



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**PERİODONTAL İNFLAMASYONDA HİPOKSI
VE KİNÜRENİN YOLAĞI ETKİLEŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ardita KOÇİ

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif ÜNSAL**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTAL İNFLAMASYONDA HİPOKSI
VE KİNÜRENİN YOLAĞI ETKİLEŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Ardita KOÇI

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif ÜNSAL
Doç. Dr. Şivge Kurgan

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Periodontal İnflamasyonda Hipoksi ve Kinürenin Yolağı Etkileşimin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan klinik çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Doktora Öğrencisinin Adı Soyadı : Ardita Koçi

Tarih :

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda

Ardita KOÇI tarafından hazırlanan

“Periodontal İnflamasyonda Hipoksi ve Kinürenin Yolağı Etkileşimin
Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ
olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Prof. Dr. Elif ÜNSAL

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. ...

Üniversitesi

Raportör

İmza

Prof. Dr.

Üniversitesi

üye

İmza

Prof. Dr. ...

Üniversitesi

Üye

İmza

Prof. Dr.

Üniversitesi

üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii

1. GİRİŞ

1.1. Kronik İnflamatuvar Hastalıklar	1
1.2. Periodontal Hastalıklar	2
1.3. Periodontal Hastalık Sınıflandırması	4
1.4. 2014 Dünya Çalıştay ve Periodontitis Tanımlaması	4
1.5. Periodontitis Evreleme (Staging) ve Derecelendirmesi (Grading)	5
1.6. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	6
1.7. Oksidatif Stres ve Hipoksi	6
1.8. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	9
1.9. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1 α (HIF-1 α)	10
1.10. Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α)	11
1.11. Triptofan (TRP)	12
1.12. Kinürenin Yolağı (KY)	13
1.13. Kinürenin (KYN)	16
1.14. Kinürenik Asit (KYNA)	17
1.15. 3-hidroksikinürenin (3-OHKYN)	17
1.16. Kinonilik Asit (QA)	18
1.17. Pinokilik Asit	18
1.18. Periodontal Hastalıkta Tükürüğün Önemi	19

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu	21
2.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	22
2.2.1. Periodontal Açından Sağlıklı	22
2.2.2. Generalize Evre III Periodontitis	23
2.3. Periodontal Sağlık veya Hastalık Durumlarının Belirlenmesi	23
2.3.1. Sondalama Cep Derinliğinin (SCD) Belirlenmesi	24
2.3.2. Klinik Ataçman Kaybının (KAK) Belirlenmesi	24
2.3.3. Dental Plak Miktarının Belirlenmesi	24
2.3.4. Sondalamada Kanamanın (SK) Belirlenmesi	25
2.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması	25
2.5. Serum Örneklerinin Toplanması	26
2.6. Deneylerin Uygulanması	26
2.6.1. Tükürük ve Serum Örneklerinde TRP, KYN, KYN/TRP oranı, KYNA, 3OHKYN, PA ve QA Seviyelerinin LC-MS/MS Yöntem ile	

Değerlendirilmesi	26
2.6.2. Tükürük ve Kan Örneklerinde TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirilmesi	27
2.7. İstatistiksel Analiz	28
3. BULGULAR	30
3.1. Tanımlayıcı Bulgular	30
3.2. Klinik Bulgular	30
3.3. Biyokimyasal Bulgular	31
3.4. Serum ve Tükürük Biyobelirteç Seviyelerinin Birbirleri ile Korelasyonu	34
3.5. Serum ve Tükürük Biyobelirteç Seviyelerinin Klinik Periodontal Parametreler ile Korelasyonu	37
4. TARTIŞMA	39
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	60
Ek-1. Etik Kurul Raporu	60
Ek-2. Gönüllü Olur Formu	63
ÖZGEÇMİŞ	65

ÖNSÖZ

Periodontal inflamasyonun, hipoksi, oksidatif stres ve KY arasında güçlü bir korelasyon ve birbirini direk etkileyebileceği hipotez doğrultusunda, bu çalışmada tükürük ve serum örneklerinde TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG ELISA yöntemi ile; TRP, KYN, KYNA, 3OHKYN, PA ve QA ise LC-MS/MS yöntemi ile değerlendirdik. Bu değerlerin, periodontal inflamasyonla birlikte değişimlerini ve etkileşimini inceledik.

Doktora eğitimim süresince deneyim, bilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, hep yanımda hissettiğim, iyi bir hekim olabilmemiz adına bize her türlü imkânı sağlayan başta Periodontoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. M. Murat AKKAYA olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Sadece hekimlik tecrübelerini değil, bir anne olarak da tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman disiplini ile beni etkileyen, hekimlik adına çok şey öğrendiğim, öğrencisi olmaktan çok onur duyduğum, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan, iyi ki benim hocam dediğim danışman hocam Prof. Dr. Elif ÜNSAL'a,

Tedavilerle ilgili her şeyin ilkinin yaptıran, klinik ve akademik katkıları büyük olan, keşke birlikte daha çok çalışsaydık dediğim, ilk danışman hocam Prof. Dr. Cem GÜRGAN'a,

Akademik ve klinik olarak kattığı, desteğini hem üstümde hissettiğim, verdiği güvenle, sevgisiyle, bakışlarında hep şefkat gördüğüm, en zor zamanlarımda bile

beni cesaretlendiren, yeri bende çok ayrı olan, iyi ki tanımışım dediğim Prof. Dr. Meral GÜNHAN'a,

Periodontolojiyi ilk sevdiren, diş hekimliği konusunda çok değerli bilgiler edindiğim, klinik hayatımda sözlerini hep aklımda tuttuğum, Prof. Dr. Hamit BOSTANCI'ya,

Periodontal cerrahi ve İmplantoloji konusunda bana kattığı, periodontolojiye ilk adımı attıran, bende emeği çok olan Prof. Dr. Nejat ARPAK'a,

Akademik ve klinik olarak kattığı, kıdemlim olmasından öte, hayatımın en önemli ve değerli anılarımı paylaştığım, desteğini hep üstümde hissettiğim, bana açtığı kapıların anlamı ve değeri çok ayrı olan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım ablam Doç. Dr. Şivge KURGAN'a,

Klinik ve akademik olarak kattığı, desteğini en çok hissettiğim, en özel, değerli ve aynı zamanda zor anılarımda yanımda olan, kalbi güzel, hakkını hiçbir zaman ödemeyeceğim, ilk asistanım olan canım ablam Doç. Dr. Canan ÖNDER'e,

Kıdemlim olmasının yanında, neşesiyle, kalbinin güzelliği ile bende özel bir yeri olan, bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok emeği olan, canım arkadaşım Doç. Dr. Nur BALCI'ya,

Bu çalışmada emeği ve yardımları büyük olan, verdiği güvenle bende çok ayrı bir yer edindiği, neşesini göstermeyi en çok yakıştırdığım canım Dr. Öğr. Üyesi Zeliha GÜNEY'e,

Doktora çalışmamda laboratuvarının kapısını sonuna kadar açan ve benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Muhittin SERDAR'a,

Öğrencilik zamanında tanıştığım, her zaman yanımda olan, yardımlarıyla işimi kolaylaştıran, beni cesaretlendiren yeri bende çok ayrı olan, canım abim Sn. Ali SAYAN'a,

Desteği olmadan birçok şeyi başaramazdım dediğim, en zor zamanlarımda yanımda hissettiğim canım ailem Redjona, Ditjon, Gentian ve Vafie'ye,

Hayatıma anlam ve güzellik katan, kendimi daha iyi tanımama vesile olan canım kızım Alisa ve canım oğlum Arenis'e,

Güzel günlerimiz olacağına inandıran, beni cesaretlendiren, iyi günde, kötü günde yanımda olan, zor süreçlerin üstesinden gelmeme yardımcı olan, hayat arkadaşım, çok sevdiğim canım eşim Klajdi KOÇI'ye,

Son olarak, iyi, çalışkan, dürüst, merhametli bir insan olmayı ilk öğreten, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim, her gün keşke yanımda olsa dediğim, çok özlediğim canım babam İsuf KOÇI'ye sonsuz minnetle teşekkür ediyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
β	Beta
3-HAAO	3- Hidroksiantranilik asit 3,4-dioksigenaz
3OHKYN	3-hidroksikinürenin
8-OHgD	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
AA	Amino Asit
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
AhR	Aril hidrokarbon reseptörüne
CD	Cep derinliği
CRP	C-reaktif protein
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
Gİ	Gingival indeks
GKP	Generalize kronik periodontitis
HIF- α	Hipoksi ile indüklenen faktör α
İDO	indoleamin-pirol 2,3-dioksijenaz
IFN- γ	Gama-interferon
IL	İnterlökin
KAK	Klinik ataçman kaybı
KAT	Kinürenin aminotransferaz
KMO	Kinürenin hidroksilaz mono oksijenaz
KP	Kronik periodontitis
KY	Kinürenin yolağı
KYN	Kinürenin
KYNA	Kinurenik asit
MMP	Matriks metalloproteinaz
NAD	Nicotinamide-adenine dinucleotide
NF- κ B	Nükleer faktör kappa beta
NMDA	N-metil D-aspartat reseptörü

PA	Pikolinik asit
PGE2	PROTtaglandin E2
Pİ	Plak indeksi
QA	Kinolinik asit
QPRT	Quinolinat Fosforibosil transferaz
RANK	Reseptör aktivatör nükleer kappa β
RANKL	Reseptör aktivatör nükleer kappa β ligand
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Sondalama derinliği
SKİ	Sondalamada kanama indeksi
TDO	Triptofan-2,3-dioksijenaz
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TRP	Triptofan
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Periodontitiste inflamasyon ve disbiyozis	3
Şekil 1.2. Hipoksi ve inflamasyonun vasküler ağ üzerindeki etkileri	9
Şekil 1.3. Periodontal cepteki hipoksik mikro ortamın etkisi	10
Şekil 1.4. Triptofan metabolizması	14
Şekil 1.5. Triptofan (TRP), Kinürenin (KYN) ve metabolitleri ve periodontal hastalıkla olası ilişkisi	15
Şekil 2.1. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için kullanılan G power analizi	28
Şekil 3.1. Serum ve Tükürük TNF- α , 8-OHdG ve HIF-1 α Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	32
Şekil 3.2. Kinürenin Sinyal Yolağı Moleküllerinin Serum ve Tükürük Seviyelerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	33
Şekil 3.2. Devam	34

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Periodontitis: evreleme	5
Çizelge 1.2. Periodontitis: derecelendirme	5
Çizelge 3.1. Demografik, biyokimyasal ve klinik parametrelerin gruplar arası karşılaştırması	30
Çizelge 3.2. Serum ve tükürük biyobelirteç düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması	31
Çizelge 3.3. Serum ve tükürük biyobelirteç seviyelerinin birbirleri ile korelasyonu	36
Çizelge 3.4. Klinik periodontal parametrelerin biyobelirteçler ile korelasyonu	38

1. GİRİŞ

1.1. Kronik İnflamatuvar Hastalıklar

İnsanlar, kronik inflamatuvar hastalıklar olarak adlandırılan bir dizi kronik immün aracılı inflamatuvar durumdan mustarip olabilir. Bunlar arasında otoimmün hastalıklar, alerjiler, immün yetmezlik ve belki de depresyon gibi bazı psikiyatrik bozukluklar dahil olmaktadır (Te Velde ve ark., 2016).

Tüm popülasyonlardaki insanların %10'undan fazlası 1 veya daha fazla kronik inflamatuvar hastalıktan etkilenmektedir. Pek çok kronik inflamatuvar hastalık için, hangi faktörlerin başlama ve ilerleme konusunda bu hastalıklara katkıda bulunduğu sorusu hala gündemdedir. Aynı zamanda hangi mekanizmaların bakteri, mantar ve viral mikroorganizmalardan gelen trilyonlarca antijenin varlığında bağışıklık sistemini modüle ettiği de merak konusudur (Loos ve Van Dyke, 2000).

Özünde, kontrolsüz ve çözülmemiş inflamasyon, kronik inflamatuvar hastalıkların temelidir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, genetik faktörler ve bağışıklık yolları da dahil olmak üzere ortak nedensel faktörleri paylaşmaktadırlar (Loos ve Van Dyke, 2020). Bu bilgi periodontal hastalıklar dahil bireysel kronik inflamatuvar hastalıkları anlamamızda yardımcı olmuştur. Kronik inflamatuvar hastalıklar karmaşık durumlardır çünkü genellikle aynı anda rol oynayan birçok nedensel bileşen içerirler ve genellikle tahmin edilemez bir şekilde birbirleriyle etkileşime girerler (Gustafsson ve ark., 2014).

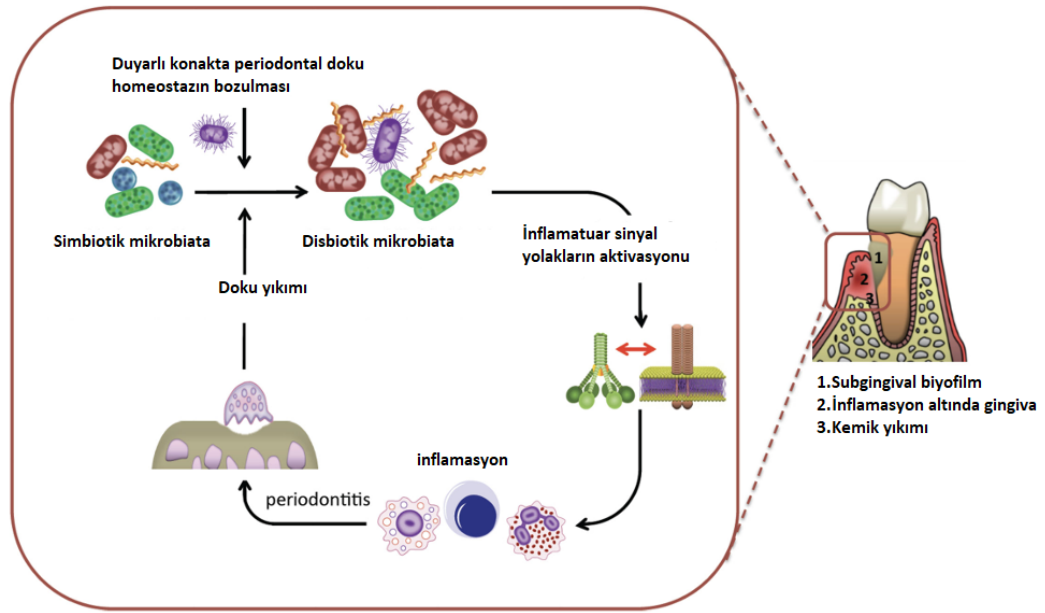
1.2. Periodontal Hastalıklar

Gingivitis ve periodontitisi içeren periodontal hastalıklar muhtemelen insanoğlunun en yaygın hastalığıdır (Guinness Dünya Rekorları 2001). Kassebaum ve ark., 2014'te yaptıkları çalışmada şiddetli periodontitisin genel yaygınlık oranını %11,2 olarak bildirmiş olup, yaklaşık 743 milyon kişinin periodontitise maruz kaldığını bu nedenle periodontitisin dünyadaki en yaygın 6. hastalık olduğunu belirtmişlerdir. Küresel periodontal hastalık yükü 1990'dan 2010'a kadar %57,3 oranında artmıştır (Jin ve ark., 2016; Kassebaum ve ark., 2014a; Marcenes ve ark., 2013; Murray ve ark., 2012).

Periodontitisin genel yaygınlığı yaşla artmaktadır. Özellikle 30-40 yaşları arasındaki yetişkinlerde şiddetli bir artış gözlenmesiyle birlikte ileriki yaşlarda daha stabil bir etkilenme olmaktadır. Bulaşıcı olmayan periodontitisin kadın ve erkek arasında görülme sıklığı eşit sayılmaktadır (Kassebaum ve ark., 2014b).

Periodontitisli hastaların dişi destekleyen dokularında inflamatuvar yıkım görülmektedir. Periodontal ligamentin kaybı ve alveolar kemik rezorbsiyonun yanı sıra, gingivadaki bağ dokusu ve kolajen kaybının görülmesi karakteristiktir. Böylece ağız ortamına ekspoz olan dişlerin kökleri yüzeyinde diş taşı oluşturmak için kalsifiye olabilen bir bakteriyel biyofilm ile kolonize olmaktadır. Çoğunlukla yavaş ilerleyen periodontitis hastalığı diş mobilitesi, çiğneme fonksiyonunda kayıp, estetik bozukluklar ve nihayetinde tedavi edilmezse dişin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca periodontal inflamasyonun diğer organlar üzerindeki düşük dereceli sistemik inflamasyonu indükleyerek negatif sistemik etkilere neden olduğunu bilmekteyiz (Loos and Van Dyke, 2020).

Biyofilm tabakası inflamatuvar konak yanıtının uyarılması açısından önemlidir ancak hastalığın ilerlemesi disbiyotik mikroflora ile konak arasındaki homeostatik dengenin bozulmasına bağlıdır (Tonetti ve ark., 2018). Spesifik olarak, inflamatuvar reaksiyonlar dişeti oluğu sıvısında artışa neden olur. Cep oluğu sıvısında kolajen yıkım ürünleri ve immünoglobulin, serum proteinleri, sitokinler, kemokinler dahil olmak üzere tüm konak immün faktörlerini içermektedir. Aynı zamanda immün hücrelerin kalıntıları, deskuame cep epitel hücreleri ve daha da önemlisi, bol miktarda dişeti kolajeninin bozulmasında görev alan matris metalloproteinazlar tarafından parçalanmış kolajen peptitleri bulunmaktadır. Ayrıca, inflamatuvar durumlarda, anaerobik bakterilerin proliferasyonuna neden olarak anoksik ortam gelişmektedir (Şekil 1.1) (Hajishengallis., 2014).



Şekil 1.1. Periodontitiste inflamasyon ve disbiyozis (Hajishengallis., 2014).

1.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Hastalıkların sınıflandırılması doğru teşhis ve tedavi planlayabilmek adına gereklidir. Aynı zamanda bilim insanları tarafından çeşitli hastalıkların etiyolojisini, patogenezi ve tedavisinin araştırılması için sınıflandırma büyük önem taşımaktadır. 1999 periodontal hastalık ve durumların sınıflandırması çalıştayında belirlenen kriterler, 2017 yılına kadar hastaların teşhis ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinin yanı sıra klinik ve laboratuvar araştırmaları için çerçeve sağlamıştır. Ancak tanısal keskinlik, tanıda kullanılan yaş değişkeninin objektif bir değerlendirme kriteri olmayışı, yapılan çalışmalar sonucunda agresif ve kronik periodontitis patogenezinin net bir sınırla birbirinden ayrıştığının görülememesi gibi nedenlerle yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur (Papapanou ve ark., 2018). Bu sınıflamada periodontal hastalık ve durumlar periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıkların göstergesi olarak periodontitis olmak üzere üç grupta kategorize edilmiştir (Papapanou ve ark., 2018; Tonetti ve ark., 2018).

1.4. 2017 Dünya Çalıştayı ve Periodontitis Tanımlaması

2017 yılı çalıştayına göre periodontal hastalık ve durumların sınıflanması: Bu çalıştaya göre periodontitis; komşu olmayan en az iki dişte interdental klinik ataçman kaybı olması veya en az iki dişte fasiyal yüzeylerde üç milimetre ataçman kaybı varlığı ile birlikte üç milimetreden fazla sondalama derinliğinin olması olarak tanımlanmıştır (Tonetti ve ark., 2018).

