisli,
- Sigara ve/veya alkol kullanmayan,
- Son 1 yıl içerisinde periodontal tedavi görmemiş,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullanmayan,
- Son 3 ay içerisinde vitamin, mineral ve antioksidan takviyesi kullanmayan,
- Gebelik ve laktasyon dönemi içerisinde olmayan,
- 18-65 yaş aralığında olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Gruplarının Seçimi

European Federation of Periodontology (EFP) ve American Academy of Periodontology (AAP)'nin ortak çalışmasıyla 2017 yılında yapılan sınıflama göz önüne alınarak periodontal olarak sağlıklı ve periodontitis olarak 2 grup olarak belirlenmiştir.

3.2.1. Çalışma Grupları

Grup 1: Periodontitisli bireyler

Evre 3 ve Evre 4 periodontitisli bireyler bu gruba dahil edilmiştir. Periodontitisin evresi belirlenirken aşağıdaki kriterler göz önüne alınmıştır:

- Ağız içerisinde en az 15 dişi olan,
- 1 veya daha fazla sayıda dişte 5 mm ve üzeri KAK olan,
- 1 veya daha fazla sayıda dişte 6 mm ve üzeri SCD olan,
- Radyografik olarak kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanan kemik kaybı

Grup 2: Periodontal olarak sağlıklı bireyler

Periodontal olarak sağlıklı bireyler bu gruba dahil edilmiştir. Periodontal olarak sağlıklı bireyler belirlenirken aşağıdaki kriterler göz önüne alınmıştır:

- Ağız içerisinde en az 15 dişi olan,
- Tüm dişlerde KAK 1 mm'den daha az olan,
- Herhangi bir dişte 3 mm'den fazla SCD olmayan,
- RKK gözlenmeyen bireyler,
- Bütün ağızda SK <%10 olan bireyler bu gruba dahil edilmiştir.

3.3. Periodontal Muayene

Periodonal durumu tespit etmek için klinik ve radyografik muayene yapılmıştır. Klinik değerlendirmede plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıp periodontal klinik indeks

formuna işlenmiştir. (EK-4) Ölçümler yapılırken 1mm kalibrasyonu olan ve yüzey çapı 0.5 mm olan Williams sondu (Nordent Manufacturing Inc., USA) kullanılmıştır.

3.3.1. Plak İndeksi

Oral hijyenin tespiti için plak indeksi kullanılır. Tüm dişlerin serbest diş eti kenarı boyunca disto-bukkal, mid-bukkal, mesio-bukkal, disto-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, mesio-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 yüzeyde ölçüm yapılmıştır. Dişlerin 6 yüzeyinden alınan Pİ değerlerinin hepsi toplanıp, bulunan değer diş sayısının 6 ile çarpımına bölünerek ortalama değer elde edildi.¹⁶⁵ (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. Plak İndeksi¹⁶⁵

0	Diş eti bölgesinde plak gözlenmemesi
1	Periodontal sond ile tespit edilen, serbest diş eti kenarında bulunan film şeklinde plak varlığı
2	Gözle görülebilen, serbest diş eti kenarında bulunan ince ve orta düzeyde plak varlığı
3	Serbest diş eti kenarı, diş eti cebi ve komşu diş yüzeylerinde çok miktarda plak varlığı

3.3.2. Gingival İndeks

Diş etindeki klinik enflamasyon durumunun değerlendirilmesi için gingival indeks kullanılır. Tüm dişlerde periodontal sond diş eti sulkusunda gezdirilerek her dişin disto-bukkal, mid-bukkal, mesio-bukkal, disto-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, mesio-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 yüzeyinde ölçüm yapılmıştır. Dişlerin 6 yüzeyinden alınan Gİ değerlerinin hepsi toplanıp, bulunan değer diş sayısının 6 ile çarpımına bölünerek ortalama değer elde edildi.¹⁶⁵ (Tablo 3.2.)

Tablo 3.2. Gingival İndeks¹⁶⁵

0	Sağlıklı diş eti
1	Diş etinde hafif renk değişikliği, hafif enflamasyon ve hafif ödem bulguları mevcuttur. Sondla temas sonrası kanama görülmez.
2	Diş etinde kızarıklık, parlaklık, ödem ve orta derecede enflamasyon bulguları mevcuttur. Sondla temas sonrası kanama görülür.
3	Diş etinde bariz kızarıklık, ödem ve şiddetli enflamasyon bulguları mevcuttur. Spontan kanama görülür.

3.3.3. Sondalamada Cep Derinliği

Tüm dişlerin disto-bukkal, mid-bukkal, mesio-bukkal, disto-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, mesio-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 yüzeyinde ölçüm yapılmıştır. Sond dişin uzun aksına paralel cep içine yerleştirildi ve sondun kendi ağırlığı (25 gr) kadar kuvvet uygulanarak serbest diş eti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü. Dişlerin 6 yüzeyinden alınan SCD değerlerinin hepsi toplanıp, bulunan değer diş sayısının 6 ile çarpımına bölünerek ortalama değer elde edildi.¹⁶⁶

3.3.4. Klinik Ataçman Seviyesi

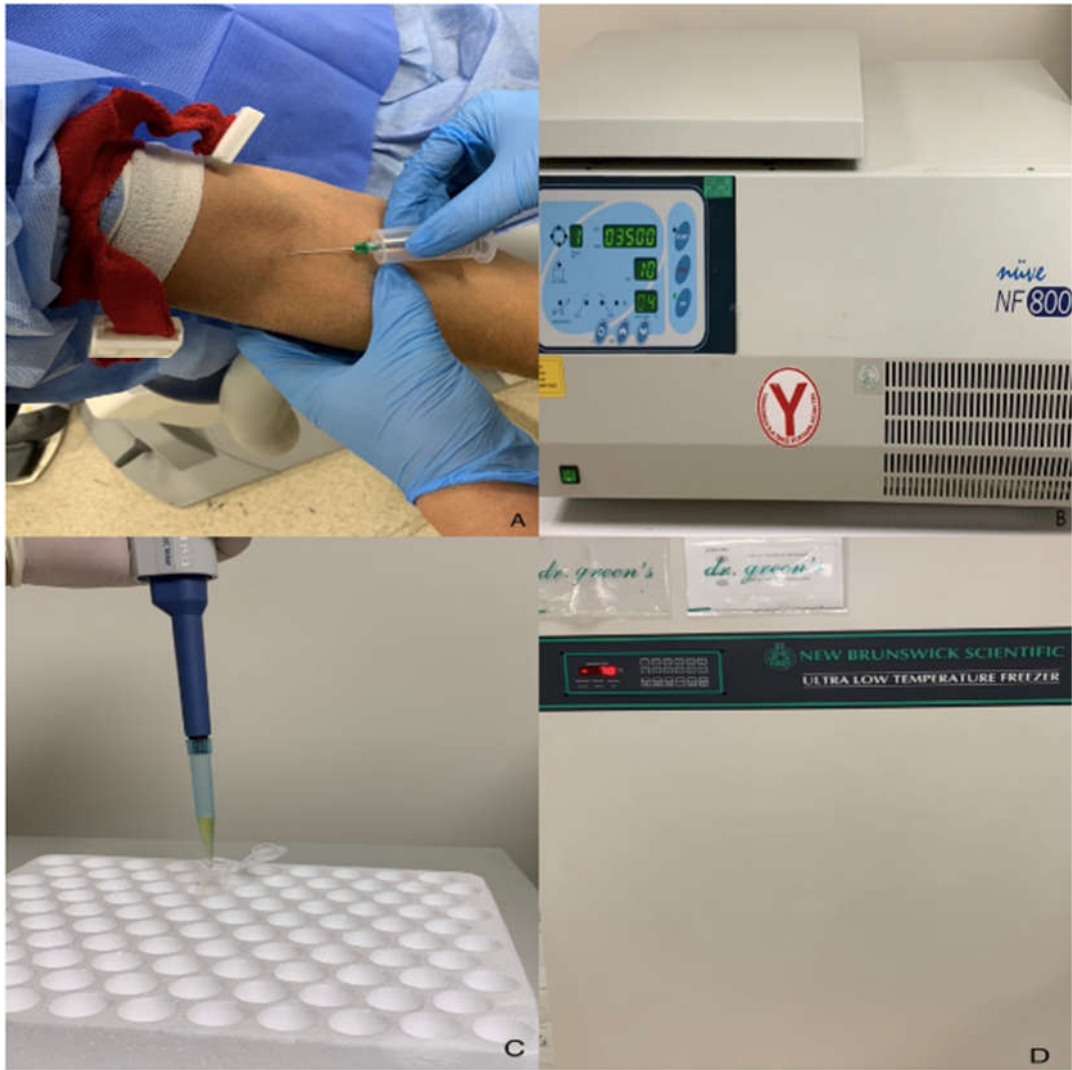
Tüm dişlerin disto-bukkal, mid-bukkal, mesio-bukkal, disto-palatinal/lingual, mid-palatinal/lingual, mesio-palatinal/lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 6 yüzeyinde ölçüm yapılmıştır. Sond dişin uzun aksına paralel cep içine yerleştirildi ve sondun kendi ağırlığı (25 gr) kadar kuvvet uygulanarak mine–sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçüldü. Dişlerin 6 yüzeyinden alınan KAS değerlerinin hepsi toplanıp, bulunan değer diş sayısının 6 ile çarpımına bölünerek ortalama değer elde edildi.¹⁶⁷

3.3.5. Radyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan bireylerden klinik muayene ile birlikte doğru teşhis koyabilmek amacıyla ortopantomograf ve periapikal radyograflar alınmıştır. Radyografların değerlendirilmesi sonucu kemik kaybı varlığı ve miktarı saptanmıştır.

3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin antekubital bölgesinden 8ml kan alındı. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı jelli vakumlu tüplere (BD Vacutainer® SST™ II Advance, Chicago, USA) aktarıldı. Santrifüj cihazına dikkatlice yerleştirilen tüpler 3500 rpm’de 10 dakika ve +4°C’de santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum dikkatli bir şekilde eppendorflara alındı ve çalışılacak güne kadar -80°C’de muhafaza edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Serum örneklerinin toplanması A: Hastadan kan alınması B: Santrifüj işleminin uygulanması C: Elde edilen serum örneklerinin eppendorfa aktarılması D: Örneklerin bekletildiği -80°C dolabı

3.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışmada numuneler kademeli olarak -80°C, -20°C ve +4°C' ye çözündürüldü ve oda sıcaklığında çalışma tamamlandı.

3.5.1. Total Oksidatif Seviye Ölçümü

TOS ölçümü ticari olarak sağlanan toplam oksidan durum test kiti (Rel Assay Diagnostics, Ürün Kodu:MH16068O) ile yapıldı. Örnekte bulunan oksidanlar, ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyona yükseltger. Ferrik iyon asidik ortamda kromojenle renkli bir kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak belirlenebilir ve örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarıyla bağlantılıdır. (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. TOS numune mikrotiter plakası

3.5.2. Total Antioksidan Seviye Ölçümü

TAS ölçümü ticari olarak sağlanan toplam antioksidan durum test kiti (Rel Assay Diagnostics, Ürün Kodu: MH16059A) ile yapıldı. Ölçüm, örnekteki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli 2,2'- azino bis (3-etil benztiazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemesi prensibine dayanır. 660 nm'deki absorbans değişimi örnekteki total antioksidan düzeyi ile bağlantılıdır. Kit, stabil bir antioksidan standart olarak bir E vitamini analogu olan ve klasik olarak "trolox equivalent" diye adlandırılan bir çözelti bulundurur. (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. TAS numune mikrotiter plakası

3.5.3. Selenyum Seviyesinin Ölçümü

A. Eser Element Düzeyi Ölçümü Öncesi Numune Ön İşlemi

Serum numunelerine ait selenyum element düzeyi ölçümü eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) (7700 series ICP-MS, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) cihazında gerçekleştirildi.