1.5. Periodontitisin Evreleme (Staging) ve Derecelendirmesi (Grading)

Evreleme hastalık şiddetini belirtirken derecelendirme hastalığın ilerleme hızını gösteren kategorizasyon değişkenleridir. Evreleme hastalık şiddetini belirtirken derecelendirme hastalığın ilerleme riskini gösterir. Evreleme, maksimum interdental ataçman kaybı miktarına göre primer olarak belirlenir. Ataçman kaybı ölçülemiyorsa kemik kaybı miktarı baz alınır. Bunun yanında kemik yıkımının paterni, sondalama derinlikleri, furkasyon içerikleri ve kalan diş sayısı gibi faktörler hastalığı bir üst evreye taşıırken (Çizelge 1.1); derecelendirme de primer kriter son 5 yıldaki KAK dır. Bu mümkün değilse radyografik kemik kaybı/yaş oranı baz alınarak derecelendirilir. Bunun yanında dereceyi artıran risk faktörleri vardır. Bunlar sigara kullanımı ve diyabettir (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.1. Periodontitis: Evreleme

	Periodontitis	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental KAK(en fazla kaybın görüldüğü bölge)	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	RKK	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta üçlüsü veya ilersine uzanan	Kökün orta üçlüsü veya ilersine uzanan
	Diş kaybı (periodontitise bağlı)	Diş kaybı yok	Diş kaybı yok	≤4 diş	≤5 diş
Komplekslik/Karmaşıklık	Lokal	- CD≤4mm - Genellikle horizontal kemik kaybı	- CD≤5mm - Genellikle horizontal kemik kaybı	- Derece II karmaşıklığa ilaveten; - CD≥6mm - Vertikal kemik kaybı≥3mm - Sınıf II veya III furkasyon problemi - Orta dereceli kenar defektleri	- Derece III karmaşıklığa ilaveten; - Kompleks tedavi gerektiren - Çiğneme fonksiyon bozukluğu - Sekonder oklüzal travma (diş mobilite derecesi≥2) - Şiddetli kenar defekti - bite collapse, drifting, flaring <20 diş varlığı(karşılıklı 10 tane)
Kapsam ve dağılım	Tanımlayıcı olarak dereceye ekle	Bütün dereceler için; Lokalize (<%30 diş etkilenmiş) Generalize Molar- keser tutulumu			

Çizelge 1.2. Periodontitis: Derecelendirme

	İlerleme		Derece A: Yavaş ilerleme	Derece B: Orta hızda ilerleme	Derece C: Hızlı ilerleme
Primer kriter Mümkün olduğunda doğrudan kanıtlar kullanılmalı	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Radyografik kemik kaybı veya KAK	5 yılda hiç kemik kaybı gözlenmemesi	5 yılda <2mm kemik kaybı	5 yılda ≥2mm kemik kaybı
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25 ile 1 arasında	>1
		Vaka fenotipi	Yüksek miktarda biyofilm birikimi düşük seviyede doku harabiyeti	Biyofilm miktarı ile uyumlu doku harabiyeti	Biyofilm miktarına oranla aşırı doku harabiyeti, hızlı ilerleme dönemlerinin ve/veya erken hastalık başlangıcının klinik tablo
Derece modifikasyon faktörleri	Risk faktörleri	Sigara	Sigara kullanmıyor	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diabet	Normoglisemik/diyabet tanısı konulmamış	Diabet tanısı konulan hastalarda HbA1c değeri <%7	Diabet tanısı konulan hastalarda HbA1c değeri ≥%7

1.6. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Subgingival dokuların periodontal patojenler tarafından enfekte edilmesi ile kronik inflamasyon meydana gelmektedir (Sokransky ve ark., 1998). Periodontitisli hastaların derin periodontal ceplerinde özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsyntia* ve *Treponema denticola* bulunmaktadır (Mysak ve ark., 2014; Singrao ve ark., 2015; Sharma, 2010; Dashper ve ark., 2011). Bu periodontal patojenlerden gelen lipopolisakkarit ve diğer virulan faktörleriyle birlikte konak makrofajları ve diğer inflamatuvar hücreleri uyararak tümör nekroz faktörü (TNF) - α , interleukin (IL) -1 β ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi bir dizi inflamatuvar sitokin üretimine yol açar (Page ve ark., 1997). Bu pro-inflamatuvar sitokinlerin ve virulan faktörlerinin varlığı; makrofajlar, fibroblastlar, epitel hücreleri ve nötrofiller tarafından matriks metalloproteinazların (MMP) üretimini stimüle etmektedir (Birkedal, 1993). MMP'ler devamında özellikle periodontal ligamentteki kolajen fibrillerin yıkımına yol açmaktadır. Aynı zamanda reaktif oksijen türleri (ROT), polimorfonükleer nötrofillerin (PMNL) inflamatuvar stimülasyon ve fagositoz sırasında üretilir (Chapple ve ark., 2007). Buna ek olarak, inflamatuvar sitokinler osteoblast ve T helper hücrelerin üzerinde reseptör aktivatör nükleer kappa β ligand (RANK-L) ekspresyonunu tetikler. Osteoblastlar ve T helper hücreleri üzerindeki RANK-L daha sonra osteoklast öncülleri üzerindeki RANK ile etkileşime girer. Olgun osteoklastlar alveolar kemik yıkımına aracılık eder (Taubman ve ark., 2005).

1.7. Oksidatif Stres ve Hipoksi

Oksidatif stres, organizmadaki pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulduğu durum olarak tanımlanır. Bu dengesizliğe ROT, serbest radikallerin ve diğer reaktif moleküler türlerin fazlalığı ve/veya dokulara doğrudan

veya dolaylı olarak verilen hasardan kaynaklanan antioksidan mekanizmalardaki eksiklik neden olmaktadır (Sanches ve ark., 2018).

Moleküler düzeyde, spesifik olmayan yangısal yanıt, ROT salınmasına yol açar. Genel olarak ROT, mikroorganizmaların ölümüne neden olduğu için bakteri istilasına karşı koruyucu rol oynar ve periodontal hastalıklarda, polimorfonükleer nötrofillerin (PMNL) inflamatuvar stimülasyonu ve fagositoz sırasında üretilir (Chapple ve ark., 2007; Grant ve ark., 2010).

Periodontal hastalık sürecinde, nötrofiller oksijen radikallerini aşırı ve uzun süreli olarak serbest bırakırlar. Bu kısmen bakteriyel biyofilmin sürekli mevcudiyetinin bir sonucudur. Olgunlaşan biyofilm bileşimi, inflamatuvar yanıtın spesifik olmayan bileşenini güçlü bir şekilde indüklemeye kabiliyetine sahip olan disbiyotik bakterileri içermektedir (Chapple ve ark., 2007).

Kronik inflamasyon sırasında, etkilenen dokularda sadece reaktif oksijen türleri artmaz, aynı zamanda antioksidan düzeylerinde de azalma gözlenir. Antioksidanlar, oksitlenebilir substrata göre düşük konsantrasyonlarda, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde azaltan veya engelleyen maddeler olarak tanımlanabilir (Sanches ve ark., 2015).

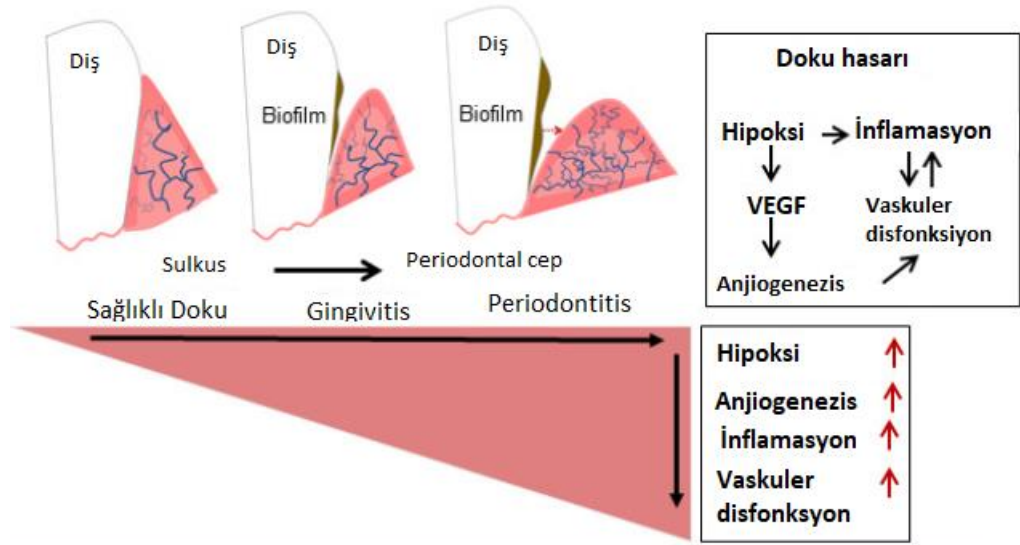
Antioksidanlar, ROT'un doğrudan ortadan kaldırılması ve bu zararlı ajanların neden olduğu hasarın onarımı yoluyla oksidatif hasarla mücadele ederler. Antioksidanlar ayrıca bazı redoks duyarlı proinflamatuvar gen transkripsiyon faktörlerini aşağı doğru düzenleyerek ve aynı anda inflamatuvar gen transkripsiyon faktörlerini düzenleyerek etki gösterirler (Buczko ve ark., 2015).

Dokuların yeteri kadar oksijenlenememesi hipoksiyle sonuçlanmaktadır. Kalbin çevreye pompaladığı oksijenli kan, hücre, doku, organ işlevi ve oksidatif fosforilasyon performansı için önemlidir. Hipoksi, solunum sistemi yetmezliği, yetersiz hemoglobin üretimi, hipoksinin kimyasal indüksiyonu veya bir organa yetersiz kan akışı gibi çeşitli mekanizmalarla oluşur (Adeyemi ve ark., 2021).

Oksijen mevcudiyeti sadece hücrenin hayatta kalması için değil, aynı zamanda hücrenin enerji metabolizmasının yanı sıra metabolik fonksiyonun sürdürülmesi için de önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Mohapatra ve ark.,2021).

Damardaki oksijen tükenmesi ve doku inflamasyonun sinerjik etkisi periodontitisin kronikleşmesi ve sisteme yayılmasının en kritik etkeni olabilir. Her iki durumda, inflamasyonu yöneten ve düzenleyen vasküler ağ, hipoksik ortamın hem inflamasyon nedeni hem de sonucu olabilir (Çelik ve Kantarcı., 2021).

Gingival inflamasyonda, diş yüzeyinde biyofilm oluşumu dokularda hipoksik bir mikro ortam oluşturarak inflamasyonu ve anjiyogenezi artırır. Periodontitis aşamasında, bozulmuş anjiyogenez, genişlemiş periodontal cep ve genişlemiş bir lezyon izlenmektedir. Anjiyogenez patolojik hale geldikçe, etkisi vasküler hemostaz disfonksiyonuna ve kontrolsüz inflamasyona neden olur. Sağlıklı dokularda anjiyogenez ile vaskülarizasyonun artırılması konakçıya patojen eliminasyonu için avantaj sağlar. Bununla birlikte, kronik periodontitiste anormal vaskülarizasyon, daha fazla inflamatuvar hücrenin, kimyasal mediatörlerin ve sitokinlerin taşınmasını kolaylaştırdığından periodontal inflamasyonun şiddetini artırır. (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Hipoksi ve inflamasyonun vasküler ağ üzerindeki etkileri (Çelik ve Kantarcı., 2021).

1.8. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

Oksidatif stresin en önemli belirteçlerinden biri olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), hasarlı DNA'da yer alan guaninin bazının oksidasyonu yoluyla oluşmaktadır (Lunec ve ark., 2002).

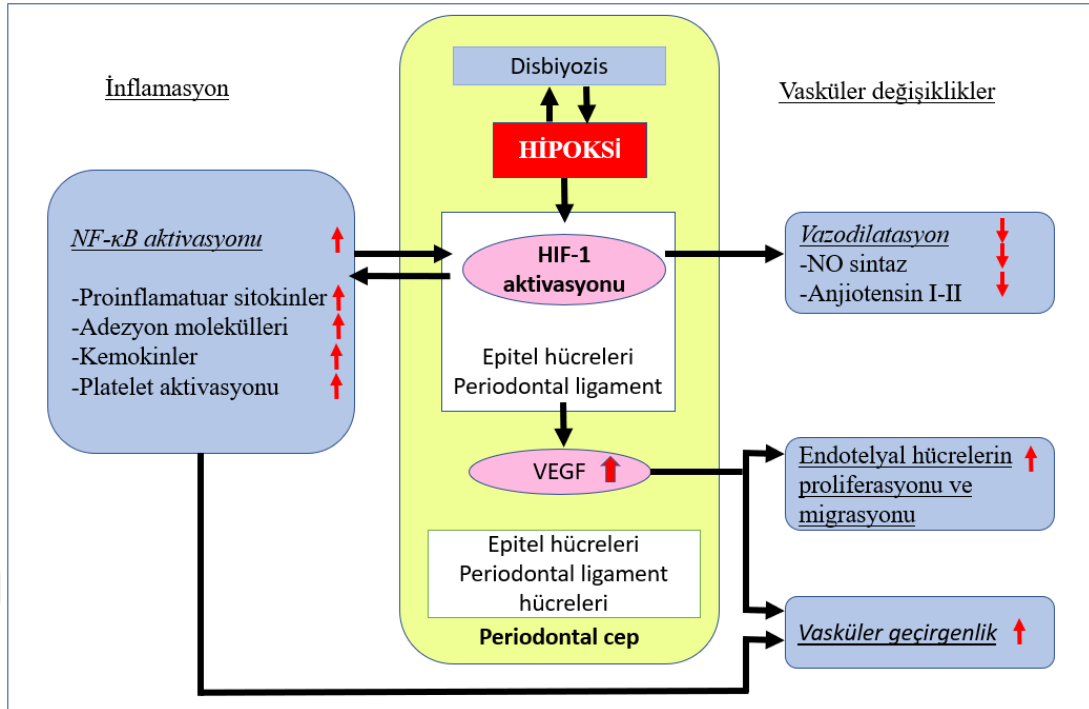
Çok sayıda çalışmada periodontal hastalığı olan deneklerin tükürüğünde sağlıklı deneklere kıyasla daha yüksek 8-OHdG seviyeleri gözlemlenmiş olup (Almerich-Silla ve ark., 2015; Kurgan ve ark., 2015), periodontal tedaviyi takiben seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir.

1.9. Hipoksiyle İndüklenen Faktör-1 α (HIF-1 α)

Hipoksik şartlar altındaki hücrelerin, kromatin modifikasyonları ve gen ekspresyonunun down regülasyonu ile temel olmayan süreçleri kapattığı bilinirken (Johnson ve ark., 2008), aynı anda oksijen sınırlaması altında hücrenin hayatta kalması için gerekli olan genler, hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörleri (HIF'ler) yoluyla yukarı doğru düzenlenir (Semenza, 2013; Mohapatra ve ark., 2019). HIF- α anjiogenez, eritropoez, Fe⁺⁺ metabolizması ve glukoz metabolizması gibi çeşitli metabolik süreçleri kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür (Anand ve Singh., 2013). Hipoksiye hücrel/doku yanıtının ana düzenleyicisi olan HIF-1 α , hipoksik duruma neden olan hastalıkların şiddetine bağlı olarak bir “öldürücü faktör” ve “koruyucu transkripsiyon faktörü” olarak hareket ederek ikili rol oynamaktadır (Freeman ve Barone., 2005). Ayrıca HIF-1 α glikoz taşınması ve glikoz metabolizmasında yer alan genlerin aktivasyonuna da yardımcı olabilir. Benzer şekilde HIF-1 α oksijen yokluğu meydana geldiğinde homeostazı sürdürmede hayati rol oynamaktadır (Sharp ve Bernaudin., 2004).

Periodontitisten etkilenen doku biyopsilerinde, Western blot ve anti-HIF-1 α immün boyama yöntemleri kullanılarak artmış HIF-1 α proteini saptanmış olup periodontal hastalıktaki doku hipoksisi bulgulanmıştır (Ng ve ark., 2011; Vasconcelos ve ark., 2016; Wang ve ark., 2017).

Şekil 1.3. periodontal cepteki hipoksik mikro ortamın vasküler ağ üzerindeki etkisini göstermektedir. HIF-1 α 'nın aktif olmakla birlikte epitel ve periodontal ligament hücrelerinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu artmaktadır. Aynı zamanda, HIF-1 α , NF-kB yolağı yoluyla da enflamasyonu indükler. Her iki yol da vasküler geçirgenliğin artmasına, vaskülarizasyonun artmasına ve vasküler biyoyararlanımın azalmasına yol açar (Çelik ve Kantarcı, 2021).



Şekil 1.3. Periodontal cepteki hipoksik mikro ortamın etkisi (Çelik ve Kantarcı,2021).

1.10. Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α)

TNF- α periodontal doku yıkımına sebep olan proinflatuar sitokindir. Lipopolisakkaritlere cevap olarak TNF- α aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, monositler ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. Doku hasarı veya fiziksel stres sonrasında kanda ilk saptanabilen sitokindir. Aynı zamanda birçok otoimmün hastalıkta inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır (Vilcek 2008). TNF- α osteoklastların gelişimini stimüle ederken fibroblastlarda apoptozisi indükleyerek hücre onarımını da sınırlamaktadır. TNF- α 'nın proinflatuar etkileri, selektin salgılamasıyla lökositlerin dahil olmasını kolaylaştıran endotelial hücrelerin uyarılması, makrofaj İL-13 üretiminin aktivasyonu, makrofaj ve dişeti fibroblastları tarafından PGE₂'nin indüksiyonunu içermektedir (Carranza's Clinical Periodontology 11'th Edition, syf 203).

TNF- α , hücre migrasyonundan doku yıkımına kadar birçok işlevi olan çok etkili bir sitokindir. TNF- α , nötrofillerin damar duvarına yuvarlanmasını ve yapışmasını teşvik etmek için adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu indükleyerek hücre göçünü etkiler ve bu da ekstrasvazasyona yol açar. Ayrıca, enfekte ve iltihaplı bölgelere hücre göçüyle ilgili kemokinlerin üretimini de uyarır. TNF- α ayrıca, matris metalloproteinazların ve RANKL'nin salgılanmasını ve bağlantı kemik oluşumunu teşvik eden eylemler yoluyla hücre dışı matris bozulması ve kemik erimesi ile de ilişkilidir (Çekici ve ark., 2014).

1.11.Triptofan (TRP)

Triptofan (TRP) diyet kaynakları yoluyla elde edilen esansiyel bir amino asittir. Diyetle alınan TRP bağırsaklarda absorbe edilerek kana geçer ve çoğunluğu albümine bağlı olup küçük bir fraksiyonu (%5-10) ise serbest TRP olarak bulunur (Badawy 2017).

TRP metabolizması, inflamasyonu kontrol eden, enerji homeostazını düzenleyen ve davranışı modüle eden metabolitler üretir (Sorgdrager ve ark., 2019).

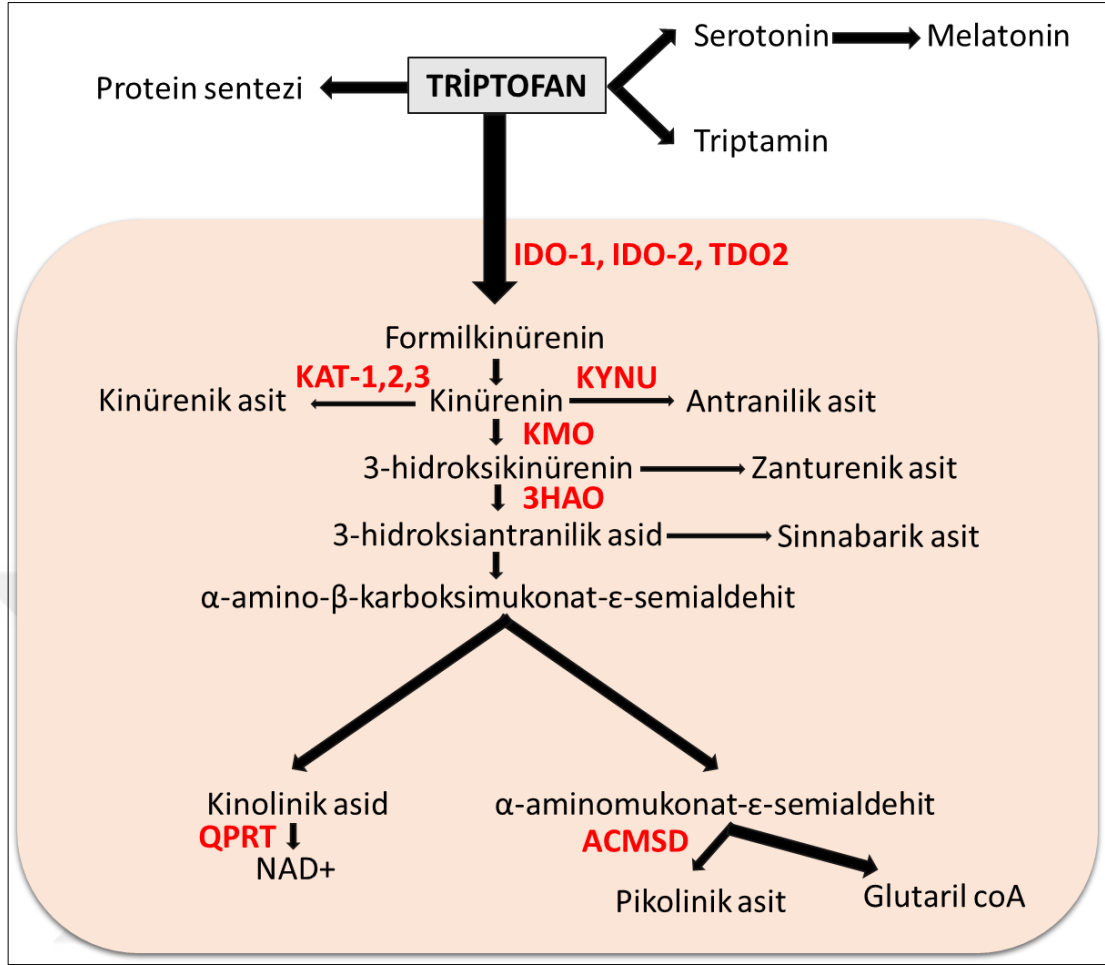
Karaciğer, TRP'yi çeşitli metabolik ürünlere indirgeyerek sistemik serbest TRP seviyelerini düzenler. TRP bilinen üç minör metabolik yol olan serotonin, triptamin ve indolepruvik asit yolları boyunca parçalanabilir, ancak karaciğer diyetteki TRP'nin çoğunu kinürenin yolağı (KY) aracılığıyla metabolize eder. Bunu başarmak için hepatositler, KY'nin ilk adımını katalize eden triptofan-2,3-dioksijenazı (TDO2) endojen olarak eksprese eder (Opitz ve ark., 2007).

1.12. Kinürenin Yolağı (KY)

Kinürenin yolağı, kantitatif olarak triptofan metabolizmasının ana yoludur ve diyetle alınan TRP yıkımının ~%95'ini oluşturur (Badawy, 2017).

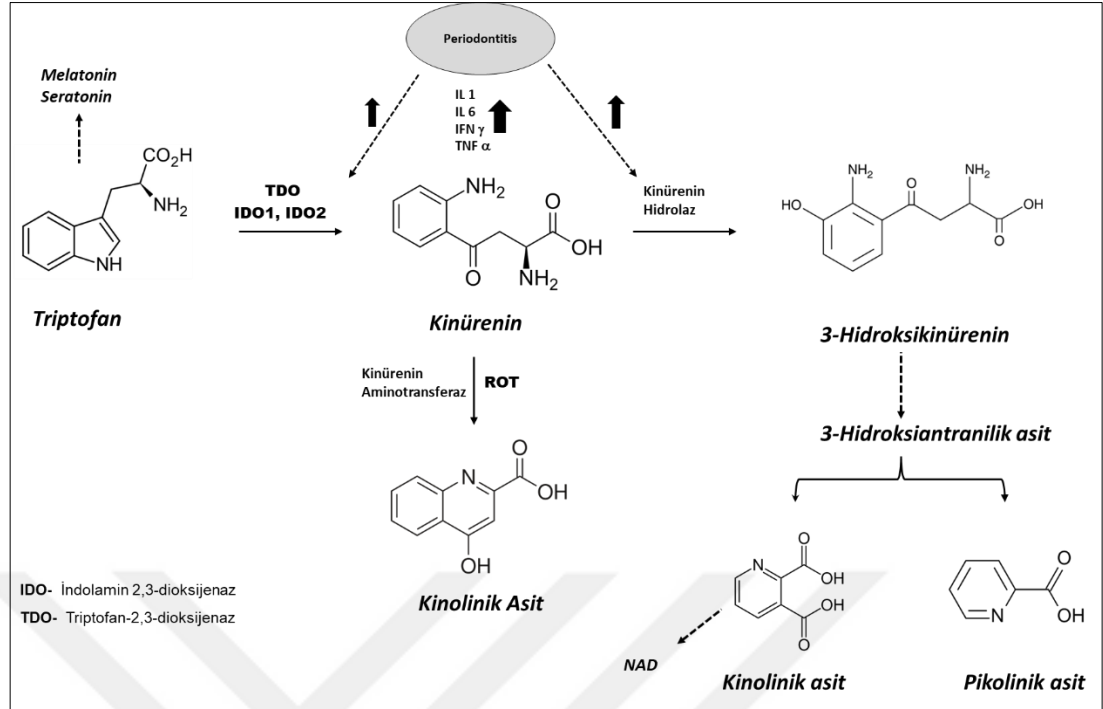
Karaciğerde KY, TRP yıkımının %90'ını oluştururken, ekstrahepatik dokularda normal fizyolojik koşullar altında yalnızca küçük bir katkı sağlar (<%5). KY ve KY metabolitlerin, özellikle bağışıklık sistemi ve nöronal fonksiyonla ilgili önemli biyolojik aktiviteleri, araştırmaların odak noktası haline gelmiştir (Badawy., 2019). KY'nin farklı fonksiyonları olmasının yanı sıra, NAD⁺ biyosentezin kontrolü, niasin biyosentezin kontrolü, karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesi, triptofan detoksifikasyonu ve sinir ve immün sistemlerinin regülatörü olması bu fonksiyonların bir kısmıdır.

KY, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Wang ve ark., 2015). Kinüreninler karaciğerde triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO2) enzimleri tarafından üretilirken, bağışıklık sistemi ve beyin hücrelerinde ise indoleamin-pirol 2,3-dioksijenaz-I ve II (IDO-1 ve IDO-2) tarafından üretilir. IDO, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinden eksprese edilir (Fukunaga ve ark., 2012; Savitz 2020). İlk olarak TRP, IDO-1 tarafından kinürenine (KYN) dönüştürülür ve daha sonra KYN, transaminasyon ile kinürenik aside (KYNA) veya hidroksilasyon ile 3-hidroksikinürenin'e (3OHKYN) dönüştürülür. 3OHKYN enzimatik olmayan bir şekilde kinolinik asit (QA) ve pikolinik asit (PA) oluşturmak üzere 3 hidroksi antranilik aside dönüşmektedir (Grohmann ve Puccetti., 2015; Schwarcz, 2016) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Triptofan metabolizması (Duque ve ark., 2020)

KY, fizyolojik koşullar altında iyi kontrol edilen bir mekanizma olmasına rağmen, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile değişmektedir (Song ve ark., 2017). Serumdaki düzensiz KY ve artan metabolit konsantrasyonları, multipl skleroz (Lovelace ve ark., 2016), nörodejeneratif bozukluklar (Breda ve aik., 2016), depresyon (Adibfar ve ark., 2016, Agudelo ve ark., 2014), şizofreni (Erhardt ve ark., 2001; Wonodi ve Schwarcz, 2010), diyabet (Oxenkrug, 2015), kanser (Wainwright ve ark., 2013; Munn ve Mellor, 2016), inflamatuvar bağırsak hastalığı (Wolf ve ark., 2004) ve kardiyovasküler hastalıklar (Wang ve ark., 2010,) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, KY'nin periodontal hastalıklarda da aktive olabileceğini gösterdi (Nisapakultorn ve ark., 2009; Moon ve ark., 2013; Kurgan ve ark., 2022) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Tryptofan (TRP), Kinürenin (KYN) ve metabolitleri ve periodontal hastalıkla olası ilişkisi

KYN metaboliti bağışıklık aktivitesinin ilginç bir yönü, aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) rolüdür. AhR, bağışıklık tepkilerini hem koruyucu hem de yıkıcı şekillerde kontrol edebilir; endojen ligandlar, aşırı inflamasyonu ve otoimmüniteyi önlemek için bağışıklık tepkisinin sönümlenmesini kolaylaştırır ve eksojen ligandlar, enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtların kendi yıkımına karşı direncini artırmak için sinyal görevi görür (Badawy 2019).

Aktive olmuş KY, spesifik reaksiyonlara yol açar; KYN, T hücrelerinde ve dendritik hücrelerde AhR bağlanır ve reseptörü aktive eder, böylece efektör T hücreleri düzenleyici T hücrelerine dönüşür ve IDO oluşumu artar. Bu KYN/AhR/IDO döngüsü, T hücrelerde immün tolerans gelişimine katkıda bulunarak homeostazın devamlılığı için immün sistemi baskılayabilir (Grohmann ve Puccetti., 2015). AhR'nin periodontal inflamasyonda yer aldığı bilinmektedir (Hao ve ark., 2022; Opitz ve ark., 2011). Bu bilgiden yola çıkarak KYN/AhR/IDO döngüsünün de periodontal hastalıkta rol alabileceği düşünülmektedir. Bazı kinüreninler (örneğin, KYNA ve 3OHKYN) antiinflamatuvar bir özelliğe sahiptir (Cihan ve ark., 2022) ve

immün toleransı destekleyebilir. Ayrıca bu yolaktaki QA ve PA, oksidatif stresin düzenlenmesi ve hücre farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir (Guillemin 2012; Jones ve ark., 2013; Duque ve ark., 2020).

Bağışıklık sistemi, KY'nin başka bir modülatörüdür. Kısaca, interferon gammanın (IFN- γ) yanı sıra, IDO, özellikle IL-1, IL-2 ve TNF- α gibi diğer proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenebilir, ancak IL-4 ve IL-13 tarafından inhibe edilir. IFN- α ayrıca kinürenin hidroksilaz mono oksijenaz (KMO), kinüreninaz ve 3- Hidroksiantranilik asit 3,4-dioksijenaz (3-HAAO)'yu yukarı regüle eder, ancak TDO, Kinürenin aminotransferaz (KAT) ve Kinolinat Fosforibosil transferaz (QPRT)'yi azaltır (Campbell et al., 2014).

Nikotinamid-adenin dinükleotitlerinin (NAD⁺)'nın çoklu hücresel ve sistem düzeylerindeki hayati rolleri nedeniyle, NAD⁺ sentezinin KY'nin en önemli işlevi olduğunu öne sürmek abartı olmaz. Kantitatif olarak, TRP'den NAD⁺ sentezi, niasin'den daha verimlidir. Bu nedenle, diyet TRP'si, karaciğer NAD'ı yükseltmede diyetteki nikotinamid veya nikotinik asitten daha etkilidir (Bender, 1982).

1.13. Kinürenin (KYN)

KYN, TRP katabolizma yolundaki ilk üründür. Prooksidan etkiler sergilemekle birlikte, KYN'nin aerobik ışınlanması süperoksit radikalleri üretir (Wang ve ark., 2015). Artan KYN düzeylerinin, naturel killer (NK) hücrelerde reaktif oksijen türleri yolağıyla hücre ölümüne (Song ve ark., 2011) ve sistemik inflamasyonda daha düşük kan basıncına neden olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2010; Changsirivathanathamrong ve ark., 2011).

1.14. Kinürenik Asit (KYNA)

KYNA, kinürenin aminotrasferaz (KAT) enzimin aracılık ettiği bir KYN metabolitidir. KYNA seviyeleri sadece beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında (Turski ve ark., 1988; Swartz ve ark., 1990)) değil, aynı zamanda periferik dokularda da (Parada-Tursca ve ark., 2006; Pawlak ve ark., 2012; Agudelo ve ark., 2014) bulunduğu belgelenmiştir. KYNA'nın birkaç inflamatuvar yolağının baskılanmasında rol oynadığı bilinmektedir (Wang ve ark., 2006). KYNA ayrıca, ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan AhR üzerindeki agonistik etkileri yoluyla bağışıklık tepkisini de düzenlemektedir. AhR sinyalinin, makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde sitokin salınımının sonlandırılmasında önemli bir rol oynadığı görülmektedir (Opitz ve ark., 2011). KYNA, lipid peroksidasyonu ve ROS oluşumunu önleyerek antioksidan özellikleriyle de bilinmektedir (Lugo-Huitron ve ark., 2011).

1.15. 3- Hidroksikinürenin (3- OHKYN)

KY'nin bir başka metaboliti olan 3-OHKYN, kinürenin-3-monooksijenaz (KMO) enzimi tarafından katabolize olmaktadır. 3-OHKYN hem prooksidan hem de antioksidan özelliklere sahip dual etkili bir metabolittir. 3-OHKYN o-aminofenol yapısı nedeniyle toksisite göstermektedir (İshii ve ark., 1992). 3-OHKYN'in endotel hücre apoptozunu hızlandırdığı ve NADPH oksidaz aracılı süperoksit anyonlarının oluşumunu teşvik ederek endotel disfonksiyonuna neden olduğu hem in vivo, hem in vitro olarak gösterilmiştir (Wang ve ark., 2014). Sitotoksik etkilerinin yanında 3-OHKYN mesane kanserine sebep olabileceği yönünde bulgular vardır (Bryan ve ark., 1964). Ayrıca, 3-OHKYN proinflamatuvar bir KY metabolitidir. 3-OHKYN

TDO'nun aktivitesini deęiřtirmezen kinürez enzimin aktivitesini inhibe etmektedir (Badaway ve Bano., 2016).

1.16. Kinolinik Asit (QA)

KY'nin son metabolitlerinden olan QA, 3-OHKYN'nin 3-hidroksiantranilik aside (3-OHAA) dönüşmesinden ortaya çıkmaktadır. Nörotoksik olarak tanınan QA, enerjinin karşılanması için önemli rol oynamaktadır (Moffet ve ark., 2020). QA, astrositler tarafından glutamatın geri alımını inhibe edebilen ve eksitotoksositeye yol açan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonistidir. QA, reaktif oksijen türlerinin oluşturulması, kan beyin bariyerinin bozulması, hücre iskeletinin bozulması, tau fosforilasyonunun teşvik edilmesi ve otofajinin bozulması dahil olmak üzere en az dokuz farklı mekanizma (Guillemin 2012) yoluyla nörotoksik etkilere neden olur. QA, proinsülin sentezini ve pankreas hücrelerinden insülin salınımını azaltır (Okamoto 1975). QA ayrıca astrositlerde proinflatuar mediatörlerin üretimini indükleyerek inflamatuvar yanıtı güçlendirir (Guillemin ve ark., 2003).

1.17. Pikolinik Asit (PA)

QA tersine antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ancak immün sisteminde en az araştırılan KY metabolitidir. Özellikle karbohidrat sentezinde, çinko emilimini ve biyoyarar durumda olmasını sağlayarak kilit rol oynamaktadır (Badawy 2019). PA, makrofajları aktive etme ve mononükleer hücrelerin (monositler ve T lenfositler) aterosklerotik lezyonlara alınmasında önemli bir rol oynayan β -kemokin ailesine ait

inflamatuvar kemokinlerin ekspresyonunu indüklemeye yeteneğine sahiptir (Bosco ve ark., 2000).

1.18. Periodontal Hastalıkta Tükürüğün Önemi

Periodontal hastalığı teşhis etmek ve ön görebilmek için tükürük önemli role sahiptir. Tükürük, oral mukoza yüzeyleri, gingival sulkus ve diş yüzeylerinden komponentlerini içeren kolay ulaşılabilen bioksiddir. Ağızı kolonize eden mikroorganizmalar ve diğer eksogenöz içerikleri barındırdığı için konağın çevresiyle olan ilişkisinin saptanmasında yardımcı olmaktadır (Trivedi ve ark., 2017).

Metabolitlerin, sitokinlerin, sinyal moleküllerinin veya hormonların çoğu, pasif filtrasyon yoluyla belirli bir miktarda tükürüğe geçer ve tükürükteki seviyeleri, plazmadaki seviyelerin yansımasıdır. Tükürüğün bir biyobelirteç sıvısı olma potansiyeli, yaklaşık %25-30'u kanla paylaşılan 2.000'den fazla proteinin varlığını tanımlayan oldukça hassas proteomik analizlerin sonuçları ile desteklenmiştir (Loo ve ark., 2010). Teşhis materyali olarak tükürük kullanmanın bir avantajının, invaziv olmayan ve tekrar tekrar laboratuvar testleri için elde edilebilmesi olduğunu belirtmek de önemlidir (Nunes ve ark., 2015).

Tükürük hem kendi bileşenlerini hem de cep sıvısı bileşenlerini, mikroorganizmaları ve periodonsyumda devam eden inflamasyon ürünlerini değil, aynı zamanda sistemik süreçlere eşlik eden metabolitleri ve sinyal moleküllerini de içeren çok karmaşık bir sistemdir. Tükürüğün bazı bileşenleri, proteolitik enzimler gibi birden fazla kaynaktan gelebilir. Bunlar sadece PMNL ve periodontal mikroorganizmalardan değil, aynı zamanda inflamasyon ürünlerine benzer şekilde kan dolaşımından da gelmektedir (Podzimek ve ark., 2016).