- 1- Serum numunelerinden 100 µl alınarak 15 ml'lik plastik şişelere yerleştirildi.
- 2- Organik maddelerin yakılması için, numunelerin her birine 500 µl konsantre HNO_3 / H_2O_2 (4:1) karışımı eklendi.
- 3- Tüpler özel bir mikrodalgada (MILESTONE Ethos Easy Advanced Microwave Digestion System) 100 °C'de 1 saat 45 dakika yanmaya tabi tutuldu.
- 4- Örnekler daha sonra oda sıcaklığında soğutuldu. Yakma sırasında 100 µl numune buharlaştırıldığı göz önüne alınarak 9,5 ml ultra saf su eklendi ve son hacim 10 ml'ye tamamlandı.
- 5- Cihazın sonuçları ppb ($\mu\text{g} / \text{L}$) olarak sunuldu.

B. Eser Element Ölçümü İçin Standart Çözeltilerin Hazırlanması

- 1- Cihazda kullanılmak üzere farklı konsantrasyonlarda 6 adet standart karışım hazırlandı. Bunlar sırasıyla 0.625 ppb, 1.25 ppb, 2.5 ppb, 5 ppb, 10 ppb ve 20 ppb karışımlarıdır. Standartların ölçülmesinde blank olarak %2'lik nitrik asit (HNO_3) ve %0,11'lik hidroklorik asit (HCl) karışımı kullanıldı.
- 2- Mix çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan asit çözeltisinin hazırlanması için supra pure nitrik asit ve hidroklorik asit kullanıldı.
- 3- Standartların hazırlanmasında nitrik asidin (HNO_3) ve hidroklorik asidin (HCl) karışım içindeki yüzdeleri sırası ile %2 ve %0,1 olarak düzenlendi.
- 4- Bu amaçla, 2 litrelik balon jojenin belirli bir kısmına kadar distile su konularak, üzerine 43.64 ml nitrik asit ve 2.27 ml hidroklorik asit eklendi. Balon jojenin dar boynundaki çizgiye kadar distile su eklenerek 2 litreye tamamlanıp iyice karıştırıldı.
- 5- Standardın hazırlanmasında karışıma ek olarak ticari olarak alınan mix karışımdan (Lot: 12-113YPY2, 10 $\mu\text{g/ml}$, %5 HNO_3) kullanıldı.
- 6- İlk standart karışımı hazırlanırken (20 ppb) 49.9 ml asit karışımı falkon tüp içerisine koyulup üzerine 100 μl mix eklenerek karıştırıldı. İkinci standart hazırlanırken, ilk falkon tüpteki karışımdan 25 ml alınıp ikinci falkon tüpe aktarıldı. Mix'in dilüe konsantrasyonu 1/2'sine (10 ppb) ayarlanacak şekilde, üzerine daha önceden hazırlanan asit karışımı çözeltisinden 25 ml eklenerek karıştırıldı. Aynı şekilde diğer standartların (5 ppb, 2.5 ppb, 1.25 ppb ve 0.625 ppb) hazırlanması da tamamlandı. Blank standart karışımı için sadece asit karışımı çözeltisi kullanıldı (HNO_3 ; %2) ve (HCl; %0,1).

C. Eser Element Düzeyi Ölçümü

Serum numunelerine ait selenyum element düzeyi ölçümü ICP-MS (7700 series ICP-MS, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) cihazında gerçekleştirildi.

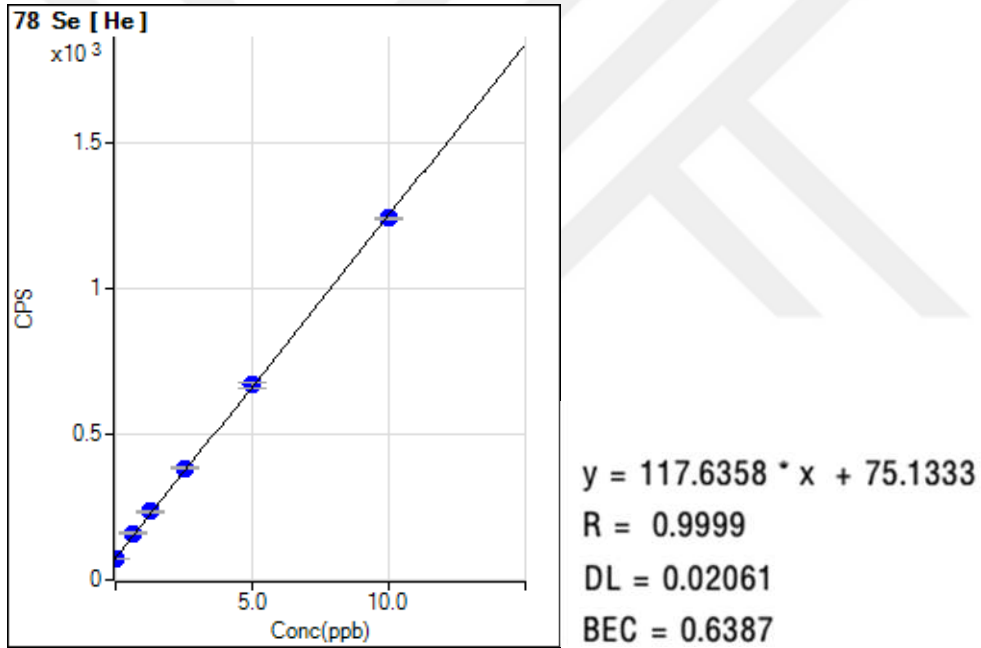
1. Çözeltilerin hazır hale getirilmesinden sonra tüpler cihazın ilgili bölümlerine konularak cihaz hazır hale getirildi.
2. Cihazın hazırlanmasından sonra, yakma işlemi önceden tamamlanmış serum örnekleri olan tüpler de cihaza yerleştirilip cihaz çalıştırıldı.
3. Cihazın monitöründe işlem görececek numune sayısı belirtilip numuneler kodlandı.
4. Cihaz otomatik olarak ölçümü yaptıktan sonra çıkan sonuçlar seyreltme faktörü olarak 100 ile çarpılarak serum numunelerine ait selenyum konsantrasyonu $\mu\text{g/L(ppb)}$ cinsinden sunuldu. (Şekil 3.4.,3.5.,3.6.)



Şekil 3.4. Numune yakılmasında kullanılan mikrodalga



Şekil 3.5. Selenyum düzeyinin ölçüldüğü ICP-MS cihazı



Şekil 3.6. Selenyumun standart çözeltilerine ait eğri grafiği ve R^2 değeri

3.6. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda Independent Samples-t testi normal dağılım şartı sağlanıyorsa, Mann-Whitney u testi ise normal dağılım şartı sağlanmıyorsa

kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda Pearson Ki-kare testi beklenen değer (>5) ise, ki-kare yates testi beklenen değer (3-5) arasında ise ve Fisher's Exact testi beklenen değer (<3) ise kullanıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. ANCOVA çoklu karşılaştırmalarda bağımlı değişken üzerine kofaktörlerin etkilerini incelemek için kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda 57 kadın 65 erkek olmak üzere toplam 122 birey yer almış olup; periodontitis grubu bireylerin 28'i kadın, 33'ü erkek, sağlıklı gruptaki bireylerin ise 29'u kadın, 32'si erkekti. Cinsiyet dağılımı açısından periodontitis ve sağlıklı grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.856$). Çalışmamızdaki bireylerin yaş ortalaması 33,57 idi. Periodontitis ve sağlıklı bireylerin yaş ortalaması ise sırasıyla, $36,20 \pm 6,84$ (minimum-maksimum: 22-49) ve $30,95 \pm 4,53$ (minimum-maksimum: 26-49) idi. Periodontitis grubu ile sağlıklı gruptaki bireylerin yaş ortalaması kıyaslandığında periodontitis grubundaki bireylerin yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Tanımlayıcı istatistiksel tablo Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastalarımızın demografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı İstatistiksel Tablo

								Skewness		Kurtosis	
	Grup	Mean	SD	Median	IQR	Minimum	Maximum	Skewness	SE	Kurtosis	SE
Ortalama Plak İndeksi	1	2.201	0.463	2.228	0.721	12.820	3.000	-0.1850	0.306	-1.043	0.604
	2	0.980	0.303	0.932	0.542	0.5710	1.623	0.4292	0.306	-0.990	0.604
Ortalama Gingival İndeks	1	1.813	0.385	1.856	0.438	10.384	2.895	0.3276	0.306	0.272	0.604
	2	0.908	0.264	0.874	0.274	0.1904	1.526	0.1359	0.306	0.199	0.604
Ortalama Sondalamada Cep Derinliği	1	3.769	0.721	3.744	1.021	23.194	5.365	0.0484	0.306	-0.667	0.604
	2	1.804	0.367	1.792	0.551	10.595	2.468	-0.2485	0.306	-0.495	0.604
Ortalama Klinik Ataçman Seviyesi	1	4.372	1.188	4.143	1.587	19.730	8.876	10.164	0.306	2.286	0.604
	2	0.637	0.206	0.655	0.309	0.2080	0.989	-0.3150	0.306	-0.753	0.604
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	1	11.741	1.918	11.805	2.927	80.606	15.231	-0.1927	0.306	-0.947	0.604
	2	4.716	1.118	4.970	1.330	15.800	6.730	-0.8043	0.306	0.285	0.604
TAS (mmol/L)	1	0.668	0.341	0.685	0.645	0.0968	1.290	0.0568	0.306	-1.412	0.604
	2	1.569	0.219	1.580	0.330	11.300	2.090	0.2199	0.306	-0.515	0.604
SELENYUM ($\mu\text{g/L}$)	1	127.065	21.210	125.070	26.410	861.400	190.920	0.5766	0.306	0.786	0.604
	2	198.470	35.263	198.860	50.500	1.211.000	268.230	0.0552	0.306	-0.715	0.604

Tablo 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri

	P (n=61)	S (n=61)	Test İstatistiği	p
Yaş				
Ort±ss	36,20±6,84	30,95±4,53	Z=-5,060	<0,001*
Med(min.-maks.)	36 (22-49)	30 (26-49)		
Cinsiyet				
Kadın	28	29	X ² =0,033	0.856
Erkek	33	32		

Z: Mann Whitney U testi, X²: Ki-kare testi, *p<0,05

4.2. Klinik Bulgular

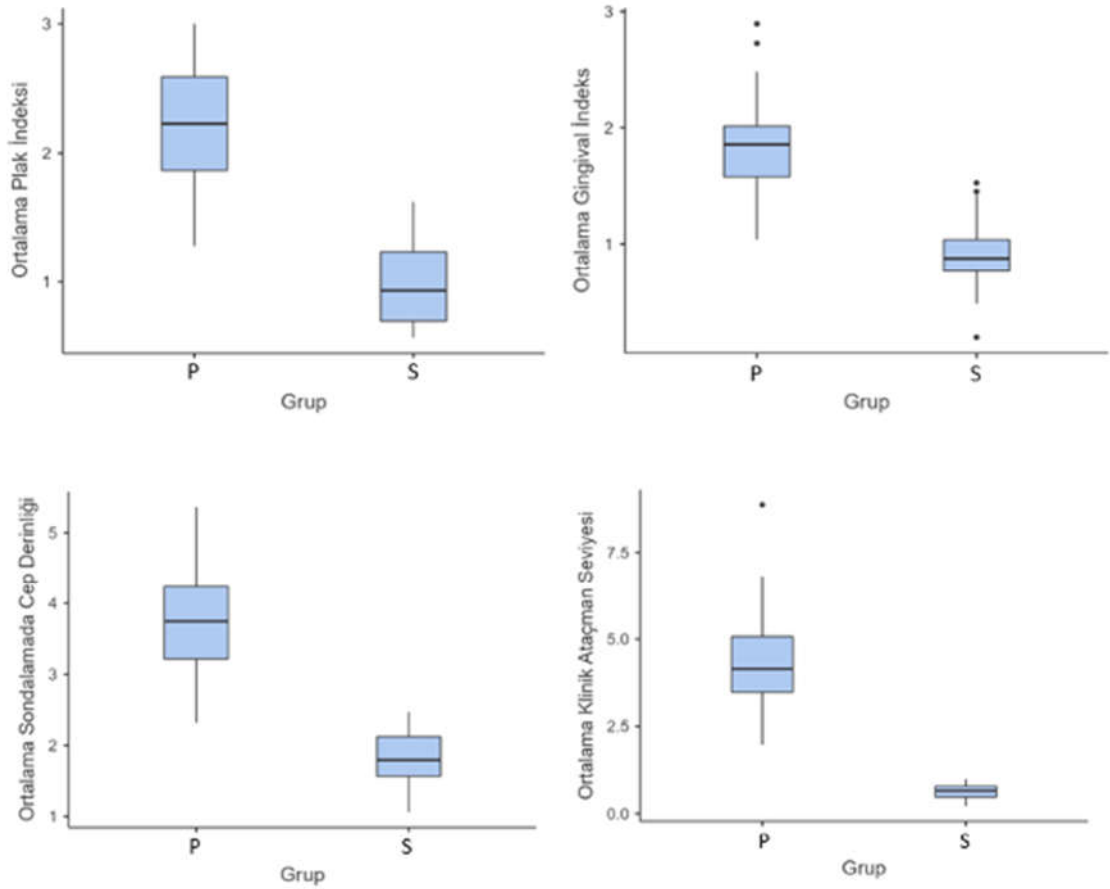
Periodontitis grubunda plak indeksi (Pİ) ortalama değeri 2,20±0,46 olarak ölçülürken sağlıklı grupta 0,98±0,30 olarak ölçülmüştür. Gingival indeks (Gİ) ortalama değeri periodontitis grubunda 1,81±0,39 olarak, sağlıklı grupta 0,91±0,26 olarak ölçülmüştür. Sondalamada cep derinliği (SCD) periodontitis grubunda 3,77±0,72 mm olarak, sağlıklı grupta 1,80±0,37 mm olarak ölçülmüştür. Klinik ataçman seviyesi (KAS) değerleri periodontitis grubunda 4,37±1,19 mm olarak, sağlıklı grupta 0,64±0,21 mm olarak ölçülmüştür.