Hipoksik koşullarda hem triptofan hem triptofan metabolitlerinin ekspresyonunun azaldığı ve bu etkininin triptofanı kinürenin yolağına sokan ilk katalitik enzim olan triptofan-2,3 dioksejenaz inhibisyonu ile gerçekleştiğı bilinmektedir (Mohapatra ve ark., 2019; Mohapatra ve ark., 2021). Literatürde periodontitis patogeneğinde hem triptofan hem de kinürenin yolağını inceleyen ve bunları klinik periodontal parametrelerle doğrudan karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur (Kurgan ve ark., 2022). Bu alışma doğrutusunda KY'nin oral bakteriyel enfeksiyon ve immün inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste kritik bir rol oynayabileceğini ve periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisinde bir köprü görevi görebileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konu ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle yine periodontal hastalıkta önemli olan hipoksi ve oksidatif stresin bu yolak ile ilişkisi ve periodontal hastalık üzerindeki etkilerinin araştırılmasının literatür için önemli katkılar sağlayacağı düşünölmektedir. Tüm bu bilgilere dayanarak hipoksi, HIF-1 α , TNF- α , KY ile periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğı hipotezinden hareketle çalışmamızın amacı; generalize Evre III periodontitis hastalarında TNF- α , HIF-1 α , 8-OHdG, TRP, KYN, KYN/TRP oranı, KYNA, 3-OHKYN, PA ve QA'nın serum ve tükürük seviyelerini belirlemek ve periodontal klinik parametreler ile bu biyobelirteçler arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Tasarımı ve Çalışma Popülasyonu

Kesitsel, açık etiketli, kontrollü çalışma şeklinde tasarlanan tez çalışmamıza etik kurul izni (İstanbul Medipol Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu, E-10840098-772.02-7723 sayı ve 23/12/2022 tarihli izni ile) alındıktan sonra sistemik olarak sağlıklı generalize evre III periodontitis teşhisi konmuş 23, sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 22 gönüllü birey dahil edilmiştir (Tonetti ve ark., 2018). Katılımcılardan elde edilen tükürük ve serum örnekleri çalışma materyali olarak kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireyler gönüllü onam formunu imzaladı.

Çalışmaya dahil olması için uygun görülen kriterler:

- 18 yaşından büyük olmak
- Minimum 15 daimi doğal dişi olmak, (3. molar dişler hariç)
- Ortodontik aparey kullanmıyor olmak,
- Hamile/emzirme döneminde olmamak,
- Sistemik olarak sağlıklı olmak,
- En az 6 aydır anti-mikrobiyal ve/veya anti-inflamatuar ilaç

kullanmamış olmak

- En az 12 aydır periodontal tedavi görmemiş olmak
- Sigara kullanmamak

Çalışmaya dahil edilmesi için uygun olmayan kriterler:

- Gebelik ya da emzirenler,
- Periodontal dokular üzerinde etkisi olabilen ilaç kullanımı veya sistemik olarak hastalıklı olmak,
- Çalışmaya katılmadan 6 ay içerisinde anti-inflamatuar/anti-mikrobiyal ilaç kullanmış olmak,
- Son 12 ayda periodontal tedavi görmüş olmak,
- 3. molar dişler hariç, <16 dişe sahip olmak

2.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Klinik olarak periodontal durum tanısını koymak üzere 2017 Dünya çalıştayında (Tonetti ve ark., 2018) belirlenen aşağıdaki kriterler kullanılmıştır:

2.2.1. Periodontal Açıdan Sağlıklı

Alveol kemiği kaybı belirtisi olmaması ve tüm ağız kanama skorunun < %20 olması durumudur. Buna göre:

- Periodontal hastalık hikayesi bulunmamak
- Sondalama derinliği ≤ 3 mm

- Klinik ataçman kaybı ≤ 1 mm
- Klinik gingival inflamasyon bulgularının olmaması
- İyi ağız hijyeni varlığı

2.2.2.Generalize Evre III Periodontitis

- 1) Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental KAK.
- 2) Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte bukkal veya palatinal/lingual bölgede KAK ≥ 3 mm ile sondalama derinliği >3 mm olduğu durumlardır.

Aynı zamanda komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental alanda radyografik kemik kaybı olan veya bukkal veya palatinal/lingual bölgede %15'ten fazla kemik kaybı ile birlikte 2 veya daha fazla dişte >3 mm sondalama derinliği olması durumudur (Tonetti ve ark., 2018).

2.3. Periodontal sağlık veya hastalık durumlarının Belirlenmesi

Katılımcıların periodontal durumlarının tespiti yapılması için tüm dişlerin 6 yüzeyinden plak indeksi (PI), sondalamada cep derinliği miktarı (SCD), sondalamada kanama varlığı (SK) ve klinik ataçman kaybı (KAK) ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Klinik periodontal ölçümler, bireyin tükürük örneklerini etkilememesi için, tükürük örneklerinin toplanmasından sonra yapıldı ve kaydedildi.

2.3.1.Sondalama Cep Derinliğinin (SCD) Belirlenmesi

Cep derinliği, cep tabanı ile dişeti kenarı arası mesafe olarak değerlendirildi. Ölçüm yapılırken periodontal sondu kendi ağırlığını kullanarak dişin aksına paralel olarak kullanılmasına özen gösterilmiştir. Williams periodontal sondasının (LM Dental AB, Nynäshamn, İsveç) kullanarak her dişin 6 ayrı noktası (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual, distolingual) ölçüldü. Ölçümler her katılımcı için ve ağız ortalaması hesaplanarak milimetre (mm) cinsinde kaydedilmiştir.

2.3.2.Klinik Ataçman Kaybının (KAK) Belirlenmesi

Ataçman kaybı: cep tabanı ile mine sement sınırı (MSS) arasındaki mesafeden cep derinliğinin çıkarılmasıyla belirlenmiştir. KAK her diş için 6 bölgeden kaydedilmiştir. Ölçümler periodontal sond kullanarak mm olarak kaydedildi.

2.3.3.Dental Plak Miktarının Belirlenmesi

Plak indeksi (PI) (Silness & Loe, 1964): Bu indekste dişin her yüzeyi için verilen skorlar toplam 6 yüzeye bölündü ki dişin skorunu hesaplayalım. Katılan bireylerin plak skorunu bulmak için diş skorlarının toplamı diş sayısına bölündü.

Skor 0: Dişte plağın bulunmaması

Skor 1: sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığın mevcut olması ancak serbest olarak gözlenemeyen plak için verilen skor

Skor 2: Çıplak gözle izlenebilen plağın varlığı. Sondun ucunda orta kalınlığı olan plak mevcudiyeti

Skor 3: mikrobiyal dental plağın gingival sulkusu dolduracak kadar fazla olması

2.3.4. Sondalamada Kanamanın (SK) Belirlenmesi

Ainamo ve Bay (1975) metodundan geliştirilen indekste cep içinde hafifçe dolaşarak sondalama işlemi yapıldı ve kanama değerlendirildi. Sondalama sonucunda dişetindeki kanamanın varlığına veya yokluğuna bakılarak değerlendirme yapıldı.

SK her dişin 6 bölgesi için değerlendirilip, yüzde olarak kaydedilmiştir.

2.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Her katılımcıya protokol anlatıldıktan sonra 09:00-11:00 saatleri arasında uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmıştır. Katılımcılardan işlemten en az 2 saat önce oral hijyen uygulamaları yapmaktan, yemek yemekten ve sıvı tüketmekten kaçınmaları istenmiştir. Katılımcılar distile su kullanarak ağızlarını çalkaladıktan sonra, 5 dakika boyunca steril tüplere ağız içerisinde biriken tükürüğü topladılar. Numuneler daha sonra 10000 rpm'de (10 dakika) santrifüjlendi ve ependorf tüplerine aktarıldı, numuneler analiz için -80°C'de saklandı (Kurgan ve ark., 2022).

2.5. Serum Örneklerinin Toplanması

Venöz kan numuneleri standart veni punktur ile toplandı ve numuneler pıhtılaşmaya izin vermek için 30 dakika oda sıcaklığında tutuldu. Tüpler daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Tüm örnekler analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

2.6. Deneylerin Uygulanması

Tükürük ve serum örneklerinde TNF- α , HIF-1 α , 8-OHdG düzeyleri ELISA ile; TRP, KYN, KYN/TRP oranı, KYNA, 3OHKYN, PA ve QA ise LC/MS-MS ile analiz edilmiştir.

2.6.1. Tükürük ve Kan Örneklerinde TRP, KYN, KYN/TRP oranı, KYNA, 3OHKYN, PA ve QA Seviyelerinin LC-MS/MS Yöntemi ile Değerlendirilmesi

TRP, KYN ve KYN metabolitleri (KYNA, 3OHKYN, PA ve QA), sıvı kromatografi kütle spektrometrisi (LC MS/MS) yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. 10 μ l IS karışımı (TRP, KYN, KYNA, PA, QA ve 3OHKYN) içeren 370 μ l aseton-MeOH, 100 μ l tükürük veya serum numunelerine ilave edilmiştir. Karışım 60 sn vortekslenmiş, -20 °C'de 15 dakika inkübe edilmiş ve ardından 12.000 g'de 4 °C'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatant (400 μ l) yeni bir tüpe aktarılıp iki eşit parçaya bölünmüştür. Azot gazı altında buharlaştırmadan sonra, 70 μ l türevlendirme reaktifi (n-bütanol-asetil klorür, 9:1,

v/v) ilave edilmiş ve 60 °C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Karışım, sulandırmadan önce nitrojen altında buharlaştırılmıştır. Numunenin her iki parçası 100 ul başlangıç eluentinde çözülmüştür. İki numune birleştirilmiş ve KYN metabolit ölçümü için kullanılmıştır. Doğrusallık değerleri TRP için 30.000, KYN için 2500 ve 3OHKYN, KYNA, PA ve QA için 1000'dir. Metabolitler için geri kazanım (%) 91 ile 106 arasında değişmektedir. LOD (nTRP, KYN, 3OHKYN, KYNA, PA ve QA için ml) değerleri sırasıyla 18.9, 12.1, 2.1, 1.5, 0.6 ve 1.1 iken, LOQ (ng/ml) değerleri sırasıyla 48.4, 27.3, 4.8, 3.9, 1.8 ve 2.4'tür. Kesinlik değerleri TRP için <9.2, KYN için < 12.5, 3OHKYN için <13.7, KYNA için 13.5, PA için <12.9, QA için <14,4'tür.

2.6.2. Tükürük ve Kan Örneklerinde TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG Seviyelerinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirilmesi

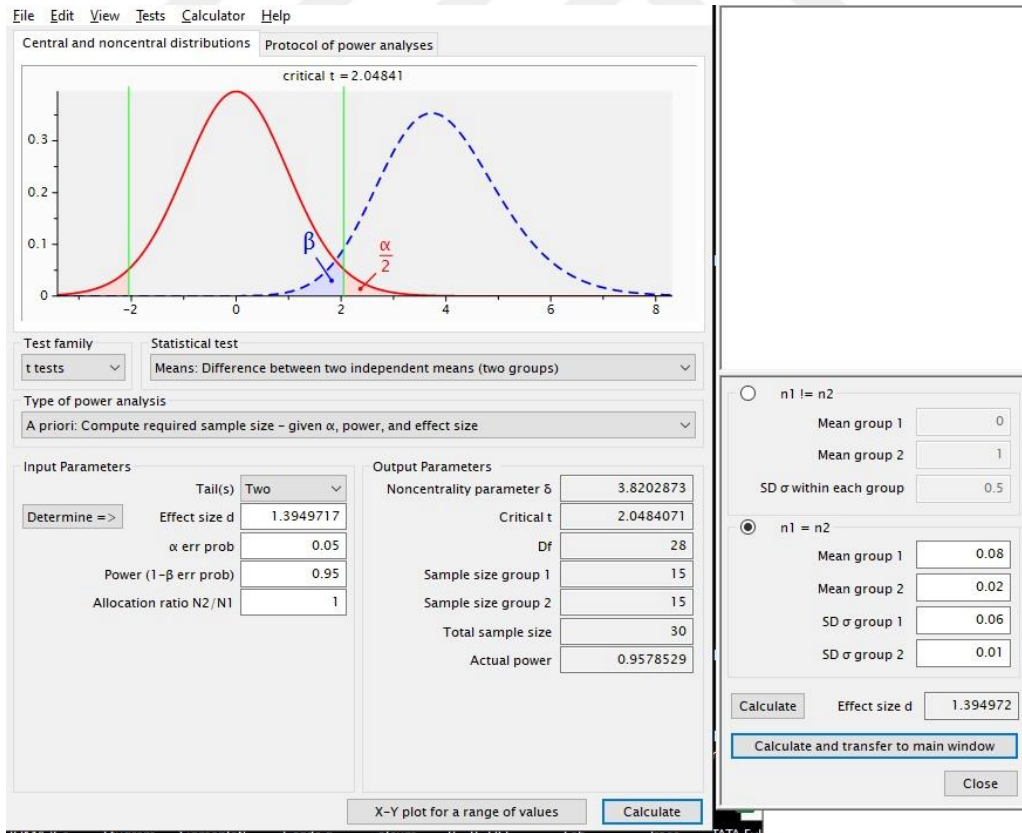
TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG seviyeleri hem serum hem de tükürük örneklerinde ticari ELISA kitleri ile belirlenmiştir.

Tükürük ve serum örneklerinde ticari kitler kullanılarak TNF- α (USCN, Cloud-Clone Corp, USA), HIF-1 α (USCN, Cloud-Clone Corp, USA) ve 8-OHdG (USCN, Cloud-Clone Corp, USA) seviyeleri ELISA testi kullanılarak, üretici firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır. Kısaca, her kuyucuğa 100 μ l standart veya numune eklenmiş ve 37 °C'de 1 saatte inkübe edilmiştir. Daha sonra 100 μ l hazırlanmış Saptama Reaktifi A eklenmiş ve 1 saat 37 °C'de inkübe edilmiştir. Örnek kuyucukları, 100 ul hazırlanmış Saptama Reaktifi B eklenmeden ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmeden önce üç kez yıkanmıştır. İkinci bir yıkamadan sonra, 90 μ l Substrat Solüsyonu eklenmiş (kuyucuk başına 0.1 ml) ve 37 °C'de 10–20 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra durdurma solüsyonu (50 μ l) eklenmiş ve 450 nm²'de bir mikropłaka okuyucu kullanılarak yapılan kolorimetrik değerlendirme ile numune kuyularının absorbansı hemen ölçülmüştür. Konsantrasyonlar, test standart eğrisine göre belirlenmiştir. Test içi ve testler arası kesinlik < %10 ve < %12'dir. Kitlerin

minimum saptanabilir aralığı TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG için sırasıyla 7.8-500 pg/mL, 0.156-10ng/mL ve 74.07-6000 pg/mL'dir. Tüm numuneler iki kopya halinde çalıştırılmış ve değerlerin ortalaması alınmıştır. TNF- α , HIF-1 α ve 8-OHdG seviyeleri sırasıyla pg/ml, ng/ml ve pg/ml birimleri ile gösterilmiştir.

2.7. İstatistiksel Analiz

Güç analizi 3.1.9.2 G*Power istatistik yazılımı kullanılarak önceden yapılmıştır. KYN düzeylerinin iki grup analizi, 0,05 α -hata ve %95 güç için büyük bir etki büyüklüğü (1) kullanıldığında, ortaya çıkan toplam örneklem büyüklüğü grup başına toplam 15'tir. (Şekil 2. 1)



Şekil 2.1. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için kullanılan G power analizi

İstatistiksel analizler için SPSS 26.0 (IBM SPSS Inc., New York, NY, USA) programı kullanılmıştır. Verilerin normalliğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Örneklerin sağlıklı ve periodontitis gibi hastalık kategorileri arasında normal olarak dağıldığı gruplar arası karşılaştırmalarda, parametreler arasındaki farkları karşılaştırmak için student's t testi kullanılırken, normal dağılmayan örnekler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet değişkeninin gruplar arası karşılaştırması için X^2 testi kullanılmıştır. Periodontal klinik parametreler ile biyokimyasal biyobelirteçler arasındaki korelasyonları belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Testler için anlamlılık $\alpha = 0.05$ olarak belirlenmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmada periodontitis grubunda 9'u kadın ve 14'ü erkek toplam 23 hasta ve kontrol grubunda 14'ü kadın 8'i erkek toplam 22 sağlıklı birey değerlendirilmiştir (Çizelge 3.1). Yaş periodontitis grubunda ortalama 41.39 ± 7.13 , kontrol grubunda ortalama 40.05 ± 7.00 'dir (Çizelge 3.1).

3.2. Klinik Bulgular

Klinik periodontal parametreler (Pİ, SCD, SK, KAK) periodontitis ve kontrol grubuna dahil bireylerin, ağızdaki tüm dişlerin altı yüzeyinden alındı. Tüm değerler periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Demografik, Biyokimyasal ve Klinik Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametreler	Kontrol (n=22)	Periodontitis (n=23)	p
Yaş (yıl)	40.05 ± 7.00	41.39 ± 7.13	0.527
Cinsiyet (K/E)	14/8	9/14	0.100
Pİ	0.34 ± 0.42	1.40 ± 0.39	<0.001
SCD (mm)	1.65 ± 0.22	3.49 ± 0.55	<0.001
SK (%)	5.67 ± 2.95	37.99 ± 13.21	<0.001
KAK (mm)	0.43 ± 0.93	4.13 ± 0.72	<0.001

Pİ: plak indeksi; SCD: sondalamada cep derinliği; SK: sondalamada kanama; KAK: klinik ataçman kaybı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark $p < 0.05$ olarak gösterilmiştir. Cinsiyet için X^2 testi kullanılırken, diğer parametreler için Student's t testi kullanılmıştır.

3.3. Biyokimyasal Bulgular

Biyobelirteçlerin serum ve tükürük seviyelerinin gruplar arası karşılaştırması Çizelge 3.2’de sunulmuştur.

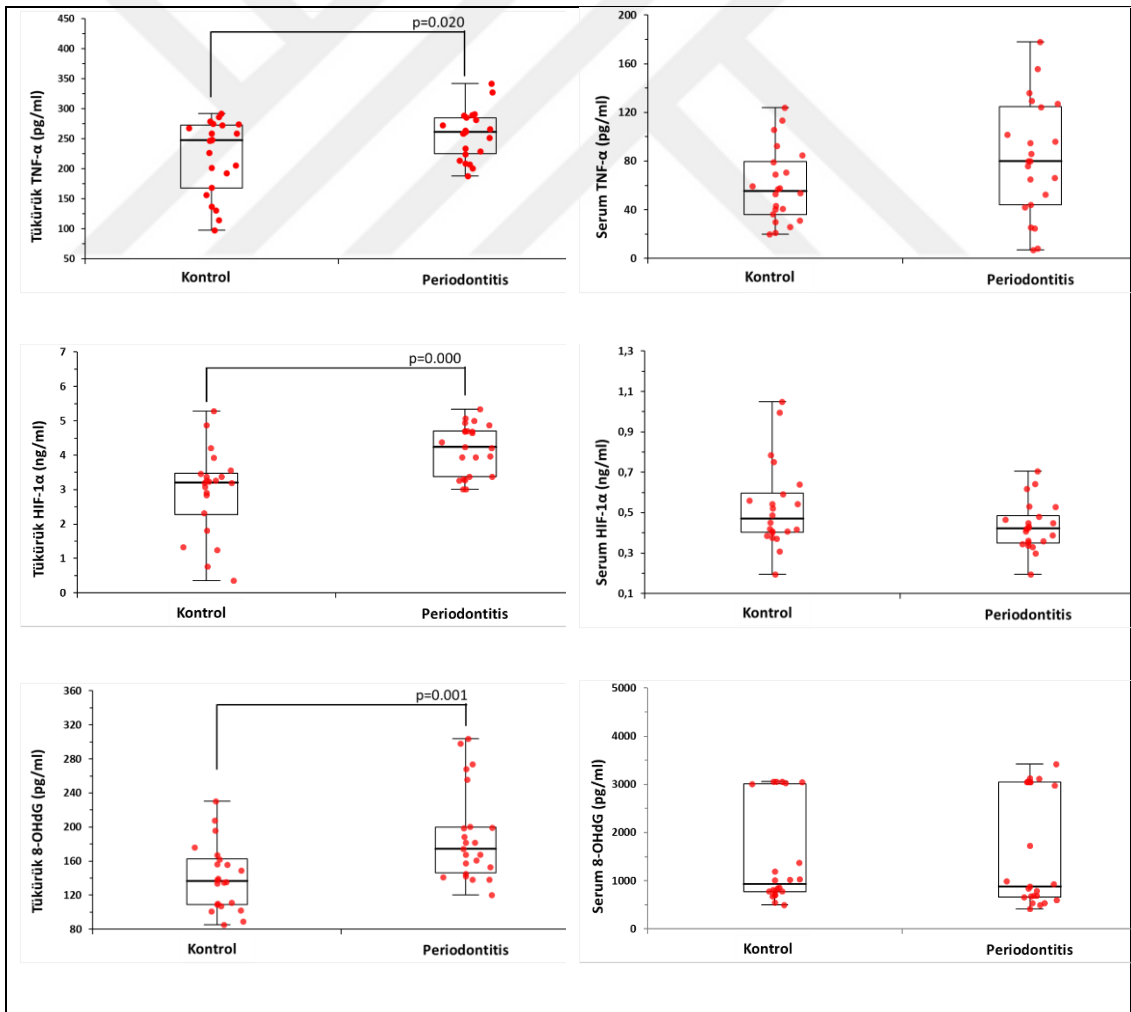
Çizelge 3.2. Serum ve tükürük biyobelirteç düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

Biyobelirteçler	Kontrol n=22	Periodontitis n=23	p
TNF- α tükürük (pg/ml)	247.5 (167.9-273.0)	261.2 (225.6-285.1)	0.020
TNF- α serum (pg/ml)	55.44 (36.08-79.48)	79.89 (44.10-124.67)	0.067
8-OHdG tükürük (pg/ml)	136.4 (108.8-162.4)	174.3 (146.4-200.0)	0.001
8-OHdG serum (pg/ml)	934.7 (770.0-3011.3)	875.6 (661.0-3046.3)	0.767
HIF-1 α tükürük (ng/ml)	3.22 (2.28-3.47)	4.24 (3.37-4.70)	0.000
HIF-1 α serum (ng/ml)	0.47 (0.40-0.60)	0.42 (0.35-0.48)	0.112
TRP tükürük (ng/ml)	24971.9 (23504.9-26483.6)	19120.2 (18236.0-22124.5)	<0.001
TRP serum (ng/ml)	1546.6 (1044.9-2920.4)	551.6 (482.6-698.7)	<0.001
KYN tükürük (ng/ml)	27.43 (15.70-35.15)	27.71 (22.76-32.99)	0.210
KYN serum (ng/ml)	134.04 (111.54-171.19)	159.58 (134.69-224.57)	0.031
KYN/TRP oranı tükürük	0.001 (0.001-0.001)	0.001 (0.001-0.002)	0.012
KYN/TRP oranı serum	0.09 (0.04-0.13)	0.29 (0.21-0.46)	<0.001
KYNA tükürük (ng/ml)	8.70 (5.33-23.22)	8.21 (6.51-17.82)	0.851
KYNA serum (ng/ml)	18.81 (9.98-27.28)	20.93 (13.80-25.19)	0.425
3OHKYN tükürük (ng/ml)	16.41 (12.39-20.58)	22.56 (16.89-30.16)	0.002
3OHKYN serum (ng/ml)	8.74 (7.02-9.81)	7.56 (5.85-9.24)	0.210
PA tükürük (ng/ml)	6.62 (4.65-9.30)	13.14 (10.12-19.01)	0.002
PA serum (ng/ml)	11.08 (8.67-14.32)	17.12 (12.00-21.82)	0.002
QA tükürük (ng/ml)	10.19 (6.30-15.58)	9.46 (6.34-12.96)	0.606
QA serum (ng/ml)	38.22 (26.62-48.51)	37.46 (25.30-47.49)	0.925

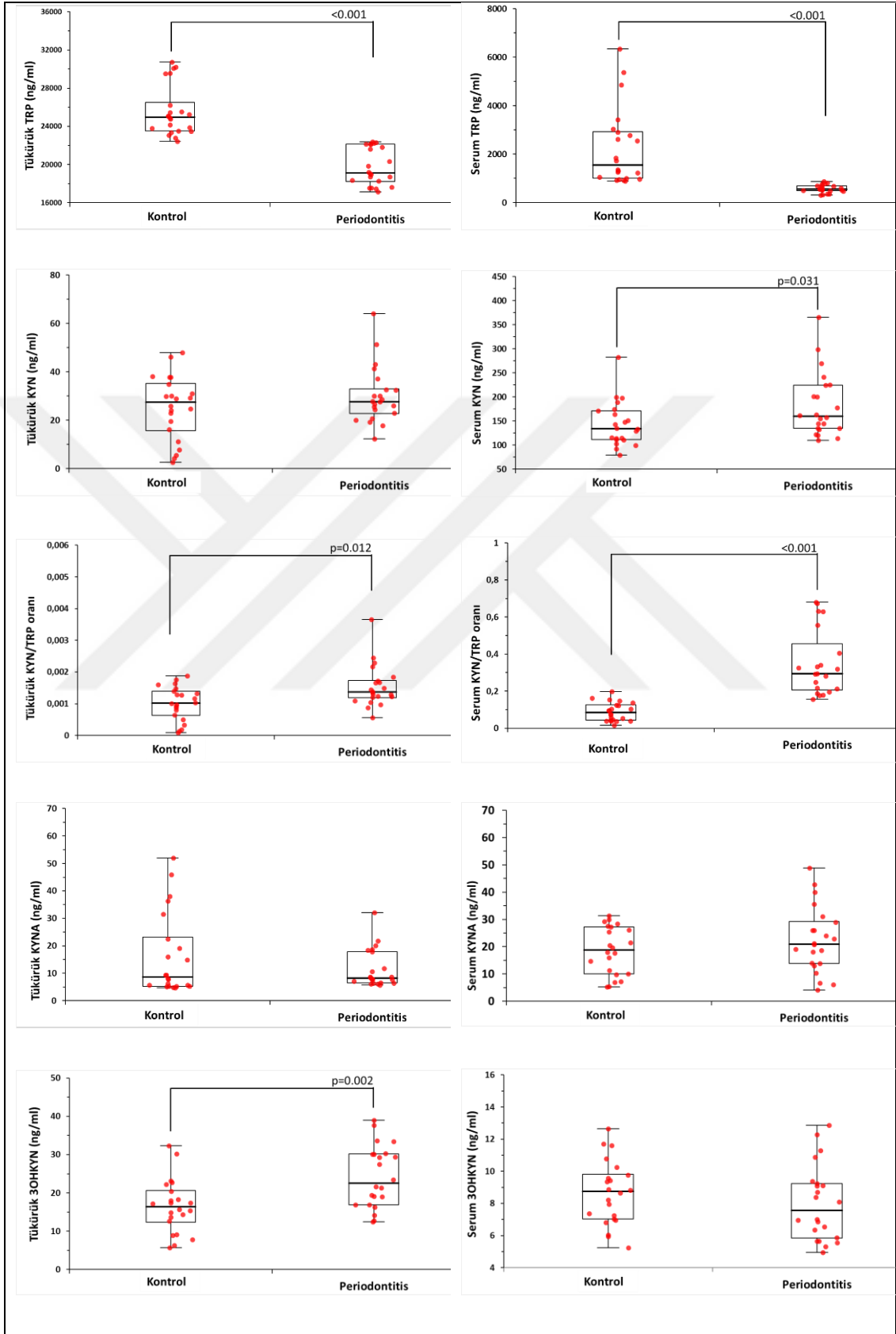
3OHKYN:3 Hidroksikinürenin; 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin; TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa; HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenen faktör α ; KYN:Kinürenine; KYNA:Kinürenik Asit; PA:Pikolinik asit; QA:Kinolinik asit; TRP:Triptofan. Veriler ortanca-çeyrekler arası genişlik olarak verilmiştir. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark $p<0.05$ olarak gösterilmiştir. Örneklerin sağlıklı ve periodontitis gibi hastalık kategorileri arasında normal olarak dağıldığı gruplar arası karşılaştırmalarda, parametreler arasındaki farkları karşılaştırmak için student's t testi kullanılırken, normal dağılmayan örnekler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

TNF- α , 8-OHdG ve HIF-1 α serum düzeylerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.067$, $p=0.767$, $p=0.112$) (Şekil 3.1.). Ancak tükürük seviyeleri her üç biyobelirteç için de periodontitis grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.001$, $p=0.000$) (Şekil 3.1.).

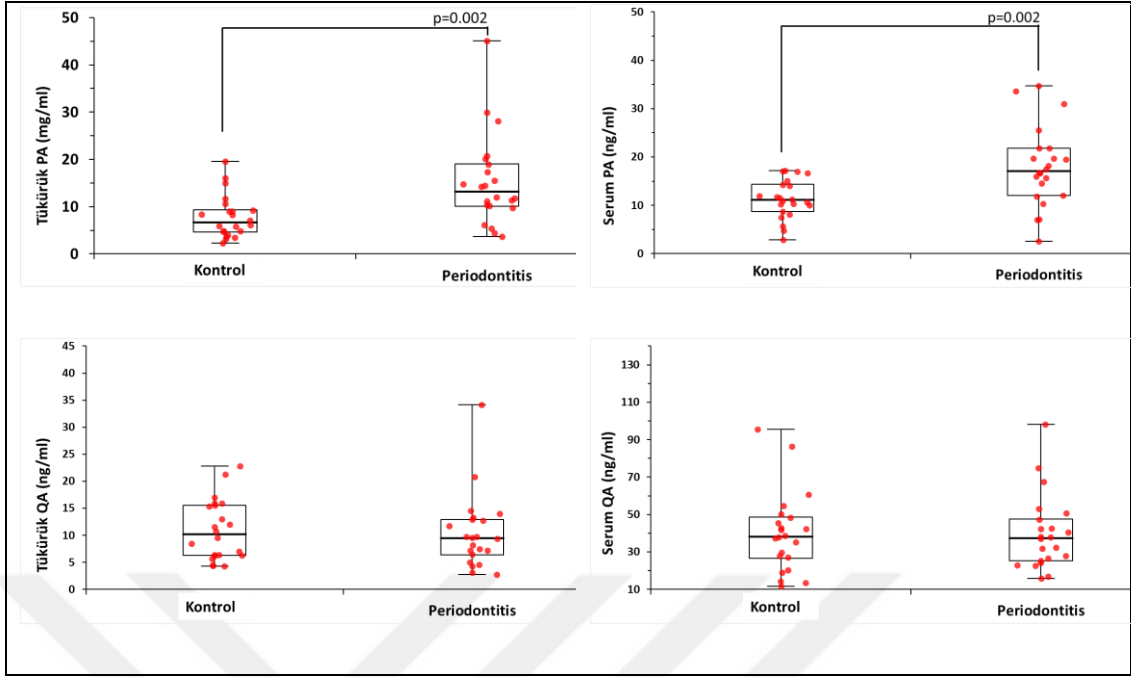
Kinürenin sinyal yolağı moleküllerinin serum ve tükürük seviyeleri Şekil 3.2.'de gösterilmiştir. TRP hem serum ve hem de tükürük seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubu ile kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.001$). KYN serum düzeyi periodontitis grubunda anlamlı istatistiksel artış gösterirken, tükürük seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.21$). KYN/TRP serum ve tükürük oranı periodontitis grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.012$). 3OHKYN tükürük seviyesi periodontitis grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken serum düzeyinde herhangi bir istatistiksel fark elde edilememiştir (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.21$). Serum ve tükürük PA düzeyleri periodontitis grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.002$).



Şekil 3.1. Serum ve tükürük TNF-α, 8-OHdG ve HIF-1α seviyelerinin gruplar arası karşılaştırması



Şekil 3.2. Kinürenin sinyal yolağı moleküllerinin serum ve tükürük seviyelerinin gruplar arası karşılaştırması



Şekil 3.2. Devam.

3.4. Serum ve Tükürük Biyobelirteç Seviyelerinin Birbirleri ile Korelasyonu

Biyokimyasal verilerin birbirleri ile korelasyonu Çizelge 3.3'te verilmiştir:

- TRP tükürük seviyeleri, HIF-1 α , TNF- α , 8-OHdG, KYN/TRP, PA ve 3OHKYN tükürük seviyeleri ile negatif korelasyon gösterirken; TRP ve 3OHKYN serum ile pozitif korelasyon, KYN/TRP ve PA serum ile negatif korelasyon göstermiştir.
- KYN/TRP tükürük seviyeleri; 8-OHdG, KYN ve 3OHKYN tükürük seviyeleri ile ve KYN/TRP ve KYNA serum seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken; TRP tükürük ve serum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir.
- 8-OHdG tükürük seviyeleri; TRP ve KYNA tükürük seviyeleri ile negatif, KYN/TRP oranı tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken; TRP, KYNA ve HIF-1 α serum seviyeleri ile negatif, QA ve KYN/TRP serum

seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

- HIF-1 α tükürük seviyeleri; TRP tükürük seviyeleri ile negatif, PA ve TNF- α tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterirken; TRP serum seviyeleri ile negatif, KYN/TRP serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- TNF- α tükürük seviyeleri; TRP tükürük seviyeleri ile negatif, HIF-1 α ve PA tükürük seviyeleri pozitif korelasyon gösterirken; TRP serum seviyeleri ile negatif, KYN/TRP serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- KYNA tükürük seviyeleri; 8-OHdG tükürük seviyeleri ile negatif, KYN tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- PA serum seviyeleri; TRP tükürük seviyeleri ile negatif korelasyon gösterirken; 3OHKYN, HIF-1 α ve TRP serum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir.
- 3OHKYN serum seviyeleri; QA tükürük ve PA serum seviyeleri ile negatif, TRP tükürük ve serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- QA serum seviyeleri; 8-OHdG tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- TRP serum seviyeleri; HIF-1 α , TNF- α , 8-OHdG, 3OHKYN, KYN/TRP, PA tükürük ve KYN serum seviyeleri ile negatif, TRP tükürük ve 3OHKYN serum seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- KYN/TRP oranı serum seviyeleri; HIF-1 α , TNF- α , 8-OHdG, 3OHKYN, KYN/TRP, PA tükürük ve KYN serum seviyeleri ile pozitif, TRP tükürük ve serum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir.
- HIF-1 α serum seviyeleri; 8-OHdG tükürük ve PA serum seviyeleri ile negatif korelasyon göstermiştir.
- TNF- α serum seviyeleri; PA tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- KYNA serum seviyeleri; KYN ve KYN/TRP oranı tükürük seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Çizelge 3.3. Serum ve tükürük biyobelirteç seviyelerinin birbirleri ile korelasyonu

Değişkenler	PA tükürük	3OHKYN tükürük	QA tükürük	KYN tükürük	TRP tükürük	KYN/TRP tükürük	8-OHdG tükürük	HIF-1 α tükürük	TNF α tükürük	PA serum	3OHKYN serum	QA serum	KYN serum	TRP serum	KYN/TRP serum	8OHdG serum	HIF 1A serum	TNF- α serum
3OHKYN tükürük	-0.045																	
QA tükürük	0.091	0.045																
KYN tükürük	0.013	0.275	0.101															
TRP tükürük	-0.398	-0.375	-0.048	-0.158														
KYN/TRP oranı tükürük	0.129	0.356	0.126	0.922	-0.458													
8OHdG tükürük	0.136	0.189	-0.181	0.289	-0.444	0.389												
HIF-1 α tükürük	0.424	0.253	-0.137	0.035	-0.321	0.185	0.040											
TNF- α tükürük	0.431	0.133	0.003	-0.018	-0.356	0.131	0.147	0.350										
PA serum	0.251	0.097	0.029	-0.211	-0.321	-0.048	0.085	0.187	0.204									
3OHKYN serum	-0.010	-0.210	-0.368	-0.061	0.388	-0.206	-0.054	0.045	-0.186	-0.342								
QA serum	-0.123	0.105	-0.005	0.020	0.002	0.041	0.325	-0.249	-0.145	0.059	0.006							
KYN serum	0.065	0.077	-0.058	0.045	-0.260	0.172	0.301	0.150	0.276	0.094	0.026	0.146						
TRP serum	-0.407	-0.365	-0.047	-0.168	0.999	-0.462	-0.458	-0.318	-0.358	-0.310	0.382	-0.001	-0.253					
KYN/TRP oranı serum	0.363	0.367	-0.008	0.175	-0.941	0.454	0.483	0.301	0.331	0.242	-0.282	0.043	0.513	-0.940				
8OHdG serum	-0.140	0.051	-0.110	0.183	-0.134	0.255	-0.117	-0.013	-0.024	-0.252	0.059	0.023	0.188	-0.119	0.197			
HIF-1 α serum	-0.187	0.052	0.006	-0.137	0.235	-0.198	-0.334	0.050	-0.099	-0.321	0.110	-0.127	-0.209	0.226	-0.256	-0.074		
TNF- α serum	0.349	0.057	0.089	-0.136	-0.171	-0.028	0.089	0.012	0.070	0.283	-0.013	0.094	-0.164	-0.176	0.054	-0.231	0.011	
KYNA tükürük	0.236	0.217	0.235	0.310	-0.050	0.284	-0.321	0.089	0.184	0.021	0.032	-0.183	-0.185	-0.045	-0.021	0.147	-0.137	0.142
KYNA serum	-0.039	0.059	0.067	0.335	-0.017	0.313	0.165	0.123	-0.291	-0.024	-0.085	0.074	0.034	-0.037	0.066	-0.129	0.183	0.022

Spearman korelasyon testi. *p < 0,05; **p < 0,001

3.5. Serum ve Tükürük Biyobelirteç Seviyelerinin Klinik Periodontal Parametreler ile Korelasyonu

Biyokimyasal veriler ile klinik periodontal parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 3.4’te verilmiştir:

- PA tükürük seviyeleri tüm klinik periodontal parametreler (SCD, KAK, SKİ ve Pİ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- 3OHKYN tükürük seviyeleri tüm klinik periodontal parametreler (SCD, KAK, SKİ ve Pİ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- TRP tükürük ve serum seviyeleri; bütün klinik periodontal parametreler ile negatif korelasyon göstermiştir.
- KYN/TRP oranı tükürük seviyeleri; SCD, KAK ve Pİ ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- 8-OHdG tükürük seviyeleri tüm klinik periodontal parametreler (SCD, KAK, SKİ ve Pİ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- HIF-1 α tükürük seviyeleri tüm klinik periodontal parametreler (SCD, KAK, SKİ ve Pİ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- TNF- α tükürük seviyeleri; SCD, KAK ve SKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- PA serum seviyeleri; KAK, SKİ ve Pİ ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- KYN serum seviyeleri; KAK ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- KYN/TRP serum seviyeleri tüm klinik periodontal parametreler (SCD, KAK, SKİ ve Pİ) ile pozitif korelasyon göstermiştir.
- TNF- α ve KYNA serum seviyeleri Pİ ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Çizelge 3.4. Klinik periodontal parametrelerin biyobelirteçler ile korelasyonu

Değişkenler	PA tükürük	3OHKYN tükürük	QA tükürük	KYN tükürük	TRP tükürük	KYN/TRP tükürük	8OHDG tükürük	HIF-1 α tükürük	TNF- α tükürük	KYNA tükürük	PA serum	3OHKYN serum	QA serum	KYN serum	TRP serum	KYN/TRP serum	8OHDG serum	HIF-1 α serum	TNF- α serum	KYNA serum
SCD	0.387	0.549	-0.035	0.098	-0.772	0.342	0.419	0.518	0.367	0.071	0.288	-0.287	-0.051	0.222	-0.773	0.733	-0.090	-0.144	0.143	0.007
KAK	0.387	0.422	-0.008	0.052	-0.770	0.312	0.413	0.499	0.320	-0.047	0.428	-0.250	0.021	0.394	-0.766	0.768	-0.013	-0.222	0.128	0.051
SK	0.495	0.337	0.066	0.027	-0.730	0.263	0.359	0.527	0.427	0.083	0.428	-0.187	-0.154	0.255	-0.732	0.678	-0.147	-0.121	0.187	0.019
Pİ	0.309	0.304	-0.106	0.160	-0.650	0.363	0.387	0.426	0.179	-0.117	0.350	-0.166	0.134	0.271	-0.658	0.634	-0.182	-0.159	0.352	0.318

Spearman korelasyon testi. *p < 0,05; **p < 0,001

4.TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar mikrobiyal etiyolojik faktörlerin bir dizi konak tepkilerini tetiklediği inflamatuvar hastalıklardır. Hassas bireylerde, inflamatuvar ve bağışıklık yollarının düzensizliği kronik inflamasyon, doku yıkımı ve hastalığa yol açar. Fizyolojik inflamasyon, hücreler, mediatörler ve dokuların yer aldığı iyi organize edilmiş bir sistem çalışmasıdır. Bu nedenle ayrı ayrı çalışan pek çok farklı modül yerine enfeksiyon/bağışıklık tepkisini bir bütün olarak değerlendirmek çok önemlidir (Çekici ve ark. 2014).