Klinik parametrelerin tümü (Pİ, Gİ, SCD, KAS) periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Pİ, Gİ, SCD ve KAS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.3’de verilmiştir. (Şekil 4.1)

Tablo 4.3. Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

	P (n=61)	S (n=61)	Test İstatistiği	p
Pİ				
Ort±ss	2,20±0,46	0,98±0,30	Z=-9,286	<0,001*
Med(min-maks)	2,23(1,28-3,00)	0,93(0,57-1,62)		
Gİ				
Ort±ss	1,81±0,39	0,91±0,26	t=15,128	<0,001*
Med(min-maks)	1,86(1,04-2,90)	0,87(0,19-1,53)		
SCD(mm)				
Ort±ss	3,77±0,72	1,80±0,37	t=18,958	<0,001*
Med(min-maks)	3,74(2,32-5,37)	1,79(1,06-2,47)		
KAS(mm)				
Ort±ss	4,37±1,19	0,64±0,21	t=24,197	<0,001*
Med(min-maks)	4,14(1,97-8,88)	0,65(0,21-0,99)		

Z: Mann Whitney U testi, t: Independent samples t testi, *p<0,05

**Şekil 4.1.** Klinik parametrelerin kutu grafikleri

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Periodontitis grubunda total oksidan seviye (TOS) $11,74 \pm 1,92$ $\mu\text{mol/L}$ olarak, sağlıklı grupta ise $4,72 \pm 1,12$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Total antioksidan seviye (TAS) periodontitis grubunda $0,67 \pm 0,34$ mmol/L olarak, sağlıklı grupta ise $1,57 \pm 0,22$ mmol/L olarak ölçülmüştür. Selenyum seviyesi periodontitisli grupta $127,07 \pm 21,21$ $\mu\text{g/L}$ olarak, sağlıklı grupta ise $198,47 \pm 35,26$ $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür.

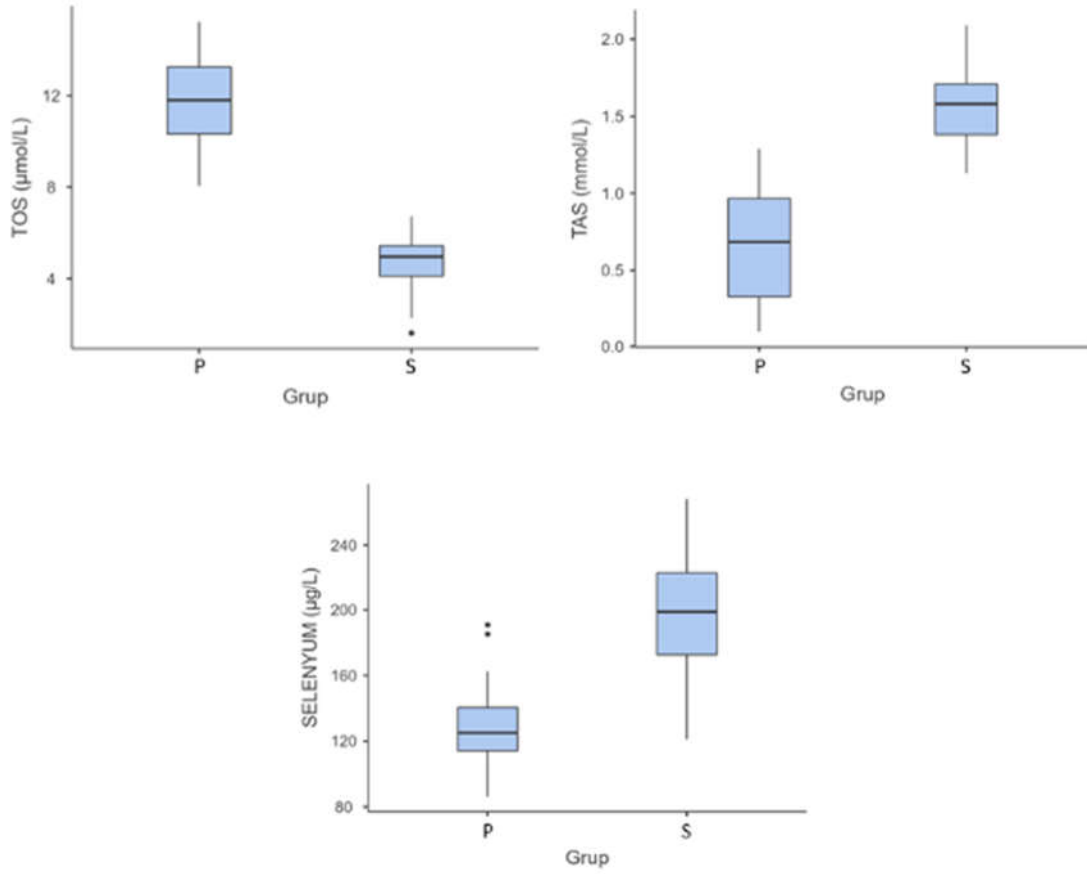
Çalışma grupları TOS açısından karşılaştırıldığında periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre TOS değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). TAS ve selenyum açısından çalışma grupları karşılaştırıldığında sağlıklı grupta periodontitis grubuna göre TAS ve selenyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

TOS, TAS ve selenyum değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir. (Şekil 4.2.)

Tablo 4.4. TOS, TAS ve Selenyum Değerlerinin Karşılaştırılması

	P (n=61)	S (n=61)	Test İstatistiği	p
TOS ($\mu\text{mol/L}$)				
Ort $\pm$ ss	$11,74 \pm 1,92$	$4,72 \pm 1,12$	$Z = -9,528$	$< 0,001^*$
Med (min-maks)	11,80 (8,06-15,23)	4,97 (1,58-6,73)		
TAS (mmol/L)				
Ort $\pm$ ss	$0,67 \pm 0,34$	$1,57 \pm 0,22$	$Z = -9,462$	$< 0,001^*$
Med(min-maks)	0,69(0,10-1,29)	1,58(1,13-2,09)		
Selenyum ($\mu\text{g/L}$)				
Ort $\pm$ ss	$127,07 \pm 21,21$	$198,47 \pm 35,26$	$t = -13,552$	$< 0,001^*$
Med (min-maks)	125,07(86,14-190,92)	198,86(121,10-268,23)		

Z: Mann Whitney U testi, t: Independent samples t testi, $*p < 0,05$



Şekil 4.2. TOS, TAS ve selenyum değerlerinin kutu grafikleri

4.4. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

Klinik parametrelerin kendi aralarındaki ilişkiye bakıldığında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0,001$). Pİ'nin Gİ ile arasında çok güçlü ($r = 0,878$), SCD ile arasında güçlü ($r = 0,766$) ve KAS ile arasında güçlü ($r = 0,773$) bir ilişki gözlemlendi. Gİ'nin SCD ile arasında güçlü ($r = 0,781$), KAS ile arasında güçlü ($r = 0,771$) bir ilişki gözlemlendi. SCD ile KAS arasında çok güçlü ($r = 0,855$) bir ilişki gözlemlendi.

Biyokimyasal parametrelerin kendi aralarındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0,001$). TOS ile TAS arasında negatif yönlü güçlü ($r = -0,763$), selenyum ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r = -0,604$) bir ilişki olduğu görüldü. TAS ile selenyum arasında pozitif yönlü orta derecede ($r = 0,625$) bir ilişki olduğu görüldü.

Klinik parametrelerin (Pİ, Gİ, SCD, KAS) biyokimyasal parametreler (TOS, TAS, selenyum) ile arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$).

TOS'un Pİ ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,764$), Gİ ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,776$), SCD ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,710$), KAS ile arasında pozitif yönlü güçlü ($r=0,762$) ilişki gözlemlendi.

TAS'ın Pİ ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,766$), Gİ ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,743$), SCD ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,758$), KAS ile arasında negatif yönlü güçlü ($r=-0,757$) ilişki gözlemlendi.

Selenyumun Pİ ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,649$), Gİ ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,552$), SCD ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,641$), KAS ile arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,630$) ilişki gözlemlendi.

Yaşın klinik parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS) ve TOS ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede anlamlı (Sırasıyla; $r=0,362$, $r=0,358$, $r=0,357$, $r=0,451$, $r=0,405$) ($p<0,001$), TAS ve selenyum ile arasında negatif yönlü zayıf derecede anlamlı istatistiksel ilişki gözlemlendi. (Sırasıyla; $r=-0,416$, $r=-0,319$) ($p<0,001$).

Parametrelerin arasındaki korelasyonlar Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

		Yaş	Pİ	Gİ	SCD	KAS	TOS ($\mu\text{mol/L}$)	TAS (mmol/L)	SELENYUM ($\mu\text{g/L}$)
Yaş	r	—							
	p-value	—							
	N	—							
Pİ	r	0.362	—						
	p-value	< .001	—						
	N	122	—						
Gİ	r	0.358	0.878	—					
	p-value	< .001	< .001	—					
	N	122	122	—					
SCD	r	0.357	0.766	0.781	—				
	p-value	< .001	< .001	< .001	—				
	N	122	122	122	—				
KAS	r	0.451	0.773	0.771	0.855	—			
	p-value	< .001	< .001	< .001	< .001	—			
	N	122	122	122	122	—			
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	r	0.405	0.764	0.776	0.710	0.762	—		
	p-value	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—		
	N	122	122	122	122	122	—		
TAS (mmol/L)	r	-0.416	-0.766	-0.743	-0.758	-0.757	-0.763	—	
	p-value	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—	
	N	122	122	122	122	122	122	—	
SELENYUM ($\mu\text{g/L}$)	r	-0.319	-0.649	-0.552	-0.641	-0.630	-0.604	0.625	—
	p-value	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	—
	N	122	122	122	122	122	122	122	—

r: Spearman korelasyonu

ANCOVA

Gruplar arasında yaş anlamlı çıktığı için ANCOVA testi yapıldı. Amaç yaşın etkisini ortadan kaldırarak değişkenlerin gruplarda anlamlı olduğunu göstermektir.