İnflamasyon dokuya özgü gibi görünse de süreç kronikleştiğinde uzak dokular veya organlarda da patolojilere yol açmaktadır. Lokal ve sistemik hastalıklarda mediatörler, hücreler ve mekanizmaların benzer bir rol oynadığı düşünülürse, periodontal hastalık ile inflamatuvar hastalıklar arasında bir bağlantı olması mantıklıdır. Bu bağlantının ilk kanıtı tip 2 diyabet ve periodontal hastalıklar arasında tespit edilmiştir. Bozulmuş insulin metabolizması nedeniyle damarlar etrafındaki hiperglisemik ortamlar inflamasyona yol açmaktadır (Bui ve ark., 2019). Daha sonraki çalışmalarda ise, periodontal inflamasyonun kalp hastalığındaki aterosklerotik değişimleri şiddetlendirdiği görülmüştür. Aterosklerotik plaklarda oral patojenlerin bulunmasıyla aslında periodontal inflamasyonun vasküler bağlantısı da ortaya konmuştur (Farrugia ve ark., 2021). Romatoid artrit ve periodontal hastalık aynı patolojik proseslere sahiptir. Her iki hastalıkta da kronik inflamasyonun gelişimi, yumuşak ve sert dokuların yıkımı, hastalığın aktif dönemlerinde proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve immün hücrelerin aktivasyonu, osteoklastların farklılaşması ve olgunlaşması izlenmektedir (Ceccarelli ve ark., 2019). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve periodontitisin patogenezinin birbirine benzerlik gösterdiği eski çalışmalar da mevcuttur (Van Dyke ve ark., 1986). Sistemik hastalıklar ve periodontal hastalıklar arasındaki inflamatuvar ilişkiyi ortaya koyan yeni veriler Alzheimer hastalığı ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yöneliktir. Alzheimer hastalığının patogenezinde ileri yaş ve genetik faktörler olduğu

düşünülmekteydi, ancak son zamanlara ait çalışmalarda periodontal hastalıkların Alzheimer hastalığını tetikleyen ve ilerleten nitelikte inflamatuvar hastalıklardan biri olabileceğini göstermektedir (Chen ve ark., 2017; Kanagasingam ve ark., 2020). Son zamanlarda nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyonun yeri ve bu süreçte inflamasyon yollarından KY yolağının etkili olduğu bildirilmektedir.

TRP yıkımının ana yolağı olan KY, endokrin, hemotopietik, bağışıklık, ara metabolizma ve nöronal sistemler dahil olmak üzere çeşitli vücut sistemlerini etkileyebilen veya bunlardan etkilenebilen bir dizi biyolojik olarak aktif metabolit üretmektedir (Badawy 2019). KY metabolitleri, nöronal uyarılabilirlik, antioksidan durum, ultraviyole koruma, hücre büyümesi ve hücre bölünmesi dahil olmak üzere birçok temel biyolojik süreçte önemli bir rol oynar (Buczko ve ark., 2006).

Bağışıklık fonksiyonu ve enerji metabolizmasındaki merkezi rolü göz önüne alındığında, KY metabolizmasındaki herhangi bir düzensizliğinin sistemik etkileri olabileceği ve nihayetinde multipl skleroz (Lovelace ve ark., 2016), nörodejeneratif bozukluklar (Breda ve ark., 2016), depresyon (Adibfar ve ark., 2016, Agudelo ve ark., 2014), şizofreni (Erhardt ve ark., 2001; Wonodi ve Schwarcz, 2010), diyabet (Oxenkrug, 2015), kanser (Wainwright ve ark., 2013; Munn ve Mellor, 2016), inflamatuvar bağırsak hastalığı (Wolf ve ark., 2004) ve kardiyovasküler hastalıklar (Wang ve ark., 2010,) dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıkların immünpatogenezinde rol alması muhtemeldir. Literatürde periodontitis patogenezinde hem triptofan hem de kinürenin yolağını inceleyen ve bunları klinik periodontal parametrelerle doğrudan ilişkisini karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur (Kurgan ve ark., 2022). Bu çalışma doğrultusunda KY'nin immün-inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste kritik bir rol oynayabileceğini ve periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisinde bir köprü görevi görebileceğini düşünmekteyiz. Tüm bu bilgilere dayanarak hipoksi, oksidatif stres ve KY ile periodontal hastalık arasında çift yönlü bir ilişki olabileceği hipotezinden hareketle planladığımız çalışmamızın sonucunda, periodontitisli örneklerde inflamatuvar belirteçler olan TNF- α , HIF-1 α ve

8-OHdG ile beraber KY metabolitleri olan KYN, KYN/TRP oranı ve PA seviyeleri artarken, TRP düzeyinde düşüş gözlenmiştir. Ayrıca yine periodontal hastalıkta önemli olan hipoksi ve oksidatif stresin bu yolak ile ilişkisi ve periodontal hastalık üzerindeki etkilerinin araştırılmasının literatür için önemli katkılar sağlamakla birlikte, bağışıklık sisteminin ötesinde, KY ayrıca diğer fizyolojik sistemlerle etkileşime girer ve inflamasyon, stres, ağrı, metabolik ve hormonal disfonksiyonun KY üzerindeki aşağı yönlü etkilerinde nasıl örtüştüğünü veya birbirinden nasıl farklılık gösterdiğini açıklığa kavuşturmak periodontal hastalık için prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi açısından da umut vaat edebilir.

8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), guanin'in hasarlı DNA'dan oksidasyonu yoluyla oluşur ve periodontal dokularda ciddi hasara neden olur (Buzcko ve ark.,2015; Podzimek ve ark., 2016; Trivedi ve Lal, 2017). Daha yüksek tükürük 8-OHdG, periodontal inflamasyon sırasında artan oksijen radikal aktivitesini yansıtır (Almerich-Silla ve ark.,2015). Birçok çalışmada, 8-OHdG'nin hem periodontal hastalığı olmayan kişilerde hem de bu hastalığı olanlarda bulunmasına rağmen, periodontal hastalığı olan hastaların tükürüğünde düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Almerich-Silla ve ark.,2015; Takane ve ark., 2002; Takane ve ark., 2005; Sezer ve ark., 2012). Sanches ve ark. (2018) yaptıkları literatür derlemesinde, çalışmaların periodontal hastalığı olan deneklerde 8-OHdG düzeylerini sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek ve çok yüksek bulduklarını göstermiştir. Tüm bu çalışmaların bulguları istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Bu çalışmalardan sadece Takane ve ark. (2005) ve Dede ve ark. (2013) muhtemelen tükürük örneği toplamadaki yanlışlık ve ayrıca farklı periodontal hastalık sınıflandırma kriterlerinin kullanılması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar rapor etmemişlerdir (Sanches ve ark., 2018). Periodontal inflamasyon esnasında ROT salgısındaki artışın 8-OHdG seviyesinin artışına neden olduğu ve 8-OHdG seviyesinin hastalığın şiddetini yansıttığı bilinmektedir (Sezer ve ark., 2012; Muniz ve ark., 2015; Kurgan ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da 8-OHdG değerleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). 8-OHdG tükürük seviyeleri; SK ve Pİ ile pozitif

düşük, SCD ve KAK ile pozitif orta dereceli korelasyon göstermiştir. Periodontal hastalığın immünfiziyojisi göz önünde bulundurulduğunda artmış proinflatuar sitokinler ve ROT'a bağlı olarak 8-OHdG seviyesinin de arttığı düşünülebilir. Bununla birlikte özellikle doku hasarının şiddetini gösteren KAK ve SCD ile gösterdiği pozitif orta dereceli korelasyon 8-OHdG'nin hastalığın şiddetini tayin etmede önemli bir belirteç olduğu bulgusunu destekler niteliktedir.

Önceki çalışmalar, düşük oksijen seviyelerinin ($\leq 1\%$) ROT oluşumunu arttırdığını ve periodontal ligament hücrelerinde oksidatif strese yol açtığını göstermiştir (Badawy ve ark., 2016).

İnflatuar sitokinler ve hipoksi, HIF-1 α transkripsiyon faktörünün ekspresyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Çalışmamız sonucunda tükürük HIF-1 α seviyesi periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde Tayman ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada DOS'ta HIF-1 α seviyesinin kontrol grubuna göre periodontitis gruplarında arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, agresif ve kronik periodontitis grupları arasında HIF-1 α seviyelerinde istatistiksel farkın olmayışını doku düzeyinde iltihabın benzer hipoksik değişiklikler gösterebileceği ile ilişkilendirmişlerdir. Bununla birlikte HIF-1 α iltihabı bölgelerde TNF- α ve VEGF gibi proinflatuar sitokinlerin etkinleştirilmesi ile ilişkilendirildiği için, inflammatuar süreçte periodontal doku homeostazında düzenleyici bir rol oynayabilir (Tayman ve ark. 2019). Çalışmamız sonucunda periodontitis grubunda HIF-1 α ile beraber TNF- α seviyelerinin artmış olması ve aralarında pozitif korelasyon izlenmesi HIF-1 α seviyesindeki artışın TNF- α gibi proinflatuar uyaranlara cevaben geliştiği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte 8-OHdG ile klinik periodontal parametreler arasındaki pozitif orta dereceli korelasyon bu molekülün hastalığın şiddeti ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Proinflamatuvar sitokinlerIDO ekspresyonunu arttırır ve TRP metabolizmasını melatonin ve serotonin yerine kinüreninlere kaydırır (Savitz, 2020; Litzenburger ve ark., 2014). Çalışmamız sonucunda periodontitis grubunda tükürük KYN/TRP oranı, 3OHKYN ve PA seviyelerinde artış gözlenmiştir. Benzer şekilde Kurgan ve ark. da periodontal hastalıklı bireylerden aldıkları örneklerde KY metabolitlerinin tükürük seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (Kurgan ve ark., 2022). Sonuçlarımız, bu metabolitlerin inflamatuvar hastalıklarda artış gösterdiğini bildiren literatürle uyumludur (Taylor ve Feng., 1991; Badawy ve Dougherty., 2016; Schröcksnadel ve ark., 2006). KY metabolitlerinin birçoğu fizyolojik olarak aktiftir, immün düzenlemede çok önemli bir rol oynar ve çeşitli biyolojik sistemleri etkiler. KY'nın aktivasyonu, inflamatuvar yanıtı kısıtlayan temel bir negatif geri bildirimdir (Vescei ve ark., 2013; Badawy, 2018). KYN'deki artışlar Th1 hücrelerinin apoptozunu uyarır ve CD8+ reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak natürel killer hücrelerin (NK) sitotoksitesini azaltır (Vescei ve ark., 2013). Buna göre düzenleyici T-hücreleri (Treg) artar ve tolerojenik bir ortama neden olur (Vescei ve ark., 2013). İnflamasyonun çözünmesi için immün baskılama gerekli olmakla birlikte, KY'nin uzun süreli aktivasyonunun immün toleransa yol açması da olası olup, enfeksiyonlara ve malignitelere karşı direnci azaltır. Tüm bu bilgilere dayanarak, KYN ve metabolitlerinin periodontal inflamasyonun kalıcılığında önemli bir yol olduğu sonucuna varılabilir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar ve olası sonuçları tedavi prosedürleri açısından değerli olabilecektir.

İnsan tükürüğündeki oral mikroorganizmaların, TRP'yi kinüreninlere dönüştüren indol üretimini arttırabileceği gösterilmiştir (Kapoor ve ark., 1994). Buczko ve ark. (2006) tip 2 diyabetli hipertansif hastaların tükürük örneklerinde TRP, KYN ve KYNA konsantrasyonlarının arttığını gözlemlemiştir. Diyabetik hastaların tükürük örneklerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla inflamatuvar hücre içerdiğini ve bu nedenle diyabetik hastaların tükürüğünde IDO seviyesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde, Rishabh ve ark. (2012) katılımcıların CPI skorundaki artış ile diyabetik hastalarda tükürük triptofan ve KY metabolitleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ek olarak, artan tükürük triptofan

metabolitleri, artan periodontal hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Rishabh ve ark., 2012). Benzer şekilde biz de çalışmamız sonucunda periodontitis grubunda tükürük TRP düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu bulguladık. TRP seviyelerindeki azalma ile birlikte IDO aktivitesinin bir göstergesi olan KYN/TRP oranının (Widner ve ark.,1997) da periodontitis grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, periodontitis patogenezinde TRP'nin KY ile metabolize edildiği ve periodontal hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

KY'nin son metabolitlerinden olan QA, ROT oluşumunu ve oksidatif stresi şiddetlendiren toksik kompleksler üretmek için doğrudan serbest demir iyonlarıyla etkileşime girebilir. Ayrıca lipid peroksidasyonunu indükler (Rodriguez-Martinez ve ark.,2000), ROT üretir, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırır, süperoksit dismutaz aktivitesini azaltır ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur (Sahm ve ark., 2013; Sas ve ark., 2018). QA'nın çeşitli kemokin reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak inflamasyonu şiddetlendirdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, aktif bağışıklık hücrelerinin enfeksiyona karşı yanıt oluşturmak amacıyla enerjiye ihtiyacı vardır ve bu enerjinin (NAD⁺) oluşabilmesi için (Moffett ve Namboodiri, 2003) uygun miktarda QA'nın olması gereklidir. Bu bilgi, QA'nın doz bağımlı farklı roller oynadığını göstermektedir. Çalışmamız sonucunda her iki grup arasında QA seviyesinde değişiklik gözlenmemesi bu dual etki ile ilişkili olabilir. Doku bir yandan oksidatif stresi azaltarak redoks kaynaklı doku hasarından korunmak için QA üretimini azaltmaya yönelik negatif feedback mekanizmalarını aktive ederken, diğer yandan inflamatuvar hücrelerin ihtiyaç duyduğu enerji metabolizmasının önemli bir bileşeni olan NAD⁺ miktarını arttırmaya yönelik pozitif feedback mekanizmalarını aktive ediyor olabilir.

Çalışmamızda periodontitisli bireylerde KYNA serum seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuştur. Antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak, KYNA bir serbest radikal temizleyici ve bir

antioksidan olarak işlev görür (Lugo-Huitron ve ark.,2011). Bu sonuç, konağı QA'nın toksik etkilerini telafi etmek için bir savunma şekli olarak açıklanabilir. Bu bulgular aynı zamanda, bu metabolitlerin periodontal inflamasyon üzerindeki doza bağlı çeşitli etkileriyle birlikte, kinürenin yolunun karmaşıklığını da vurgulamaktadır.

KY'nın bir diğer son metaboliti olan PA, QA ile birlikte, oksidatif stres ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesi ile ilişkilendirilmektedir (Adams ve ark., 1996; Afford ve ark., 1998; Forrest ve ark., 2002). PA, IFN- γ aracılığıyla makrofaj indüksiyonuna neden olur ve sitokin aracılı inflamatuvar reaksiyonları tetikler (Zuwala-Juigelo ve ark., 2012). Çalışmamız sonucunda tükürük ve serum PA seviyesi periodontitis grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Kurgan ve ark. da periodontitis grubunda serum ve tükürük PA seviyelerinin arttığını bildirmiştir (Kurgan ve ark., 2022). Sonuçlarımız, inflamatuvar hastalıklarda artış olduğunu gösteren literatürle uyumludur (Taylor ve Feng., 1991; Badawy ve Dougherty., 2016; Schröcksnadel ve ark., 2006). Periodontal inflamasyonda PA seviyesinin artmış olması, periodontitis hastalarında KY'nin aktif olduğu iddiasını desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar için en makul açıklama, QA'nın katabolizmasının azalması, böylece PA sentezi için daha yüksek ara aminokarboksimumkonat-semialdehit (ACMS) seviyelerinin sağlanmasıdır. Bir makrofaj sekonder sinyali olarak pikolinik asit, IFN- γ aracılı makrofaj (Mondanelli ve ark., 2020) aktivasyonuna neden olur ve in vitro olarak sitokin güdümlü inflamatuvar reaksiyonları tetikler. Öte yandan, periodontopatojenler gibi uyaranlara yanıt olarak dolaşımdaki lökositlerin hedef bölgeye toplanması, kronik inflamatuvar yanıtların gelişiminde çok önemli bir adımdır. Bu koşullarda, dolaşımdaki lökositlerin ekstrasvazasyonu, proinflamatuvar sitokinleri (IL-6, IL-1 β ve TNF- α), vasküler endotel hücrelerle iletişim gerektirir, adezyon molekülleri ve kemokinler (özellikle MIP-1- α ve MIP-1- β) arasındaki birbiriyle ilişkili olaylar zincirine bağlı olarak gerçekleşir. Yapılan deneyler, PA'nın, novo protein sentezine bağlı bir süreç yoluyla, inflamatuvar kemokinlerin (MIP-1- α ve MIP-1- β) bir aktivatörü olduğunu göstermiştir (Huang ve ark., 2019). Bu nedenle, PA seviyeleri ile inflamatuvar

belirteçler (TNF- α ve HIF-1 α) arasındaki korelasyon, PA'nın diğer aracılar yoluyla inflamatuvar ortamın sürdürülmesine dolaylı bir katkısı olduğunu göstermektedir.