Tablonun sonucuna bakıldığında gruplardaki Pİ, Gİ, SCD, KAS, TOS, TAS ve selenyum değişkenleri yaş ancova olduğu durumda bile anlamlı bulunmuştur. Bu da gruplardaki Pİ, Gİ, SCD, KAS, TOS, TAS ve selenyum değişkenlerinin yaştan bağımsız bir şekilde anlamlı olduğunu göstermektedir. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. ANCOVA Sonuç Tablosu

		Pİ		Gİ		SCD		KAS	
		F	p	F	p	F	p	F	p
ANCOVA RESULT	Intercept	6,095	0,204	8,613	0,159	8,858	0,174	1,058	0,476
	Yaş	0,000	0,996	0,202	0,654	1,332	0,251	1,635	0,203
	Grup	243,416	< .001	193,385	< .001	315,177	< .001	464,240	< .001

p<0,005

		TOS (μmol/L)		TAS (mmol/L)		SELENYUM (μg/L)	
		F	p	F	p	F	p
ANCOVA RESULT	Intercept	5,156	0,243	6,647	0,194	14,898	0,106
	Yaş	0,002	0,962	0,348	0,557	0,420	0,518
	Grup	500,535	< .001	240,153	< .001	158,020	< .001

p<0,005

5. TARTIŞMA

Periodontitis dünya genelindeki nüfusun yaklaşık %11'ni etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır.² Güncel çalışmalar bu hastalığın bakteriyel enfeksiyon tarafından başlatıldığını ancak doku yıkımından esas sorumlu olan mekanizmanın konak cevabı olduğunu göstermektedir.⁵ Periodontitis enflamatuvar reaksiyonlar ile başlayarak bunların sonucunda cep oluşumu, diş eti çekilmesi, alveolar kemik kaybı ve diş kaybına varan bir süreci kapsayan ve aynı zamanda ROT ve proteolitik enzimlerin salınımını içeren enflamatuvar bir hastalıktır.^{22, 168} Periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi çeşitli sistemik rahatsızlıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁹

ROT birçok enflamatuvar hastalığın ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu için son yıllarda giderek dikkat çekmektedir. ROT esas olarak enflamasyon başladığında nötrofil ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin fagositoz metabolizması esnasında oluşur.¹⁷⁰ Antioksidanlar ise serbest radikallerin zararlı etkilerinden hücreleri koruyan ve radikalleri etkisiz hale getiren moleküllerdir.¹⁷¹ Kronik hastalıklar sonucu düşük antioksidan seviyeleri oluşabilir. Oksidasyon ürünleri enflamasyon sonucu oluşmaktadır ve doku yaralanmasında rol oynamaktadır. Antioksidanların bu oksidasyon ürünlerinin neden olduğu doku hasarını engellemede önemli rolü vardır.¹⁷²

Selenyum hem insan faaliyetleri yoluyla hemde doğal kaynaklardan elde edilen bir elementtir.¹⁷³ Selenyum güçlü antioksidan, antienflamatuvar ve antiviral özelliklerinden ötürü insan sağlığı için oldukça önemlidir.¹⁷⁴ Yapılan bir çalışmada selenyum nanopartiküllerinin dental implant yüzeylerinde kullanılarak selenyumun ROT kaynaklı oksidatif stresin önlenmesindeki ve enflamatuvar cevabın düzenlenerek kronik periodontal enflamasyondan koruyucu etkisi gösterilmiştir.¹⁷⁵ Selenyum seviyesinin düşük olması çeşitli hastalıklar için yüksek risk ile ilişkilidir.¹⁷⁶

Selenyum içeren enzimlere selenoproteinler denilmektedir.¹⁷⁷ Selenoproteinlerin birçoğu oksidan savunma enzimleri olarak görev almaktadır. Bu yüzden diyetle alınan selenyum fizyolojik fonksiyonun sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir ve antioksidan olarak gösterilmektedir.¹⁷⁸ Selenyum ve selenoproteinlerin hücrelerin canlılığını sürdürmesinde ve oksidatif stres tepkisindeki önemli rolü bilinmektedir. Bu yüzden selenoproteinlerin yapısındaki, sayısındaki ve aktivitesindeki değişiklikler kronik hastalıkların gelişimini etkilemektedir.¹⁷⁷

Periodontal hastalıkların etiyolojisi multifaktöriyel olduğu için diş destek dokularının yıkımının mekanizması tam olarak açığa kavuşturulamamıştır; ancak yapılan çalışmalar ışığında periodontal hastalıkta sayıları artan ROT ve ROT ile mücadele eden antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması ve bunun sonucunda oluşan oksidatif stresin bu mekanizmada rol oynadığı belirtilmiştir.^{15, 179} Oksidatif stresin 100'den fazla hastalıkta olduğu gibi periodontitisin etiyolojisinde de önemli rolü olduğu bulunmuştur.⁶ Periodontitis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda antioksidan seviyenin düşük olması sonucu immün sistemde olumsuz değişiklikler gözükür ve aynı zamanda kronik enflamatuvar hastalık durumları sonucu antioksidan seviyede azalma gözlenmektedir.^{180, 181} ROT enflamasyon durumunda üretilmektedir. ROT'un lökositlerin membranlarına yaptığı hasar sonucu immün sistem fonksiyonunda azalma yaşanır.¹⁷² Yapılan çalışmalar göstermiştir ki enflamasyon sonucunda üretilen ROT konak antioksidan miktarında azalmaya yol açmaktadır.¹⁸² Antioksidanlar ROT sonucu oluşan doku hasarının engellenmesinde rol oynadığı için antioksidan konsantrasyonunda yaşanan azalma periodontitis gibi immün sistemle ilişkili kronik enflamatuvar hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Selenyum oksidatif hasarın önlenmesinde önemli görevleri olan antioksidan enzimlerin yapısında bulunduğu için selenyum eksikliğinin çeşitli enflamatuvar hastalıklar için bir risk faktörü olduğu

düşünülmektedir.^{139, 176} Çalışmamızda periodontitisin oksidatif stresle ve selenyumla olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda sigaranın periodonsiyum ve ROT üzerindeki önemli etkileri kanıtlanmıştır.^{183, 184} Yine yapılan başka bir çalışmada sigara içmenin selenyum konsantrasyonuna etkisi gösterilmiştir.¹⁷⁶ Bu etkilerden dolayı sigara içen bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Sigara kullanım durumu bireylerin sözlü beyanı esas alınarak veya serum nikotin seviyesi (biyokimyasal analiz) ölçülerek belirlenir. Biyokimyasal analiz yöntemleri ve sözlü beyan esas alma yönteminin güvenilirliğinin benzer olduğu gösterilmiştir.^{185, 186} Pratik ve güvenilir olmasından dolayı çalışmamızda sözlü beyan alma yöntemi kullanılmıştır.

Dokularda ve kan, tükürük, diş eti oluşu sıvısı gibi vücut sıvılarında biyobelirteçler incelenebilmektedir.^{187, 188} Biyobelirteçler hastalık ve sağlık durumunda var olan değişimleri gösteren ve patolojik bir durumun teşhisinde kullanılabilen biyolojik göstergelerdir. Periodontolojide biyobelirteçler hastalığın başlangıcının, aktivitesinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde etkisiz kalabilirler; ancak geleneksel tanı ölçütleri (periodontal cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, plak indeksi, sondalamada kanama ve alveolar kemik kaybının değerlendirilmesi gibi) hastalığın incelenmesinde yeterli bilgiyi sağlamaktadır.^{187, 189} Çalışmamızda da kullandığımız Pİ, Gİ, SCD, KAS gibi tanı ölçütleri periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ve bulduğumuz bu sonuçların yapılan diğer birçok çalışmayla uyum içinde olduğu gözlenmiştir.^{190, 191}

TOS serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarını ve oksidatif aktivitenin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. TOS ölçümü farklı oksidatif türleri tek tek ölçmek yerine toplu ölçümü sağlayan, pratik ve üstün bir metottur.^{161, 192} TAS ise antioksidanların kapasitelerinin toplamının belirlenmesini sağlayan bir parametredir.

Antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesi yerine toplu ölçümünü sağlayan ve bu özelliği sayesinde daha üstün ve pratik bir metottur.^{13, 162, 163} Bu avantajlardan dolayı çalışmamızda oksidatif seviyenin belirlenmesinde serumdaki TOS ve total antioksidan seviyenin ölçümü için serumdaki TAS parametresini inceledik.

İncelenen literatürlere göre TOS ve TAS seviyelerinin periodontal tedavi görmüş bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında uyum gösterdiği bulunmuştur.¹⁹³ Bu bilgiden yola çıkarak kontrol grubu olarak, periodontal tedavi sonrası periodontal sağlık durumu oluşan hastalar yerine periodontal açıdan sağlıklı bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Ölçülen klinik ve biyokimyasal parametreler tedavi görmemiş periodontitisli bireylerin parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

Yapılan birçok çalışmaya göre serum, DOS ve tükürükteki biyokimyasal belirteçlerin korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca serum ve TAS, TOS değerleri arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{85, 163, 194, 195} Bu sebeple çalışmamızda daha hızlı ve hasta için daha az yorucu olmasından dolayı biyokimyasal değerlendirmeleri serumda gerçekleştirdik.

Çalışmamızda serum TOS ve TAS seviyeleri, Erel^{18, 19} tarafından geliştirilen ve birçok çalışmada da başarılı sonuçlar gösteren, yeni bir otomatik ölçüm yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.^{164, 196, 197}

Eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS), selenyum tayini için çok yaygın olarak kullanılan ve tespit limitleri çok düşük olan bir tekniktir. ICP-MS toplam element tayininde kullanılabildiği gibi Se için izotop analizinde de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, ICP-MS yönteminin, düşük konsantrasyonlu birçok eser elementin analizinde mükemmel, hızlı, kesin ve ucuz olduğu için araştırma ve rutin tespitinde kullanıldığını göstermektedir.^{173, 198} Bu yüzden çalışmamızda serum selenyum seviyesinin ölçümü için ICP-MS kullanılmıştır.

Baltacıoğlu ve ark.¹⁶⁴, kronik ve agresif periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireyler arasında yaptığı çalışmada serum ve tükürükteki TAS, TOS ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerlerine bakmıştır. TOS ve OSİ parametresi periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre önemli derece yüksek, TAS parametresi ise periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Çalışmada TAS ve TOS parametrelerinin periodontal durumla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAS) ile TAS arasında negatif ve TOS parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde periodontitisli hasta grubunda TOS değeri sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek çıkarken TAS değeri anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. Klinik parametreler ile TAS arasında negatif TOS ile arasında pozitif korelasyon olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize TOS ve TAS'ın periodontitis patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir.

Senouci ve ark.²³, periodontitis evre III hastalar ve sağlıklı bireyler arasında yaptığı çalışmada Gİ, SCD, KAS ve tükürükteki TAS değerlerine bakmıştır. Periodontitisli hastaların Gİ, SCD, KAS parametrelerinin değerleri sağlıklı gruptaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek çıkarken tükürük TAS değeri ise periodontitisli bireylerde sağlıklı gruptaki bireylere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da yapılan bu çalışmaya uyumlu şekilde periodontitis evre III ve IV hasta gruplarında klinik parametrelerin (Pİ, Gİ, SCD, KAS) değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ve serum TAS değeri de anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Toczewska ve ark.¹⁹⁷, evre III ve evre IV periodontitisli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada DOS ve tükürükteki TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakmıştır. TOS ve OSİ parametresi periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre önemli derece yüksek, TAS

parametresi ise periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur. İncelenen bu parametrelerin periodontal dokuların enflamatuvar süreçleri hakkında önemli bilgiler verdiğini kabul etmiştir. Çalışmamızda da evre III ve evre IV periodontitisli bireylere bakılmış olup yapılan çalışmayla uyumlu şekilde sonuçlar gözlenmiştir. Hastaların serum TOS düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde yüksek ve serum TAS seviyesinin sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde düşük çıktığı saptanmıştır.

Zhang ve ark.¹⁹⁹, periodontitisli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada tükürükte periodontopatojen bakteriler, TAS, TOS ve periodontitisin şiddeti arasında ilişkiye bakmıştır. Periodontitis hasta grubunda bakteri yükünün arttığı ve periodontal hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur; ancak bakteri yükü ile TAS ve TOS arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde periodontitis ile TAS arasında korelasyon olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine TOS için gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu sonucun çalışma metodolojisi farkından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bakteri yükü ile TAS ve TOS arasında korelasyon bulunmamasının nedeni ise konak immün cevabının işleyişinin kompleks olması ile açıklanabilir.