Kinürenin yolağın aktivitesini anlamadaki güçlük, etkileşimde olan faktörlerin birbiriyle olan ilişkisinin karmaşık oluşundan kaynaklanmaktadır. İlk olarak, proinflamatuvar etkisi ile bilinen QA ve antiinflamatuvar özellikte olan KNYA arasındaki dengenin nasıl olduğu bu yolağın aktivitesini belirler. İkinci olarak, bu metabolitlerin düşük ve yüksek seviyelerde farklı etkileri olduğu, yani doz bağımlı hareket ettikleri bildirilmekte olup bu durum etkilerini anlamakta sıkıntı yaratabilmektedir. Son olarak herhangi bir kinürenin metabolitinin üretimindeki değişikliklerin farklı bir hücre tipi veya dokudaki aktiviteyi nasıl değiştirebileceği sorusu vardır. Bu bilgiler daha sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacaktır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğinde periodontal inflamasyonda hipoksi, HIF 1 α ve KY'nin önemli fonksiyonları olan önemli moleküler olduğunu ve periodontal hastalık patogenezinde yer aldıkları söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tüm klinik periodontal parametreler periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
2. Tükürük TNF alfa, HIF1 alfa ve 8-OHdG periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
3. Serum ve tükürük TRP seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.
4. Serum KYN/TRP, KYN ve PA seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.
5. Tükürük KYN/TRP, 3OHKYN ve PA seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel yüksek değerler bulunmuştur.
6. Serum KYN/TRP, tüm periodontal indekslerle periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek korelasyon bulunmuştur.

Sonuçlarımız, KY'nin periodontal hastalıkta aktif bir yol olduğunu ve bu yolun düzensizliğinin periodontal hastalığın patogenezinde ve seyrinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Yolağın, periodontal durumun etkileyebileceği diğer sistemik hastalıklarla ilişkisinin bu yolak üzerine incelenebileceği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Periodontal İnflamasyonda Hipsoksi ve Kinürenin Yolağı Etkileşiminin Değerlendirilmesi

Periodontitis tüm dünyada oldukça sık görülen enfeksiyöz inflamatuvar bir hastalık olup patofizyolojisinde aydınlatılmaya muhtaç birçok nokta vardır. Mevcut literatür verileri değerlendirildiğinde hastalık patogenezinde konak kaynaklı çeşitli enzimlerin ve serbest oksijen radikallerin önemli birer faktör olduğu görülmektedir. KY, TRP metabolize edildiği birincil yoldur ve konak-mikrobiyom etkileşimini içeren biyolojik süreçleri düzenlemek için birkaç biyoaktif metabolit (KYN, KYNA, 3OHKYN gibi) üretir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda KY'nin oral bakteriyel enfeksiyon ve immün inflamatuvar bir hastalık olan periodontitiste kritik bir rol oynayabileceğini ve periodontal hastalık-sistemik hastalık ilişkisinde bir köprü görevi görebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle yine periodontal hastalıkta önemli olan hipoksi ve oksidatif stresin bu yolak ile ilişkisi ve periodontal hastalık üzerindeki etkilerinin araştırılmasının literatür için önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamıza amacımıza uygun olarak sistemik olarak sağlıklı generalize Evre III teşhisi konulmuş 20 periodontitis hastası ve 20 periodontal açıdan sağlıklı birey dahil edildi. Elde edilen materyaller Tandem Mass Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) ve ELISA yöntemiyle değerlendirdik. Çalışmamız sonucunda tüm klinik periodontal parametreler periodontitis grubunda istatistiksel değerlendirmeler sonucu anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Serum ve tükürük TRP seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubundan istatistiksel yönden anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Serum KYN/TRP oranı, KYN, KYNA ve PA seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tükürük KYN/TRP oranı, 3OHKYN ve PA seviyeleri periodontitis grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuçlarımız, KP'nin periodontal hastalıkta aktif bir yol olduğunu ve bu yolun düzensizliğinin periodontal hastalığın patogenezinde ve seyrinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontal hastalık, Kinürenin yolağı, Hipoksi, Triptofan

SUMMARY

The Evaluation Of Hypoxia And Kynurenine Pathway Interaction in Periodontal Inflammation

Periodontitis is an infectious inflammatory disease that is very common all over the world, and there are many points that need to be clarified in its pathophysiology. When the available literature data is evaluated, it is seen that various host-derived enzymes and free oxygen radicals are important factors in the pathogenesis of the disease. KY is the primary pathway by which TRP is metabolized and produces several bioactive metabolites (such as KYN, KYNA, 3OHKYN) to regulate biological processes involving host-microbiome interaction. In our study, we evaluated the relationship between periodontal inflammation parameters, hypoxia, KP and its metabolites. In line with the data we obtained from this study, we think that KP may play a critical role in oral bacterial infection and periodontitis, an immune inflammatory disease, and act as a bridge in the periodontal disease-systemic disease relationship. For this reason, it is thought that the relationship of hypoxia and oxidative stress, which is important in periodontal disease, with this pathway and the investigation of its effects on periodontal disease will provide important contributions to the literature. In accordance with our aim, 20 patients with systemically healthy periodontitis diagnosed with generalized stage III and 20 periodontally healthy individuals were included in our study. We evaluated the obtained materials by Tandem Mass Mass Spectrometry (LC-MS/MS) and ELISA method. As a result of our study, all clinical periodontal parameters were found to be statistically significantly higher in the periodontitis group ($p < 0.05$). Serum and saliva TRP levels were statistically significantly lower in the periodontitis group than in the control group ($p < 0.05$). Serum KYN/TRP ratio, KYN, KYNA and PA levels were found to be statistically significantly higher in the periodontitis group than in the control group ($p < 0.05$). The salivary KYN/TRP ratio, 3OHKYN and PA levels were statistically significantly higher in the periodontitis group than in the control group ($p < 0.05$). Our study shows that KP is activated in periodontal disease. Dysregulation of this pathway may play an important role in the periodontal inflammation, and the pathogenesis.

Keywords: Periodontal disease, Kynurenine pathway, Hypoxia, Tryptophan

KAYNAKLAR

- ADEYEMI OS, AWAKAN OJ, AFOLABI LB, ROTIMI DE, OLUWAYEMI E, OTUECHERE CA, IBRAHEEM O, ELEBIYO TC, ALEJOLOWO O, AROWOLO AT (2021). Hypoxia and the Kynurenine Pathway: Implications and Therapeutic Prospects in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.*, **2021**:552298. Doi: 10.1155/2021/5522981. PMID: 34804368; PMCID: PMC8598363.
- ADIBFAR A, SALEEM M, LANCTOT KL, HERRMANN N (2016). Potential biomarkers for depression associated with coronary artery disease: a critical review. *Curr Mol Med*, **16**(2):137–164.
- AFFORD SC, FISHER NC, NEIL DA, FEAR J, BRUN P, HUBSCHER SG, ADAMS DH. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol.* 1998 Sep; **186**(1):82-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199809)186:1<82: AID-PATH151>3.0.CO;2-D. PMID: 9875144.
- AGUDELO LZ, FEMENIA T, ORHAN F, PORSMYR-PALMERTZ M, GOINY M, MARTINEZ-REDONDO V, CORREIA JC, IZADI M, BHAT M, SCHUPPE- KOISTINEN I, PETTERSSON AT, FERREIRA DMS, KROOK A, BARRES R, ZIERATH JR, ERHARDT S, LINDSKOG M, RUAS JL (2014). Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stressinduced depression. *Cell*, **159**(1):33–45.
- ALMERICH-SILLA JM, MONTIEL-COMPANY JM, PASTOR S, SERRANO F, PUIG-SILLA M, DASÍ F (2015). Oxidative Stress Parameters in Saliva and Its Association with Periodontal Disease and Types of Bacteria. *Dis Markers.*, **2015**:653537. doi: 10.1155/2015/653537. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26494938; PMCID: PMC4606402.
- ANAND P, SINGH B (2013). A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacol Research*, **36**(4):375–399.
- BADAWY AA (2018) Hypothesis kynurenic and quinolinic acids: the main players of the kynurenine pathway and opponents in inflammatory disease. *Med Hypotheses* 118:129–138. [https://doi.org/ 10. 1016/j. mehy. 2018. 06. 021](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.06.021)
- BADAWY AA, DOUGHERTY DM (2016) Assessment of the human kynurenine pathway: comparisons and clinical implications of ethnic and gender differences in plasma tryptophan, kynurenine metabolites, and enzyme expressions at baseline and after acute tryptophan loading and depletion. *Int J Tryptophan Res* 9:31–49. [https:// doi. org/ 10. 4137/ IJTR. S38189](https://doi.org/10.4137/IJTR.S38189)
- BADAWY AAB (2017). Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *Int J Tryptophan Res* **10**:1–20. Mar 15; 10: 1178646917691938. doi: 10.1177/1178646917691938. PMID: 28469468; PMCID: PMC5398323.
- BADAWY AAB (2019). Tryptophan metabolism: a versatile area providing multiple targets for pharmacological intervention. *Egypt J Basic Clin Pharmacol.* **9**:10.32527/2019/101415.

- BADAWY AA-B, BANO S (2016). Tryptophan Metabolism in Rat Liver after Administration of Tryptophan, Kynurenine Metabolites, and Kynureninase Inhibitors. *International Journal of Tryptophan Research*. **9**:51-65.
- BENDER DA (1982). Biochemistry of Tryptophan and Disease. *Mol Asp Med* **6**:101–97.
- BIRKEDAL-HANSEN H (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*, **64**(5S):474–84.
- BREDA C, SATHYASAIKUMAR KV, IDRISSE SS, NOTARANGELO FM, ESTRANERO JG, MOORE GGL, GREEN EW, KYRIACOU CP, SCHWARCZ R, GIORGINI F (2016). Tryptophan-2, 3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA*, **113**(19):5435–5440.
- BRYAN GT, BROWN RR, PRICE JM. Mouse bladder carcinogenicity of certain tryptophan metabolites and other aromatic nitrogen compounds suspended in cholesterol. *Cancer Res*. 1964 May;**24**:596-602. PMID: 14188461.
- BUCZKO P, STOKOWSKA W, GORSKA M, KUCHAREWICAZ I, PAWLAK D, BUCZKO W. Tryptophan metabolites via the kynurenine pathway in the saliva of diabetic patients. *Dental Medical Problems* 2006; **43** (1): 21-25.
- BUCZKO P, ZALEWSKA A, SZARMACH I (2015). Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **66**(1):3–9.
- BUI FQ, ALMEIDA-DA-SILVA CLC, HUYNH B, TRINH A, LIU J, WOODWARD J, ASADI H, OJCIUS DM (2019). Association between periodontal pathogens and systemic diseases. *Biomed. J.*, **42**:27–35.
- CAMPBELL BM, CHARYCH E, LEE AW, MÖLLER T (2014). Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front NeuROTci.*, **8**:12.
- CARRANZA’S CLINICAL PERIODONTOLOGY 11th Edition, syf 203
- CECCARELLI F, SACCUCCI M, CARLO GD, LUCCHETTI R, PILLONI A, PRANNO N, LUZZI V, VALESINI G, POLIMENI A (2019). Periodontitis and rheumatoid arthritis: The same inflammatory mediators? *Mediat. Inflamm.* 2019 May 5;2019:6034546. doi: 10.1155/2019/6034546. PMID: 31191116; PMCID: PMC6525860
- CEKICI A, KANTARCI A, HASTURK H, VAN DYKE TE (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, **64**(1):57-80.
- CHAPPLE IL, MATTHEWS JB (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. **43**:160-232.
- CHANGSIRIVATHANATHAMRONG D, WANG Y, RAJBHANDARI D, MAGHZAL GJ, MAK WM, WOOLFE C, DUFLOU J, GEBSKI V, DOS REMEDIOS CG, CELERMAJER DS, STOCKER R. Tryptophan metabolism to kynurenine is a potential novel contributor to hypotension in human sepsis. *Crit Care Med*. 2011 Dec;**39**(12):2678-83. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822827f2. PMID: 21765346.

- CHEN CK, WU YT, CHAN, YC (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res. Ther.*, **9**:1–7.
- CIHAN M, DOĞAN O, CERAN SERDAR C, ALTUNCEKIC YILDIRIM A, KURT C, SERDAR MA (2022). Kynurenine pathway in coronavirus disease (COVID-19): potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal*, **36**(3):e24257.
- ADAMS DH, HUBSCHER S, FEAR J, JOHNSTON J, SHAW S, AFFORD S. Hepatic expression of macrophage inflammatory protein-1 alpha and macrophage inflammatory protein-1 beta after liver transplantation. *Transplantation*. 1996 Mar 15;**61**(5):817-25. doi: 10.1097/00007890-199603150-00024. PMID: 8607189.
- DASHPER SG, SEERS CA, TAN KH, REYNOLDS EC (2011). Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J Dent Res*, **90**:691–703.
- DUQUE G, VIDAL C, LI W, AL SAEDI A, KHALIL M, LIM CK, MYERS DE, GUILLEMIN GJ (2020). Picolinic acid, a catabolite of tryptophan, has an anabolic effect on bone in vivo. *J Bone Miner Res*, **35**(11):2275–2288.
- ERHARDT S, BLENNOW K, NORDIN C, SKOGH E, LINDSTROM LH, ENGBERG G (2001). Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, **313**(1–2):96–98.
- FORREST CM, YOUD P, KENNEDY A, GOULD SR, DARLINGTON LG, STONE TW. Purine, kynurenine, neopterin and lipid peroxidation levels in inflammatory bowel disease. *J Biomed Sci*. 2002 Sep-Oct;**9**(5):436-42. doi: 10.1007/BF02256538. PMID: 12218359.
- FARRUGIA C, STAFFORD GP, POTEPA J, WILKINSON RN, CHEN Y (2021). Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS J*, **288**:1479–1495.
- FREEMAN RS, BARONE MC (2005). Targeting hypoxia-inducible factor (HIF) as a therapeutic strategy for CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, **4**(1):85–92.
- FUKUNAGA M, YAMAMOTO Y, KAWASOE M, ARIOKA Y, MURAKAMI Y, HOSHI M, SAITO K (2012). Studies on tissue and cellular distribution of indoleamine 2,3-dioxygenase 2: the absence of IDO1 upregulates IDO2 expression in the epididymis. *J Histochem Cytochem*, **60**(11):854–860. <https://doi.org/10.1369/0022155412458926>
- GRANT MM, BROCK GR, MATTHEWS JB, CHAPPLE IL (2010). Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *J Clin Periodontol*, **37**:17-23.
- GUILLEMIN GJ (2012). Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*, **279**(8):1356–1365.
- GUILLEMIN GJ, CROITORU-LAMOURY J, DORMONT D, ARMATI PJ, BREW BJ (2003). Quinolinic acid upregulates chemokine production and chemokine receptor expression in astrocytes. *Glia*, **41**(4):371–381.
- GUINNESS WORLD RECORDS (Eds.) (2001). Gum disease. In: *Guinness World Records* (p. 175). New York: Mint Publishers, Incorporated.

- GUSTAFSSON M, NESTOR CE, ZHANG H, BARABÁSI AL, BARANZINI S, BRUNAK S, CHUNG KF, FEDEROFF HJ, GAVIN AC, MEEHAN RR, PICOTTI P, PUJANA MÀ, RAJEWSKY N, SMITH KG, STERK PJ, VILLOSLADA P, BENSON M (2014). Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. *Genome Med.*, **6**(10):82.
- HAJISHENGALLIS G (2014). The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol.* **29**:248-257.
- HUANG J, CAI X, OU Y, FAN L, ZHOU Y, WANG Y (2019) Protective roles of FICZ and aryl hydrocarbon receptor axis on alveolar bone loss and inflammation in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* **46**(9):882–893. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jcpe. 13166](https://doi.org/10.1111/jcpe.13166)
- ISHII T, IWAHASHI H, SUGATA R, KIDO R. Formation of hydroxanthommatin-derived radical in the oxidation of 3-hydroxykynurenine. *Arch Biochem Biophys.* 1992 May 1;**294**(2):616-22. doi: 10.1016/0003-9861(92)90733-d. PMID: 1314547.
- JIN LJ, LAMSTER IB, GREENSPAN JS, PITTS NB, SCULLY C, WARNAKULASURIYA S (2016). Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Diseases*, **22**:609–619.
- JOHNSON AB, DENKO N, BARTON MC (2008). Hypoxia induces a novel signature of chromatin modifications and global repression of transcription. *Mutat Res.*, **640**:174–179.
- JONES SP, GUILLEMIN GJ, BREW BJ (2013). The kynurenine pathway in stem cell biology. *Int J Tryptophan Res*, **6**:57–66.
- KANAGASINGAM, CHUKKAPALLI SS, WELBURY R, SINGHRAO SK (2020). Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis. Rep.*, **4**:501–511.
- KAPOOR V, KAPOOR R, CHALMERS J (1994) Kynurenic acid, an endogenous glutamate antagonist, in SHR and WKY rats: possible role in central blood pressure regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **21**(11):891–896.
- KASSEBAUM NJ, BERNABÉ E, DAHIYA M, BHANDARI B, MURRAY CJ, MARCENES W (2014a). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* **93**(11):1045-53.
- KASSEBAUM NJ, BERNABÉ E, DAHIYA M, BHANDARI B, MURRAY CJ, MARCENES W (2014b). Global burden of severe tooth loss: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, **93**(7):20S–28S.
- KOWALSKI, J., NOWAK, M., GÓRSKI, B. GÓRSKA R (2022). What Has Immunology Brought to Periodontal Disease in Recent Years? *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **70**:26.
- KURGAN Ş, ÖNDER C, ALTINGÖZ SM, BAĞIŞ N, UYANIK M, SERDAR MA, KANTARCI A (2015). High sensitivity detection of salivary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* **50**(6):766-774.