Almerich-Silla ve ark.²⁰⁰, periodontal hastalıkta tükürükte oksidatif stres parametrelerini ve bakterilerle ilişkisini inceledikleri çalışmaya 3 grup hasta (sağlıklı, gingivitisli, periodontitisli) dahil etmiştir. Oksidatif stres parametrelerinin periodontitis grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu bulunurken çalışmamızdan farklı olarak TAS seviyesinin periodontitisli grupta, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise TAS seviyesi sağlıklı grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka benzer çalışmada ise periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı gruplar arasında tükürükteki TAS seviyelerinde belirgin bir farklılık

gösterilmemiştir.¹⁵ Farklılığın çalışma için seçilen metodolojik yöntemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Triapthi ve ark.²⁰¹, kronik ve agresif periodontitis hastalarının lipid peroksidasyon düzeylerini ve TAS seviyelerini incelediği bir çalışmada tükürük ve serumdaki TOS seviyesini kronik periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulurken TAS seviyesini ise sağlıklı grupta kronik periodontitisli gruba göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Ayrıca klinik parametrelerin (Pİ, Gİ, SCD, KAS) değerleri ölçüldüğünde kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz verilerle uyum göstermektedir. Çalışmamızda periodontitisli hasta grubunun TOS seviyesi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkarken TAS seviyesi anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve yine çalışmamızda klinik parametrelerin değerlerinin periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derece yüksek çıktığı gözlenmiştir.

Becerik ve ark.²⁰², plazma ve DOS'daki oksidatif stres biyobelirteçlerini incelediği bir çalışmada kronik periodontitis, gingivitis ve sağlıklı olmak üzere 3 grup üzerinde çalışmıştır. Bu çalışmada klinik parametrelerden Pİ, SCD ve KAS'a bakılmıştır ve kronik periodontitis grubu hastalarda bu parametrelerin değerleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamızla uyumlu olup çalışmamızdaki klinik parametre (Pİ, Gİ, SCD, KAS) değerleri periodontitis grubunda sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. TAS ve TOS açısından hem plazma hem de DOS'da gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yaptığımız çalışmada ise gösterilen bu sonuçtan farklı olarak TAS ve TOS açısından gruplarımız arasında anlamlı fark görülmüştür. Yine çalışmamızdan farklı şekilde SCD ile TAS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Oysa çalışmamızda TAS ve SCD arasında negatif korelasyon

olduğu gösterilmiştir. Farklılığın çalışma için seçilen metodolojik yöntemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Akpınar ve ark.²⁰³, sigara içen ve içmeyen sağlıklı ve periodontitis grubu bireyler arasında yaptığı bir çalışmada hastaların periodontal tedavi öncesi ve sonrası serum ve DOS'daki TAS, TOS seviyeleri arasındaki ilişkiye bakmıştır. Çalışmaya göre serum TAS seviyesi sigara içmeyen sağlıklı bireylerde sigara içen sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Periodontitis grubu hastalarda hem sigara içen hem de sigara içmeyenlerde periodontal tedavi sonrası (6 hafta sonra) serum TOS seviyesi başlangıca göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Biz hastalarda TAS seviyesindeki bu farklılığın oluşmaması için sigara içen bireyleri çalışma grubumuza dahil etmedik.

Sezer ve ark.²⁰⁴, romatoid artritli hastalarda periodontitisin oksidatif stres üzerine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada sağlıklı, sistemik olarak sağlıklı ama kronik periodontitisli, romatoid artritli ve periodontal olarak sağlıklı, romatoid artritli ve periodontitisli hastalar olmak üzere 4 grubun serum TOS, TAS düzeylerini incelemiştir. Klinik parametre (Pİ, SCD, KAS) değerlerinin sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastalarında sağlıklı hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumlu olup bulduğumuz klinik parametre (Pİ, Gİ, SCD, KAS) değerleri periodontitis hasta gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Yapılan çalışmada ayrıca TAS ve TOS açısından sağlıklı ve sistemik olarak sağlıklı olan kronik periodontitis grupları arasında anlamlı fark bulunamazken TAS için sağlıklı bireyler ile romatoid artritli gruplar arasında ve sağlıklı periodontitis bireyler ile romatoid artritli gruplar arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu sebeple biz çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı bireyleri dahil ettik.

Thomas ve ark.²², periodontitis hastalarında yaptığı bir çalışmada serum glutatyon, katalaz ve selenyum seviyelerini değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan bireyleri

diyabeti olan periodontitisli, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli ve sağlıklı olarak 3 gruba ayırmıştır. Serum selenyum düzeyi diyabetli hasta grubunda sağlıklı periodontitisli ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur; ancak periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre serum selenyum düzeyi düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim yaptığımız çalışmada da serum selenyum düzeyi periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha düşük bulundu ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün fazla olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Diğer yapılan çalışmalarda da mevcut çalışmamıza benzer olarak periodontitis ve periodontal doku sağlığı ile selenyum arasında bir ilişki gösterilmiştir. Gorshkova ve ark.²⁰⁵, periodontitis hastalarında selenyum preparatlarının etkisini incelediği çalışmada, geleneksel tedavi uygulanan hasta grubuyla geleneksel tedaviye ek selenyum içeren ilaç takviyesi alan grubu kıyaslamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların Pİ, Gİ, kanama indeksi ve toplumda periodontal tedavi gereksinim indeksi (CPITN) ölçülmüştür. 2 grupta da tedavi sonrası periodontal doku iyileşmesi gözlense de selenyum içeren ilaç takviyesi alan gruptaki ölçülen değişiklikler daha anlamlı bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında selenyumun periodontitisin tedavi şemasına dahil edilmesi hastalığın klinik seyrinin iyileştirilmesinden dolayı önerilmiştir.

Nizam ve ark.²⁰⁶, alfa-tokoferolün ve selenyumun insan diş eti fibroblastları ve periodontal ligament fibroblastları ve yara iyileşmesi üzerindeki etkisini incelemek için bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada insan diş eti fibroblastları ve periodontal ligament fibroblast kültürleri izole edilmiştir. Gruplara ayrılan kültür örneklerinde tek başına alfa-tokoferol veya alfa-tokoferolle kombine selenyum kullanılmıştır. Tek başına alfa-tokoferol uygulaması sonucu fibroblastlardaki temel fibroblastik büyüme faktörü seviyesinde ve tip 1 kolajen seviyesinde artış sağlanarak kolajen üretimini artırma

yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Alfa-tokoferole selenyum eklenmesi sonucunda fibroblastlardaki temel fibroblastik büyüme faktörü salınımında ve periodontal ligamanet fibroblastlarından tip 1 kolajen üretiminde artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesinde de artış gösterilmiştir. Bu etkinin selenyumun alfa-tokoferol ile sinerjik etkisinden mi yoksa tek başına selenyumun kendi etkisinden mi olduğunu netleştirmek için selenyumun tek başına değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına benzer olarak yapılan başka bir çalışmada E vitamini ve selenyumun kombine kullanımının ROT ile indüklenen kolajen yıkımına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴

Özetle çalışmamızda TOS, TAS ve selenyum düzeylerinin periodontitisle ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır. Literatürlerdeki diğer çalışmalara paralel olarak mevcut çalışmamızda periodontitisin yıkım şiddetine bağlı olarak serum TOS seviyesinin arttığı, TAS seviyesinin ise azaldığı bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla selenyum seviyesi ile periodontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır ve mevcut çalışmamız periodontitis ile TOS, TAS ve selenyum arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Yapılan literatür taraması sonucu selenyumun periodontitisli bireylerdeki düzeyini araştıran tek bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışmada selenyum seviyesi periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş; ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Mevcut çalışmamız selenyum seviyesini periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulan literatürdeki ilk çalışmadır.

Elde ettiğimiz bulgular sonucunda periodontitis gibi kronik enflamatuar hastalıklarda oksidatif stresin ve antioksidanların enflamasyon sürecindeki rolünün daha iyi açıklanabilmesi için farklı vücut sıvılarında farklı parametrelere bakılan ve özellikle

de selenyumun dahil edilmesi gereken daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. İncelenen literatürlere ve yaptığımız çalışmaların bulgularına ek olarak ileride yapılacak çalışmalar ışığında antioksidan uygulamaların geleneksel periodontal tedaviye ek olarak periodontitisin tedavisinde başarıyı artıracakı düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Periodontitis hastalarında total oksidant/antioksidant durumunun ve selenyum seviyesinin serumda değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Klinik parametreler değerlendirildiğinde; plak indeksi (PI), gingival indeks (Gİ), sondalamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.
2. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; TOS, TAS ve selenyum seviyeleri açısından periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.
3. TOS seviyesi periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
4. TAS ve selenyum seviyesi periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
5. Gruplar arası korelasyon analizine göre TOS seviyesinin klinik parametrelerle pozitif yönlü ilişkisi olduğu saptanmıştır.
6. Gruplar arası korelasyon analizine göre TAS ve selenyum seviyesinin klinik parametrelerle negatif ilişkisi olduğu gözlenmiştir.
7. Gruplar arası korelasyon analizine göre TOS seviyesi ile TAS ve selenyum seviyeleri arasında negatif ilişki olduğu gözlenmiştir.
8. Bu sonuçlara göre TOS, TAS ve selenyumun periodontitisle ilişkili olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKÇA

1. Pihlstrom, B. L.; Michalowicz, B. S.; Johnson, N. W., Periodontal diseases. *The lancet* 2005, 366 (9499), 1809-1820.
2. Richards, D., Review finds that severe periodontitis affects 11% of the world population. *Evidence-based dentistry* 2014, 15 (3), 70-71.
3. Haffajee, A. D., Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology 2000* 1994, 5, 78-111.
4. Lamont, R. J.; Koo, H.; Hajishengallis, G., The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews microbiology* 2018, 16 (12), 745-759.
5. Bartold, P. M.; Van Dyke, T. E., Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000* 2013, 62 (1), 203-217.
6. Canakci, C.; Cicek, Y.; Canakci, V., Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow)* 2005, 70 (6), 619-628.
7. Chapple, I. L.; Matthews, J. B., The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000* 2007, 43 (1), 160-232.
8. Akalin, F., Baltacioğlu E, Alver A, Karabulut E: Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2007, 34 (7), 558-65.
9. Baltacioğlu, E.; Akalın, F. A.; Alver, A.; Değer, O.; Karabulut, E., Protein carbonyl levels in serum and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Archives of oral biology* 2008, 53 (8), 716-722.

10. Waddington, R. J.; Moseley, R.; Embery, G., Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral diseases* 2000, 6 (3), 138-151.
11. Halliwell, B., Free radicals and antioxidants—quo vadis? *Trends in pharmacological sciences* 2011, 32 (3), 125-130.
12. Roberts, C. K.; Sindhu, K. K., Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences* 2009, 84 (21-22), 705-712.
13. Baltacıoğlu, E.; Akalın, F. A.; Alver, A.; Balaban, F.; Ünsal, M.; Karabulut, E., Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2006, 33 (6), 385-392.
14. Bullon, P.; Newman, H. N.; Battino, M., Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontology 2000* 2014, 64 (1), 139-153.
15. Brock, G.; Butterworth, C.; Matthews, J.; Chapple, I., Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of clinical periodontology* 2004, 31 (7), 515-521.
16. Wei, D.; Zhang, X. L.; Wang, Y. Z.; Yang, C. X.; Chen, G., Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal* 2010, 55 (1), 70-78.
17. Canakci, V.; Yildirim, A.; Canakci, C. F.; Eltas, A.; Cicek, Y.; Canakci, H., Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *Journal of periodontology* 2007, 78 (8), 1602-1611.

18. Erel, O., A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry* 2004, 37 (2), 112-119.
19. Erel, O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry* 2005, 38 (12), 1103-1111.
20. Brenneisen, P.; Steinbrenner, H.; Sies, H., Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular aspects of medicine* 2005, 26 (4-5), 256-267.
21. Sadeghian, S.; Kojouri, G. A.; Mohebbi, A., Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite. *Biological trace element research* 2012, 146 (3), 302-308.
22. Thomas, B.; Ramesh, A.; Suresh, S.; Prasad, B. R., A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2. *Contemporary clinical dentistry* 2013, 4 (2), 176.
23. Senouci, S.; Ait Yahia, D.; Bouziane, D.; Mehadj, M.; Malaisse, W. J., The diagnostic role of salivary biomarkers of oxidative stress and inflammatory status and their relationship in periodontitis stage III and grade C. *Biologia* 2021, 76 (5), 1617-1625.
24. Kinane, D. F.; Stathopoulou, P. G.; Papapanou, P. N., Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers* 2017, 3 (1), 1-14.
25. Caton, J. G.; Armitage, G.; Berglundh, T.; Chapple, I. L.; Jepsen, S.; Kornman, K. S.; Mealey, B. L.; Papapanou, P. N.; Sanz, M.; Tonetti, M. S., A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. Wiley Online Library: 2018; Vol. 89, pp S1-S8.

26. Tonetti, M. S.; Greenwell, H.; Kornman, K. S., Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology* 2018, 89, S159-S172.
27. NP, L., Bartold PM. Periodontal Health. *J Periodontol* 2018, 89, s9-s16.
28. Lang, N. P.; Adler, R.; Joss, A.; Nyman, S., Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. *Journal of clinical periodontology* 1990, 17 (10), 714-721.
29. Lang, N. P.; Joss, A.; Tonetti, M. S., Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontology 2000* 1996, 12 (1), 44-48.
30. Page, R. C., Gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1986, 13 (5), 345-355.
31. Kinane, D. F., Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* 2001, 25 (1), 8-20.
32. Murakami, S.; Mealey, B. L.; Mariotti, A.; Chapple, I. L., Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of clinical periodontology* 2018, 45, S17-S27.
33. Holmstrup, P.; Plemons, J.; Meyle, J., Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of clinical periodontology* 2018, 45, S28-S43.
34. Papapanou, P. N.; Sanz, M.; Buduneli, N.; Dietrich, T.; Feres, M.; Fine, D. H.; Flemmig, T. F.; Garcia, R.; Giannobile, W. V.; Graziani, F., 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* 2018, 89, S173-S182.
35. Chapple, I. L.; Mealey, B. L.; Van Dyke, T. E.; Bartold, P. M.; Dommisch, H.; Eickholz, P.; Geisinger, M. L.; Genco, R. J.; Glogauer, M.; Goldstein, M., 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* 2018, 89, S74-S84.
36. Van Dyke, T. E., The management of inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontology* 2008, 79, 1601-1608.
 37. Albrektsson, T.; Berglundh, T.; Lindhe, J., Implant Concepts: Historic background and current concepts. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. New York: Blackwell Munksgaard 2003, 809-20.
 38. Marsh, P. D., Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research* 1994, 8 (2), 263-271.
 39. Armitage, G. C., Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology* 1999, 4 (1), 1-6.
 40. Henson, P. M., The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes: I. The role of antibody and complement on nonphagocytosable surfaces or phagocytosable particles. *The journal of immunology* 1971, 107 (6), 1535-1546.
 41. Horton, J. E.; Raisz, L. G.; Simmons, H. A.; Oppenheim, J. J.; Mergenhagen, S. E., Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972, 177 (4051), 793-795.
 42. Tatakis, D. N.; Kumar, P. S., Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental Clinics* 2005, 49 (3), 491-516.
 43. Kinane, D. F.; Preshaw, P. M.; Loos, B. G.; Periodontology, W. G. o. t. S. E. W. o., Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 2011, 38, 44-48.

44. Serefhanoglu, K.; Taskin, A.; Turan, H.; Timurkaynak, F. E.; Arslan, H.; Erel, O., Evaluation of oxidative status in patients with brucellosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009, *13* (4), 249-251.
45. Sánchez-Siles, M.; Lucas-Azorin, J.; Salazar-Sánchez, N.; Carbonell-Meseguer, L.; Camacho-Alonso, F., Salivary Concentration of Oxidative Stress Biomarkers in a Group of Patients with Peri-Implantitis: A Transversal Study. *Clinical implant dentistry and related research* 2016, *18* (5), 1015-1022.
46. Halliwell, B., Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine* 1991, *91* (3), S14-S22.
47. Alkadi, H., A review on free radicals and antioxidants. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)* 2020, *20* (1), 16-26.
48. Gutteridge, J., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry* 1995, *41* (12), 1819-1828.
49. Diab-Ladki, R.; Pellat, B.; Chahine, R., Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clinical oral investigations* 2003, *7* (2), 103-107.
50. Battino, M.; Bullon, P.; Wilson, M.; Newman, H., Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1999, *10* (4), 458-476.
51. Halliwell, B., The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology and Medicine* 2009, *46* (5), 531-542.
52. Chapple, I., Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology* 1997, *24* (5), 287-296.

53. Mccord, J. M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry* 1993, 26 (5), 351-357.
54. Esposito, K.; Ciotola, M.; Schisano, B.; Misso, L.; Giannetti, G.; Ceriello, A.; Giugliano, D., Oxidative stress in the metabolic syndrome. *Journal of endocrinological investigation* 2006, 29 (9), 791-795.
55. Sullivan, L. B.; Chandel, N. S., Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & metabolism* 2014, 2 (1), 1-12.
56. Cadenas, E.; Sies, H., The lag phase. *Free radical research* 1998, 28 (6), 601-609.
57. Halliwell, B., Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends in biochemical sciences* 2006, 31 (9), 509-515.
58. Moon, H.-J.; Kim, S. E.; Yun, Y. P.; Hwang, Y.-S.; Bang, J. B.; Park, J.-H.; Kwon, I. K., Simvastatin inhibits osteoclast differentiation by scavenging reactive oxygen species. *Experimental & molecular medicine* 2011, 43 (11), 605-612.
59. Carlsson, J., Salivary peroxidase: an important part of our defense against oxygen toxicity. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1987, 16 (8), 412-416.
60. Niki, E., Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Annals of the new York Academy of Sciences* 1987, 498, 186-199.
61. Halliwell, B.; Clement, M. V.; Long, L. H., Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS letters* 2000, 486 (1), 10-13.
62. Karabulut, H.; Gülay, M. Ş., Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute* 2016, 4 (1).
63. Ohsawa, I.; Ishikawa, M.; Takahashi, K.; Watanabe, M.; Nishimaki, K.; Yamagata, K.; Katsura, K.-i.; Katayama, Y.; Asoh, S.; Ohta, S., Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature medicine* 2007, 13 (6), 688-694.

64. Lipinski, B., Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2011, 2011.
65. Jomova, K.; Vondrakova, D.; Lawson, M.; Valko, M., Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and cellular biochemistry* 2010, 345 (1), 91-104.
66. Rayner, B. S.; Zhang, Y.; Brown, B. E.; Reyes, L.; Cogger, V. C.; Hawkins, C. L., Role of hypochlorous acid (HOCl) and other inflammatory mediators in the induction of macrophage extracellular trap formation. *Free Radical Biology and Medicine* 2018, 129, 25-34.
67. Burcham, P. C., Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis* 1998, 13 (3), 287-305.
68. De Grey, A. D., HO₂•: the forgotten radical. *DNA and cell biology* 2002, 21 (4), 251-257.
69. Aikens, J.; Dix, T., Perohydroxyl radical (HOO•) initiated lipid peroxidation. The role of fatty acid hydroperoxides. *Journal of Biological Chemistry* 1991, 266 (23), 15091-15098.
70. Kilinc, K.; Kilinc, A., Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002, 33 (2), 110-118.
71. Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M. T.; Mazur, M.; Telser, J., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2007, 39 (1), 44-84.
72. Carr, A. C.; McCall, M. R.; Frei, B., Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000, 20 (7), 1716-1723.

73. Alderton, W. K.; Cooper, C. E.; Knowles, R. G., Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochemical journal* 2001, 357 (3), 593-615.
74. Klatt, P.; Lamas, S., Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *European journal of biochemistry* 2000, 267 (16), 4928-4944.
75. Daghigh, F.; Borghaei, R. C.; Thornton, R. D.; Bee, J. H., Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. *Journal of periodontology* 2002, 73 (4), 392-400.
76. Mercan, U., Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2004, 15 (1), 91-96.
77. Raza, H., Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *The FEBS journal* 2011, 278 (22), 4243-4251.
78. Wentworth Jr, P.; McDunn, J. E.; Wentworth, A. D.; Takeuchi, C.; Nieva, J.; Jones, T.; Bautista, C.; Ruedi, J. M.; Gutierrez, A.; Janda, K. D., Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. *Science* 2002, 298 (5601), 2195-2199.
79. Karakuş Ayas, B. Deneysel olarak ülser oluşturulan ratlarda lobaria pulmonaria (l.) hoffm. isimli likenden elde edilen metanol ekstraktlarının antioksidant enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
80. Halliwell, B., The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 1993, 23 (Suppl. 1), 118-126.
81. Siems, W. G.; Grune, T.; Esterbauer, H., 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small intestine. *Life sciences* 1995, 57 (8), 785-789.

82. Batcioglu, K.; Gul, M.; Uyumlu, A.; Esrefoglu, M., Liver lipid peroxidation and antioxidant capacity in cerulein-induced acute pancreatitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2009, 42 (9), 776-782.
83. Esterbauer, H.; Cheeseman, K. H., [42] Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In *Methods in enzymology*, Elsevier: 1990; Vol. 186, pp 407-421.
84. Khalili, J.; Biloklytska, H., Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral diseases* 2008, 14 (8), 754-760.
85. Panjamurthy, K.; Manoharan, S.; Ramachandran, C. R., Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett* 2005, 10 (2), 255-64.
86. Dean, R. T.; FU, S.; STOCKER, R.; DAVIES, M. J., Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal* 1997, 324 (1), 1-18.
87. Monboisse, J.; Borel, J., Oxidative damage to collagen. *Free radicals and aging* 1992, 323-327.
88. Wiseman, H.; Halliwell, B., Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemical Journal* 1996, 313 (Pt 1), 17.
89. Kantarci, A.; Oyaizu, K.; Van Dyke, T. E., Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology* 2003, 74 (1), 66-75.
90. Guarnieri, C.; Zucchelli, G.; Bernardi, F.; Sceda, M.; Valentini, A.; Calandriello, M., Enhanced superoxide production with on change of the antioxidant activity in gingival fluid of patients with chronic adult periodontitis. *Free radical research communications* 1991, 15 (1), 11-16.

91. Kimura, S.; Yonemura, T.; Kaya, H., Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *Journal of periodontal research* 1993, 28 (3), 197-203.
92. Knowles, R. G.; Moncada, S., Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal* 1994, 298 (Pt 2), 249.
93. Kato, Y.; Uchida, K.; Kawakishi, S., Aggregation of collagen exposed to UVA in the presence of riboflavin: a plausible role of tyrosine modification. *Photochemistry and photobiology* 1994, 59 (3), 343-349.
94. Riedle, B.; Kerjaschki, D., Reactive oxygen species cause direct damage of Engelbreth-Holm-Swarm matrix. *The American journal of pathology* 1997, 151 (1), 215.
95. Bax, B. E.; Alam, A. T.; Banerji, B.; Bax, C. M.; Bevis, P. J.; Stevens, C. R.; Moonga, B. S.; Blake, D. R.; Zaidi, M., Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochemical and biophysical research communications* 1992, 183 (3), 1153-1158.
96. Hall, T.; Schaeublin, M.; Jeker, H.; Fuller, K.; Chambers, T., The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption. *Biochemical and biophysical research communications* 1995, 207 (1), 280-287.
97. Silverton, S.; Mesaros, S.; Markham, G.; Malinski, T., Osteoclast radical interactions: NADPH causes pulsatile release of NO and stimulates superoxide production. *Endocrinology* 1995, 136 (11), 5244-5247.
98. Key Jr, L.; Wolf, W.; Gundberg, C.; Ries, W., Superoxide and bone resorption. *Bone* 1994, 15 (4), 431-436.
99. Çanakçı, C. F.; Tatar, A.; Çanakçı, V.; Cicek, Y.; Oztas, S.; Orbak, R., New evidence of premature oxidative DNA damage: mitochondrial DNA deletion in

- gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of periodontology* 2006, 77 (11), 1894-1900.
100. Van Houten, B.; Woshner, V.; Santos, J. H., Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress. *DNA repair* 2006, 5 (2), 145-152.
 101. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M., The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics* 1990, 280 (1), 1-8.
 102. Kllzllltunc, S. C.; Lale Cerrahoglu, A., Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 1998, 27 (6), 441-445.
 103. Rifkin, B. R.; Vernillo, A. T.; Golub, L. M., Blocking periodontal disease progression by inhibiting tissue-destructive enzymes: a potential therapeutic role for tetracyclines and their chemically-modified analogs. *Journal of periodontology* 1993, 64, 819-827.
 104. Åsman, B.; Wijkander, P.; Hjerpe, A., Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *Journal of clinical periodontology* 1994, 21 (1), 45-47.
 105. Levy, Y., Oxidative stress, antioxidants and periodontal disease. 2015; Vol. 60, pp 1461-1462.
 106. Pinchuk, I.; Lichtenberg, D., The mechanism of action of antioxidants against lipoprotein peroxidation, evaluation based on kinetic experiments. *Progress in lipid research* 2002, 41 (4), 279-314.
 107. Gutteridge, J. M.; Halliwell, B., Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochemical and biophysical research communications* 2010, 393 (4), 561-564.
 108. Sen, S.; Chakraborty, R., The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, ACS Publications: 2011; pp 1-37.