- KURGAN Ş, ÖNDER C, BALCI N, AKDOĞAN N, ALTINGÖZ SM, SERDAR MA, GÜNHAN M (2022). Influence of periodontal inflammation on tryptophan-kynurenine metabolism: a cROTs-sectional study. *Clin Oral Investig.*, **26**(9):5721-5732.
- LITZENBURGER UM, OPITZ CA, SAHM F, RAUSCHENBACH KJ, TRUMP S, WINTER M, OTT M, OCHS K, LUTZ C, LIU X, ANASTASOV N, LEHMANN I, HOFER T, VON DEIMLING A, WICK W, PLATTEN M (2014) Constitutive IDO expression in human cancer is sustained by an autocrine signaling loop involving IL-6, STAT3 and the AHR. *Oncotarget* **5**(4):1038-1051. [https:// doi. org/ 10. 18632/ oncot arget. 1637](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1637)
- LOO JA, YAN W, RAMACHANDRAN P, WONG TG (2010). Comparative human salivary and plasma proteomes. *Journal of Dental Research*, **89**(10):1016–1023.
- LOOS BG, VAN DYKE TE (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000*, **83**(1):26-39.
- LOVELACE MD, VARNEY B, SUNDARAM G, FRANCO NF, NG ML, PAI S, LIM CK, GUILLEMIN GJ, BREW BJ (2016). Current evidence for a role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in multiple sclerosis. *Front Immunol*, **7**:246.
- LUGO-HUITRON R, BLANCO-AYALA T, UGALDE-MUNIZ P, CARRILLO-MORA P, PEDRAZA-CHAVERRI J, SILVA-ADAYA D, MALDONADO PD, TORRES I, PINZON E, ORTIZ-ISLAS E, LOPEZ T, GARCIA E, PINEDA B, TORRES-RAMOS M, SANTAMARIA A, PEREZ-DE LA CRUZ V (2011) On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress. *Neurotoxicol Teratol* **33**(5):538–547. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. ntt. 2011. 07. 002](https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.07.002)
- M. C. BOSCO, A. RAPISARDA, S. MASSAZZA, G. MELILLO, H. YOUNG, AND L. VARELIO, “The tryptophan catabolite picolinic acid selectively induces the chemokines macrophage inflammatory protein-1 α and -1 β in macrophages,” *Journal of Immunology*, vol. **164**(6): pp. 3283–3291, 2000.
- MANGE H, STELZER I, REININGHAUS EZ, WEGHUBER D, POSTOLACHE TT, FUCHS D (2014). Disturbed tryptophan metabolism in cardiovascular disease. *Curr Med Chem*, **21**(17):1931–1937.
- MARCENES W, KASSEBAUM NJ, BERNABÉ E, FLAXMAN A, NAGHAVI M, LOPEZ A, MURRAY CJ (2013). Global burden of oral conditions in 1990–2010: A systematic analysis. *Journal of Dental Research*, **92**:592–597.
- MOFFETT JR, NAMBOODIRI MA (2003) Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol* **81**(4):247–265. [https:// doi. org/ 10. 1046/j. 1440- 1711. 2003. t01-1- 01177.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2003.t01-1-01177.x)
- MOFFETT JR, ARUN P, PUTHILLATHU N, VENGILOTE R, IVES JA, BADAWY AA, NAMBOODIRI AM. Quinolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD⁺ Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2020 Feb 21; **11**:31. doi: 10.3389/fimmu.2020.00031. PMID: 32153556; PMCID: PMC7047773.
- MOHAPATRA SR, SADIK A, SHARMA S, POSCHET G, GEGNER HM, LANZ TV, LUCARELLI P, KLINGMÜLLER U, PLATTEN M, HEILAND I, OPITZ CA (2021). Hypoxia Routes

Tryptophan Homeostasis Towards Increased Tryptamine Production. *Front Immunol.*, **12**:590532.

MOHAPATRA SR, SADIK A, TYKOCINSKI LO, DIETZE J, POSCHET G, HEILAND I, OPITZ CA (2019). Hypoxia inducible factor 1 α Inhibits the expression of immunosuppressive tryptophan-2,3-dioxygenase in glioblastoma. *Front Immunol*, **10**:2762.

MONDANELLI G, COLETTI A, GRECO FA, PALLOTTA MT, ORABONA C, IACONO A, BELLADONNA ML, ALBINI E, PANFILI E, FALLARINO F, GARGARO M, MANNI G, MATINO D, CARVALHO A, CUNHA C, MACIEL P, DI FILIPPO M, GAETANI L, BIANCHI R, VACCA C, IAMANDII IM, PROIETTI E, BOSCIA F, ANNUNZIATO L, PEPPELENBOSCH M, PUC CETTI P, CALABRESI P, MACCHIARULO A, SANTAMBROGIO L, VOLPI C, GROHMANN U (2020) Positive allosteric modulation of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 restrains neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* **117**(7):3848–3857. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918215117>

MOON JS, CHEONG NR, YANG SY, KIM IS, CHUNG HJ, JEONG YW, ARK JC, KIM MS, KIM SH, KO HM (2013). Lipopolysaccharide induced indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in the periodontal ligament. *J Periodontal Res*, **48**(6):733–739.

MUNIZ FW, NOGUEIRA SB, MENDES FL, RÖSING CK, MOREIRA MM, DE ANDRADE GM, CARVALHO R DE S (2015). The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol*. **60**(9):1203-1214.

MUNN DH, MELLOR AL (2016). IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance. *Trends Immunol*, **37**(3):193–207.

MYSAK J, PODZIMEK S, SOMMEROVA P, LYUYA-MI Y, BARTOVA J, JANATOVA T, PROCHAZKOVA J, DUSKOVA J (2014). Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. **2014**:476068.

NG KT, LI JP, NG KM, TIPOE GL, LEUNG WK, FUNG ML. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in human periodontal tissue. *J Periodontol*. 2011 Jan;**82**(1):136-41. doi: 10.1902/jop.2010.100100. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21043802.

NISAPAKULTORN K, MAKRUPTHONG J, SA-ARD-IAM N, RERKYEN P, MAHANONDA R, TAKIKAWA O (2009). Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. *J Periodontol*, **80**(1):114–121.

NUNES LAS, MUSSAVIRA S, BINDHU OS (2015). Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochemia Medica*, **25**(2):177–192.

OKAMOTO H.: Effect of quinaldic acid and its relatives on insulin release from isolated Langerhans islets. *Acta Vitaminol. Enzymol*. 1975, **29**, 227–230.

OPITZ CA, LITZENBURGER UM, SAHM F, OTT M, TRITSCHLER I, TRUMP S, SCHUMACHER T, JESTAEDT L, SCHRENK D, WELLER M, JUGOLD M, GUILLEMIN GJ, MILLER CL, LUTZ C, RADLWIMMER B, LEHMANN I, VON DEIMLING A, WICK W, PLATTEN M (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, **478**(7368):197-203.

- OPITZ CA, WICK W, STEINMAN L, PLATTEN M (2007). Tryptophan degradation in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci*, **64**:2542–2563.
- OXENKRUG GF (2015). Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes. *Mol Neurobiol*, **52**(2):805–810.
- PAGE RC, OFFENBACHER S, SCHROEDER HE, SEYMOUR GJ, KORNMAN KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*, **14**:216-248.
- PARADA-TURSKA J, RZESKI W, ZGRAJKA W, MAJDAN M, KANDEFER-SZERSZEŃ M, TURSKI W. Kynurenic acid, an endogenous constituent of rheumatoid arthritis synovial fluid, inhibits proliferation of synoviocytes in vitro. *Rheumatol Int.* 2006 Mar;**26**(5):422-6. doi: 10.1007/s00296-005-0057-4. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16220290.
- PAREDES-SÁNCHEZ E, MONTIEL-COMPANY JM, IRANZO-CORTÉS JE, ALMERICH-TORRES T, BELLOT-ARCÍS C, ALMERICH-SILLA JM (2018). Meta-Analysis of the Use of 8-OHdG in Saliva as a Marker of Periodontal Disease. *Dis Markers*, **2018**:7916578.
- PAWLAK K, MYSLIWIEC M, PAWLAK D. Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Res.* 2012 Jun;**129**(6):704-9. doi: 10.1016/j.thromres.2011.08.016. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21906785.
- PODZIMEK, STEPAN & VONDRÁČKOVÁ, LUCIE & DUSKOVA, JANA & JANATOVA, TATJANA & BROUKAL, ZDENEK. (2016). Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. *Disease Markers*. 2016. 1-8. 10.1155/2016/9179632.
- RISHABH K, NAGESH KS, IYENGAR A, DIVYALAKSHMI (2012) Diabetes and oral changes: the tryptophan metabolism link? *J Clin Diagn Res*, **6**(3):517–520
- RODRIGUEZ-MARTINEZ E, CAMACHO A, MALDONADO PD, PEDRAZA- CHAVERRI J, SANTAMARIA D, GALVAN-ARZATE S, SANTAMARIA A (2000) Effect of quinolinic acid on endogenous antioxidants in rat corpus striatum. *Brain Res* **858**(2):436–439. [https:// doi. org/ 10. 1016/ s0006- 8993\(99\) 02474-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02474-9)
- SAHM F, OEZEN I, OPITZ CA, RADLWIMMER B, VON DEIMLING A, AHRENDT T, ADAMS S, BODE HB, GUILLEMIN GJ, WICK W, PLATTEN M (2013) The endogenous tryptophan metabolite and NAD⁺ precursor quinolinic acid confers resistance of gliomas to oxidative stress. *Cancer Res* **73**(11):3225–3234. [https:// doi. org/ 10. 1158/0008- 5472. CAN- 12- 3831](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3831)
- SAS K, SZABO E, VECSEI L (2018) Mitochondria, oxidative stress and the kynurenine system, with a focus on ageing and neuroprotection. *Molecules* **23**(1):191. [https:// doi. org/ 10. 3390/ molec ules2 30101 91](https://doi.org/10.3390/molecules23010191)
- SAVITZ J (2020). The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry*, **25**: 131–147.
- SCHROCKSNADEL K, WIRLEITNER B, WINKLER C, FUCHS D (2006) Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta* **364**(1–2):82–90. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. cca. 2005.06. 013](https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.06.013)

- SEMENZA GL (2013). HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest.*, **123**:3664.
- SEZER U, CICEK Y, CANAKCI CF. Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis. *Dis Markers* 2012; **32**:165-72.
- SHARMA A (2010). Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol 2000*, **54**:106-116.
- SHARP F, BERNAUDIN M (2004). HIF1 and oxygen sensing in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**(6):437–448.
- SINGHRAO SK, HARDING A, POOLE S, KESAVALU L, CREAN S (2015). Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.*, **2015**:137357.
- SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD, CUGINI MA, SMITH C, KENT RL Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.*, **25**(2):134-44.
- SONG H, PARK H, KIM YS, KIM KD, LEE HK, CHO DH, YANG JW, HUR DY. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol.* 2011 Aug;**11**(8):932-8. doi: 10.1016/j.intimp.2011.02.005. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21352963.
- SONG P, RAMPRASATH T, WANG H, ZOU MH (2017). Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cell Mol Life Sci*, **74**(16):2899–2916.
- SORGDRAGER FJH, NAUDÉ PJW, KEMA IP, NOLLEN EA, DEYN PPD (2019) Tryptophan Metabolism in Inflammation: From Biomarker to Therapeutic Target. *Front. Immunol.* **10**:2565.
- SWARTZ KJ, MATSON WR, MACGARVEY U, RYAN EA, BEAL MF. Measurement of kynurenic acid in mammalian brain extracts and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with fluorometric and coulometric electrode array detection. *Anal Biochem.* 1990 Mar;**185**(2):363-76. doi: 10.1016/0003-2697(90)90309-w. PMID: 2339792.
- TAKANE M, SUGANO N, EZAWA T, UCHIYAMA T, ITO K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci.* 2005 Mar;**47**(1):53-7. doi: 10.2334/josnusd.47.53. PMID: 15881229.
- TAUBMAN MA, VALVERDE P, HAN X, KAWAI T (2005). Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.*, **76**(11):2033-2041.
- TAYLOR MW, FENG G (1991) Relationship between interferon- γ , indoleamine 2, 3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J* **5**(11):2516–2522
- TAYMAN MA, KURGAN Ş, ONDER C, GUNEY Z, SERDAR MA, KANTARCI A, GUNHAN M (2019) Affiliations expand A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1 (ADAMTS-1) levels in gingival crevicular fluid correlate with vascular endothelial growth factor-A, hypoxia-inducible factor-1 α , and clinical parameters in patients with advanced periodontitis. *J Periodontol*, **90**(10):1182–1189.

- TE VELDE AA, BEZEMA T, VAN KAMPEN AH, KRANEVELD AD, 'T HART BA, VAN MIDDENDORP H, HACK EC, VAN MONTFRANS JM, BELZER C, JANS-BEKEN L, PIETERS RH, KNIPPING K, HUBER M, BOOTS AM, GARSSSEN J, RADSTAKE TR, EVERS AW, PRAKKEN BJ, JOOSTEN I (2016). Embracing Complexity beyond Systems Medicine: A New Approach to Chronic Immune Disorders. *Front Immunol.*, **7**:587.
- TRIVEDI S, LAL N (2017). Antioxidant enzymes in periodontitis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, **7**(1):54–57.
- TURSKI WA, NAKAMURA M, TODD WP, CARPENTER BK, WHETSELL WO JR, SCHWARCZ R. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue. *Brain Res.* 1988 Jun 28;**454**(1-2):164-9. doi: 10.1016/0006-8993(88)90815-3. PMID: 3409000.
- VAN DYKE TE, DOWELL VR, OFFENBACHER S, SNYDER W, HERSH T (1986). Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect. Immun.*, **53**:671–677.
- VASCONCELOS RC, COSTA ADE L, FREITAS RDE A, BEZERRA BA, SANTOS BR, PINTO LP, GURGEL BC. Immunoexpression of HIF-1alpha and VEGF in periodontal disease and healthy gingival tissues. *Braz Dent J.* 2016;**27**(2):117–22.
- VECSEI L, SZALARDY L, FULOP F, TOLDI J (2013) Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov* **12**(1):64–82. [https:// doi. org/ 10. 1038/ nrd37 93](https://doi.org/10.1038/nrd3793)
- VILCEK J (2008). First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol*, **181**(1):5-6.
- WAINWRIGHT DA, DEY M, CHANG A, LESNIAK MS (2013). Targeting Tregs in malignant brain cancer: overcoming IDO. *Front Immunol*, **4**:116.
- WANG J, SIMONAVICIUS N, WU X, SWAMINATH G, REAGAN J, TIAN H, LING L. Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem.* 2006 Aug 4;**281**(31):22021-22028. doi: 10.1074/jbc.M603503200. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16754668.
- WANG, X. CHEN, Y., & LEUNG, W. K. (2017). Role of the Hypoxia-Inducible Factor in Periodontal Inflammation. In J. Zheng, & C. Zhou (Eds.), *Hypoxia and Human Diseases*. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/66037>
- WANG Q, LIU D, SONG P, ZOU MH (2015). Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation and immune activation. *Front Biosci*, **20**:4363.
- WANG Q, ZHANG M, DING Y, WANG Q, ZHANG W, SONG P, ZOU MH (2014). Activation of NAD (P) H oxidase by tryptophan-derived 3-hydroxykynurenine accelerates endothelial apoptosis and dysfunction in vivo. *Circ Res*, **114**(3):480–492.
- WANG Y, LIU H, MCKENZIE G, WITTING PK, STASCH JP, HAHN M, CHANGSIRIVATHANATHAMRONG D, WU BJ, BALL HJ, THOMAS SR, KAPOOR V, CELERMAJER DS, MELLOR AL, KEANEY JF JR, HUNT NH, STOCKER R (2010). Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat Med*, **16**(3):279–285.

WIDNER B, WERNER ER, SCHENNACH H, WACHTER H, FUCHS D (1997). Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clinical chemistry*, **43**(12):2424-2426.

WOLF AM, WOLF D, RUMPOLD H, MOSCHEN AR, KASER A, OBRIST P, FUCHS D, BRANDACHER G, WINKLER C, GEBOES K, RUTGEERTS P, TILG H (2004). Overexpression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in human inflammatory bowel disease. *Clin Immunol*, **113**(1):47–55.

WONODI I, SCHWARCZ R (2010). Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. *Schizophr Bull*, **36**(2):211–218.

ZUWAŁA-JAGIELLO J, PAZGAN-SIMON M, SIMON K, WARWAS M. Picolinic acid in patients with chronic hepatitis C infection: a preliminary report. *Mediators Inflamm*.2012;2012:762863. doi: 10.1155/2012/762863. Epub 2012 Apr 10. PMID: 22701277; PMCID: PMC3368595.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Raporu

23.12.2022

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Fakülteniz Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Elif Ünsal yürütücülüğünde Dt. Ardita Koçi'nin doktora tez çalışması olarak yapılması planlanan "Periodontal İnflamasyonda Hipsoksi ve Kinürenin Yolağı Etkileşimin Değerlendirilmesi" isimli araştırma 1124 sayılı etik kurul iznine sahip çalışmam kapsamında yapılacaktır.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Doç. Dr. Nur BALCI

Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10640098-771.02-7723

23/12/2021

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periodontal İnflamasyonda Hipsoksi ve Kınıtının Yoluyla Etkileşiminin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNYANADISÖYADİ	NUR BALCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Doç. Dr. /Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TİK MERKEZİ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrageınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-etya> linkinden 6D9DC958X4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sa



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ PLANI			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 1124	Tarih: 22/12/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Unvanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Sayısal Yöntemler/ Biyoistatistik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Toplantıda Bulunma

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri
Bilge KAYA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 6D9DC959X4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Ek-2: Gönüllü olur formu

ÇALIŞMANIN ADI:

Periodontal İnflamasyonda Hipoksi ve ~~Kinürenin~~ Yolağı Etkileşimin Değerlendirilmesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

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

Dişeti hastalığı, ağız boşluğunda bulunan spesifik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyöz bir hastalık olup, kan damarları yoluyla kalp-damar hastalıkları, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi sistemik birçok hastalık ve durumla ilişkilendirilmektedir.

Tükürük, vücut dengesini koruyan çeşitli fizyolojik olarak aktif maddeleri ve hücreleri içerir. Tükürükte bulunan bazı proteinlerin, biyolojik tepkileri etkileyebildiği; tükürük kompozisyonundaki değişikliklerin hastalık duyarlılığını, hastalık durumunu veya her ikisini etkileyebildiği gösterilmiştir.

Birçok bağışıklık hücresi tarafından üretilen ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinen bir protein olan triptofan ve ~~kinürenin~~ yolağının bakteriyel enfeksiyöz bir hastalık olan periodontitiste kritik bir rol oynayabileceğini ve periodontal hastalık- sistemik hastalık ilişkisinde bir köprü görevi görebileceği fikrinden hareketle çalışmamızın amacı bu proteinlerin etkinliğini değerlendirmektir.

Araştırmanın toplam süresi 6 aydır. Fakat sizin araştırmaya dahil olma süreniz tükürük örneğinin elde edilmesiyle sona ermektedir. Araştırmamıza, periodontitis tanısı konmuş 20 birey dahil edilecektir. Sizinle ilgili bulgu ve veriler kullanılmakla birlikte kimlikleriniz gizli tutulacaktır.

Gerekli tedaviler çalışmaya dahil olmamanız durumunda da aynen uygulanacaktır. Her hastaya özgü alınan plak, tükürük, dişeti oluğu sıvısı ve dişeti örneklerinin tedaviye olumlu veya olumsuz hiçbir etkisi olmamakla birlikte dişeti hastalığının oluşum nedenlerinin açıklanmasında bilimsel açıdan büyük önem taşımaktadır.

Çalışmaya katılmayı reddetme ve/veya herhangi bir zamanda vazgeçme hakkına sahipsiniz. Vazgeçme veya reddetme durumunda da tedavi ve bakımlarınız normal olarak gerçekleştirilecektir. Araştırmada yer almanız durumunda yapılacak tetkik ve tahliller size veya bağlı olduğunuz kuruluşa herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma süresi içinde herhangi bir yakınmanızı bildirmek veya çalışmadan çıkmak istediğinizde ~~Dt. Ardit Koç~~ ile irtibat kurabilirsiniz. ~~Tel: Dt. Koç:~~

Çalışmaya Katılma Onayı:

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı anlatılan çalışmayla ilgili ~~Dt. Ardit Koç~~ tarafından detaylı açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktayım ve istediğim zaman gerekeceği veya gerekçesiz olarak çalışmadan

aynılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı söz konusu olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum ve kapsamında alınan biyolojik örneklerimin;

Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum	
İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum	
Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum	



GÖNÜLLÜNÜN		İMZA SI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		



VELAYET VEYA VEŞAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VA SİNİN		İMZA SI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZA SI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZA SI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		