109. Karabulut, N., Sigara _çen Kronik Periodontitisli Bireylerde Diseti Olugu Sıvısında Total Antioksidan Seviyelerinin Belirlenmesi. *Yayınlanmamış Doktora Tezi, Baskent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* 2009.
110. Matés, J. M.; Pérez-Gómez, C.; De Castro, I. N., Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry* 1999, 32 (8), 595-603.
111. Riley, D. P., Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents. *Chemical Reviews* 1999, 99 (9), 2573-2588.
112. Young, I.; Woodside, J., Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology* 2001, 54 (3), 176-186.
113. Karim, S.; Pratibha, P.; Kamath, S.; Bhat, G. S.; Kamath, U.; Dutta, B.; Sharma, N.; Archana, B.; Bhat, K. M.; Guddattu, V., Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva. *Dental Research Journal* 2012, 9 (3), 266.
114. Agnihotri, R.; Pandurang, P.; Kamath, S. U.; Goyal, R.; Ballal, S.; Shanbhogue, A. Y.; Kamath, U.; Bhat, G. S.; Bhat, K. M., Association of cigarette smoking with superoxide dismutase enzyme levels in subjects with chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 2009, 80 (4), 657-662.
115. Limón-Pacheco, J.; Gonsebatt, M. E., The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2009, 674 (1-2), 137-147.
116. Cheung, C.; Zheng, G.; Li, A.; Richardson, B.; Lam, P., Relationships between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, *Perna viridis*. *Aquatic toxicology* 2001, 52 (3-4), 189-203.

117. Larson, R. A., The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry* 1988, 27 (4), 969-978.
118. Greenwald, R. A., Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases a critical review. *Free Radical Biology and Medicine* 1990, 8 (2), 201-209.
119. Goyal, M. M.; Basak, A., Human catalase: looking for complete identity. *Protein & cell* 2010, 1 (10), 888-897.
120. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M., *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA: 2015.
121. Townsend, D. M.; Tew, K. D.; Tapiero, H., The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & pharmacotherapy* 2003, 57 (3-4), 145-155.
122. Grant, M. M.; Brock, G. R.; Matthews, J. B.; Chapple, I. L., Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *Journal of clinical periodontology* 2010, 37 (1), 17-23.
123. Chapple, I.; Brock, G.; Eftimiadi, C.; Matthews, J., Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Molecular Pathology* 2002, 55 (6), 367.
124. Santamaria, L.; Bianchi-Santamaria, A., Free radicals as carcinogens and their quenchers as anticarcinogens. *Medical oncology and tumor pharmacotherapy* 1991, 8 (3), 121-140.
125. Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers, E.; Hochstein, P., Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1981, 78 (11), 6858-6862.

126. Sautin, Y. Y.; Johnson, R. J., Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids* 2008, 27 (6-7), 608-619.
127. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya* 1995, 1, 57-63.
128. Hevia, D.; Mayo, J. C.; Tan, D.-X.; Rodriguez-Garcia, A.; Sainz, R. M., Melatonin enhances photo-oxidation of 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein by an antioxidant reaction that renders N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK). *PLoS One* 2014, 9 (10), e109257.
129. Beyer, C. E.; Steketee, J. D.; Saphier, D., Antioxidant properties of melatonin—an emerging mystery. *Biochemical pharmacology* 1998, 56 (10), 1265-1272.
130. Roche, M.; Rondeau, P.; Singh, N. R.; Tarnus, E.; Bourdon, E., The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters* 2008, 582 (13), 1783-1787.
131. Papp, L. V.; Lu, J.; Holmgren, A.; Khanna, K. K., From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling* 2007, 9 (7), 775-806.
132. Combs, G.; Combs, S., The nutritional biochemistry of selenium. *Annual review of nutrition* 1984, 4 (1), 257-280.
133. Mehdi, Y.; Hornick, J.-L.; Istasse, L.; Dufrasne, I., Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* 2013, 18 (3), 3292-3311.
134. Shils, M. E.; Olson, J. A.; Shike, M., Modern nutrition in health and disease. 1994.
135. Lockitch, G., Selenium: clinical significance and analytical concepts. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 1989, 27 (6), 483-541.
136. Pekcan, G.; Şanlıer, N.; Baş, M.; Başoğlu, S.; Acar Tek, N., Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). *Ankara: Alban Tanıtım* 2015.

137. Akpoyraz, M.; Durak, İ., Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1995, 48 (2).
138. Dolder, C.; Nelson, M.; Deyo, Z., Paliperidone for schizophrenia. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008, 65 (5), 403-413.
139. Rayman, M. P., The importance of selenium to human health. *The lancet* 2000, 356 (9225), 233-241.
140. Brown, K. M.; Arthur, J., Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition* 2001, 4 (2b), 593-599.
141. Huang, Z.; Rose, A. H.; Hoffmann, P. R., The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 2012, 16 (7), 705-743.
142. Beckett, G. J.; Arthur, J. R., Selenium and endocrine systems. *Journal of endocrinology* 2005, 184 (3), 455-465.
143. Lü, J.; Jiang, C., Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxidants & redox signaling* 2005, 7 (11-12), 1715-1727.
144. Sarada, S.; Himadri, P.; Ruma, D.; Sharma, S.; Pauline, T., Selenium protects the hypoxia induced apoptosis in neuroblastoma cells through upregulation of Bcl-2. *Brain research* 2008, 1209, 29-39.
145. Yakubov, E.; Buchfelder, M.; Eyüpoglu, I. Y.; Savaskan, N. E., Selenium action in neuro-oncology. *Biological trace element research* 2014, 161 (3), 246-254.
146. Pons, D. G.; Moran, C.; Alorda-Clara, M.; Oliver, J.; Roca, P.; Sastre-Serra, J., Micronutrients selenomethionine and selenocysteine modulate the redox status of MCF-7 breast cancer cells. *Nutrients* 2020, 12 (3), 865.

147. Zeng, H.; Briske-Anderson, M.; Wu, M.; Moyer, M. P., Methylselenol, a selenium metabolite, plays common and different roles in cancerous colon HCT116 cell and noncancerous NCM460 colon cell proliferation. *Nutrition and cancer* 2012, 64 (1), 128-135.
148. Gaur, S.; Agnihotri, R., Trace mineral micronutrients and chronic periodontitis—a review. *Biological trace element research* 2017, 176 (2), 225-238.
149. Vunta, H.; Belda, B. J.; Arner, R. J.; Channa Reddy, C.; Vanden Heuvel, J. P.; Sandeep Prabhu, K., Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages. *Molecular nutrition & food research* 2008, 52 (11), 1316-1323.
150. Carlson, B. A.; Yoo, M.-H.; Shrimali, R. K.; Irons, R.; Gladyshev, V. N.; Hatfield, D. L.; Park, J. M., Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010, 69 (3), 300-310.
151. Hawkes, W. C.; Hornbostel, L., Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biological psychiatry* 1996, 39 (2), 121-128.
152. Ashrafi, M. R.; Shabanian, R.; Abbaskhanian, A.; Nasirian, A.; Ghofrani, M.; Mohammadi, M.; Zamani, G. R.; Kayhanidoost, Z.; Ebrahimi, S.; Pourpak, Z., Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatric neurology* 2007, 36 (1), 25-29.
153. Amiri, M.; Farzin, L.; Moassesi, M. E.; Sajadi, F., Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biological trace element research* 2010, 135 (1), 38-44.
154. Flores-Mateo, G.; Navas-Acien, A.; Pastor-Barriuso, R.; Guallar, E., Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 2006, 84 (4), 762-773.

155. Burke, M. P.; Opeskin, K., Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Medicine, science and the law* 2002, 42 (1), 10-13.
156. Moore, J. A.; Noiva, R.; Wells, I., Selenium concentrations in plasma of patients with arteriographically defined coronary atherosclerosis. *Clinical chemistry* 1984, 30 (7), 1171-1173.
157. Strömberg, H. E.; Ågren, M., Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. *British Journal of Dermatology* 1984, 111 (4), 461-468.
158. Combs Jr, G. F.; Gray, W. P., Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacology & therapeutics* 1998, 79 (3), 179-192.
159. Baum, M. K.; Shor-Posner, G.; Lai, S.; Zhang, G.; Lai, H.; Fletcher, M. A.; Sauberlich, H.; Page, J. B., High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1997, 15 (5), 370-374.
160. Moghaddam, A.; Heller, R. A.; Sun, Q.; Seelig, J.; Cherkezov, A.; Seibert, L.; Hackler, J.; Seemann, P.; Diegmann, J.; Pilz, M., Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 2020, 12 (7), 2098.
161. Tarpey, M. M.; Wink, D. A.; Grisham, M. B., Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2004, 286 (3), R431-R444.
162. Kusano, C.; Ferrari, B., Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of cell and molecular biology* 2008, 7 (1), 1-15.
163. Woodford, F.; Whitehead, T., Is measuring serum antioxidant capacity clinically useful? *Annals of clinical biochemistry* 1998, 35 (1), 48-56.

164. Baltacıoğlu, E.; Yuva, P.; Aydın, G.; Alver, A.; Kahraman, C.; Karabulut, E.; Akalın, F. A., 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* 2014, 85 (10), 1432-1441.
165. Löe, H., The gingival index, the plaque index and the retention index systems. *The Journal of Periodontology* 1967, 38 (6), 610-616.
166. Lindhe, J.; Socransky, S.; Nyman, S.; Haffajee, A.; Westfelt, E., "Critical probing depths" in periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 1982, 9 (4), 323-336.
167. Pihlstrom, B. L., Measurement of attachment level in clinical trials: probing methods. *Journal of periodontology* 1992, 63, 1072-1077.
168. Newman, M. G.; Carranza, F. A.; Takei, H. H.; Klokkevold, P. R., *Carranza's clinical periodontology*. Elsevier Brasil: 2006.
169. Nazir, M. A., Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International journal of health sciences* 2017, 11 (2), 72.
170. Mittal, M.; Siddiqui, M. R.; Tran, K.; Reddy, S. P.; Malik, A. B., Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling* 2014, 20 (7), 1126-1167.
171. Liskmann, S.; Zilmer, M.; Vihalemm, T.; Salum, O.; Fischer, K., Correlation of peri-implant health and myeloperoxidase levels: A cross-sectional clinical study. *Clinical Oral Implants Research* 2004, 15 (5), 546-552.
172. Yılmaz, T.; Koçan, E. G.; Besler, H. T., The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2004, 68 (8), 1053-1058.

173. Bakirdere, S., Speciation studies using hplc-icp-ms and hplc-es-ms. 2009.
174. Wrobel, J. K.; Power, R.; Toborek, M., Biological activity of selenium: Revisited. *IUBMB life* 2016, 68 (2), 97-105.
175. Liu, W.; Golshan, N. H.; Deng, X.; Hickey, D. J.; Zeimer, K.; Li, H.; Webster, T. J., Selenium nanoparticles incorporated into titania nanotubes inhibit bacterial growth and macrophage proliferation. *Nanoscale* 2016, 8 (34), 15783-15794.
176. Michalska–Mosiej, M.; Socha, K.; Soroczyńska, J.; Karpińska, E.; Łazarczyk, B.; Borawska, M. H., Selenium, zinc, copper, and total antioxidant status in the serum of patients with chronic tonsillitis. *Biological trace element research* 2016, 173 (1), 30-34.
177. Méplan, C., Selenium and chronic diseases: a nutritional genomics perspective. *Nutrients* 2015, 7 (5), 3621-3651.
178. Krinsky, N. I.; Beecher, G.; Burk, R.; Chan, A.; Erdman, J.; Jacob, R.; Jialal, I.; Kolonel, L.; Marshall, J.; Taylor Mayne, P., Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Institute of Medicine* 2000, 19, 95-185.
179. Sies, H., Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration* 1997, 82 (2), 291-295.
180. Todorović, M. M.; Zvrko, E. Z., Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2013, 13 (4), 230.
181. Ylmaz, M. D.; Hoşal, A. S.; Oğuz, H.; Yordam, N.; Kaya, S., The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on serum IGF-I and IGFBP3 levels in children. *The Laryngoscope* 2002, 112 (5), 922-925.
182. Ford, E.; Liu, S.; Mannino, D.; Giles, W.; Smith, S., C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium

- among United States adults. *European journal of clinical nutrition* 2003, 57 (9), 1157-1163.
183. Bergstrom, J., Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Based Dent Pract* 2006, 6, 33-41.
184. Pryor, W. A.; Hales, B. J.; Premovic, P. I.; Church, D. F., The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science* 1983, 220 (4595), 425-427.
185. Yaman, D. Sigara içme ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin serum kotinin seviyesine göre incelenmesi. Doktora Tezi) İstanbul-2004.
186. Pérez-Stable, E. J.; Marín, G.; Marín, B. V.; Benowitz, N. L., Misclassification of smoking status by self-reported cigarette consumption. *American Review of Respiratory Disease* 1992, 145 (1), 53-57.
187. KÖSE, S. İ.; MADEN, M., Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* (2), 30-37.
188. Ata, Ö. Ş.; Özkan, Y.; Çanakçı, C. F., Periodontal Enfeksiyonun Teşhis ve Prognozunda Umut Vadeden Biyobelirteçler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2020, 30 (3), 499-506.
189. Polson, A. M.; Goodson, J. M., Periodontal diagnosis: current status and future needs. *Journal of Periodontology* 1985, 56 (1), 25-34.
190. Van Oosten, M.; Mikx, F.; Renggli, H., Microbial and clinical measurements of periodontal pockets during sequential periods of non-treatment, mechanical debridement and metronidazole therapy. *Journal of Clinical Periodontology* 1987, 14 (4), 197-204.

191. Lindhe, J.; Westfelt, E.; Nyman, S.; Socransky, S.; Haffajee, A., Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 1984, 11 (7), 448-458.
192. Aycicek, A.; Ipek, A., Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in cord blood. *European journal of pediatrics* 2008, 167 (1), 81-85.
193. Domínguez, A.; Gómez, C.; García-Kass, A. I.; García-Núñez, J. A., IL-1 β , TNF- α , total antioxidative status and microbiological findings in chronic periodontitis treated with fluorescence-controlled Er: YAG laser radiation. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery* 2010, 42 (1), 24-31.
194. Chapple, I. L.; Milward, M. R.; Dietrich, T., The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *The Journal of nutrition* 2007, 137 (3), 657-664.
195. Akalın, F. A.; Baltacıoğlu, E.; Alver, A.; Karabulut, E., Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2007, 34 (7), 558-565.
196. Savas, E.; Aksoy, N.; Pehlivan, Y.; Sayiner, Z. A.; Öztürk, Z. A.; Tabur, S.; Örkmez, M.; Onat, A. M., Evaluation of oxidant and antioxidant status and relation with prolidase in systemic sclerosis. *Wiener klinische Wochenschrift* 2014, 126 (11), 341-346.
197. Toczewska, J.; Maciejczyk, M.; Konopka, T.; Zalewska, A., Total oxidant and antioxidant capacity of gingival crevicular fluid and saliva in patients with periodontitis: review and clinical study. *Antioxidants* 2020, 9 (5), 450.

198. Laur, N.; Kinscherf, R.; Pomytkin, K.; Kaiser, L.; Knes, O.; Deigner, H.-P., ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PloS one* 2020, 15 (5), e0233357.
199. Zhang, T.; Andrukhov, O.; Haririan, H.; Müller-Kern, M.; Liu, S.; Liu, Z.; Rausch-Fan, X., Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2016, 5, 97.
200. Almerich-Silla, J. M.; Pastor, S.; Serrano, F.; Puig-Silla, M.; Dasí, F., Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria. *Disease markers* 2015, 2015.
201. Tripathi, V.; Singh, S. T.; Sharma, V.; Verma, A.; Singh, C. D.; Gill, J. S., Assessment of Lipid Peroxidation Levels and Total Antioxidant Status in Chronic and Aggressive Periodontitis Patients: An in vivo Study. *The journal of contemporary dental practice* 2018, 19 (3), 287-291.
202. Becerik, S.; Öztürk, V. Ö.; Celec, P.; Kamodyova, N.; Atilla, G.; Emingil, G., Gingival crevicular fluid and plasma oxidative stress markers and TGM-2 levels in chronic periodontitis. *Archives of Oral Biology* 2017, 83, 47-54.
203. Akpınar, A.; Toker, H.; Özdemir, H.; Bostancı, V.; Aydın, H., The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Archives of oral biology* 2013, 58 (6), 717-723.
204. Sezer, U.; Erciyas, K.; Üstün, K.; Pehlivan, Y.; Ziya Şenyurt, S.; Aksoy, N.; Tarakçıoğlu, M.; Taysı, S.; Onat, A. M., Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 2013, 84 (6), 785-792.

205. Gorshkova, A., The results of the use of selenium in the complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Ukrainian Dental Almanac* 2019, (4), 5-10.
206. Nizam, N.; Discioglu, F.; Saygun, I.; Bal, V.; Avcu, F.; Ozkan, C. K.; Serdar, M. A., The effect of α -tocopherol and selenium on human gingival fibroblasts and periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology* 2014, 85 (4), 636-644.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Mehmetcan UYTUN Doğum Tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Dr. Binnaz Ege - Dr. Rıdvan Ege Anadolu Lisesi Lisans: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: 76,25 (YÖKDİL) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Türk Dişhekimleri Birliği Türk Periodontoloji Derneği
İlgi Alanları ve Hobiler

EK-2. ETİK KURUL KARARI



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/134
Konu : Etik Kurul Kararı

15.04.2021

Sayın:Arş.Gör.Dt.Mehmetcan UYTUN
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Periodontitis Hastalarında Total Oksidant / Antioksidant Durumunun ve Selenyum
Seviyesinin Değerlendirilmesi" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte
sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof.Dr.Recep ORBAK
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1. Arş.Gör.Dt.Mehmetcan UYTUN
2. Dr.Öğr.Üy.Yerda ÖZKAN



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Recep ORBAK
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Periodontitis Hastalarında Total Oksidant / Antioksidant Durumunun ve Selenyum Seviyesinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 03 Karar No: 53	Tarih:15.04.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin Kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Periodontitis hastalarında total oksidant/antioksidant durumunun ve selenyum seviyesinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Recep Orbak

Diğer Araştırmacıların Adı: Mehmetcan Uytun

Destekleyici (varsa):

“Periodontitis hastalarında total oksidant/antioksidant durumunun ve selenyum seviyesinin değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde periodontitis hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında, Dr. Recep Orbak sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Kliniğimize başvuran 122 bireyin dahil edilmesi planlanan bu çalışmada, periodontitis hastalarının serumundan elde edilecek oksidatif stres biyobelirteçlerinin hastalığın ilerleyişine etkisi incelenecektir. Araştırma neticesinde elde edilen veriler yeni tanı ve tedavi yöntemleri için yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği: Bireylerin klinik parametrelerinin ölçümünün yapılması (cep derinliği, gingival indeks, plak indeksi klinik ataçman kaybı) ve bireylerden 10 ml'lik seferlik 10 ml'lik enjektörlerle kan alımı gerçekleştirilecektir.
- Araştırmanın süresi 6 ay

(Örnek: Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (10. ml) toplam oksidant/antioksidant ve selenyum isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.)

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Yapılan çalışmada fiziksel sağlığınıza zarar vericek herhangi bir risk bulunmamaktadır.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin

Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
21.11.2019/01	1/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu çalışma sonucu elde edilecek veriler ışığında periodontitis hastalığının etkenleri ve bu etkenlerin tedavisine yönelik yeni metodlar geliştirilebilecektir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : MEHMETCAN UYTUN
GÖREVİ : ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalında, Dr. Recep ORBAK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	2/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mehmetcan UYTUN (Doktor ismi), (telefon ve adres) 'ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	3/3

EK-4. PERİODONTAL İNDEKS KAYIT FORMU

Periodontal Form

Tarih:

Hastanın Soyadı:

Adı:

Doğum Tarihi:

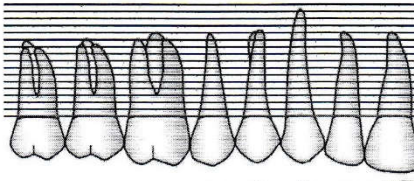
☐ İlk Muayene

☐ Reevaluation

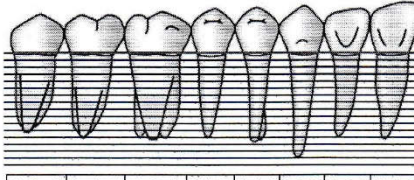
Klinisyen:

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Mobilite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
İmplant																
Furkasyon																
Sondlamada kanama																
Plak																
Gingival Marjın	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Sondlama Derinliği	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0

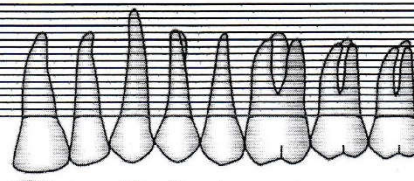
Bukkal



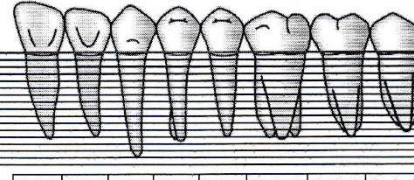
Lingual



Bukkal



Lingual

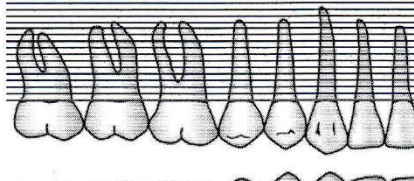


	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Gingival Marjın	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Sondlama Derinliği	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Plak																
Sondlamada kanama																
Furkasyon																
Not																

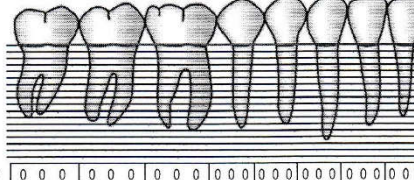
Ortalama sondlama derinliği = 0 mm Ortalama ataçman seviyesi = 0 mm 0 PI% 0 % Sondlamada kanama

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Not																
Furkasyon																
Sondlamada kanama																
Plak																
Gingival Marjın	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Sondlama Derinliği	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0

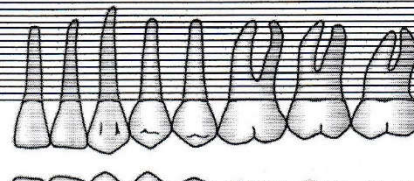
Lingual



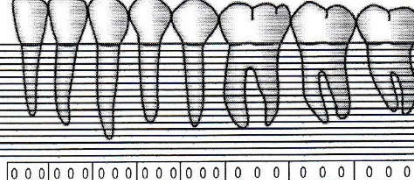
Bukkal



Lingual



Bukkal



	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Gingival Marjın	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Sondlama Derinliği	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Plak																
Sondlamada kanama																
Furkasyon																
İmplant																
Mobilite	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38