

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**MORİNGA OLEİFERA’NIN DENEYSEL PERİODONTİTİSTE
PERİODONTAL İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

MERT KELEŞ

UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA UÇAN YARKAÇ

KONYA 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**MORİNGA OLEİFERA’NIN DENEYSEL PERİODONTİTİSTE
PERİODONTAL İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

MERT KELEŞ

UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA UÇAN YARKAÇ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 211924006 nolu proje ile desteklenmiştir.

KONYA 2021

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Mert KELEŞ**'in “**Moringa Oleifera'nın Deneysel Periodontitiste Periodontal İnflamasyon ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi**” başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2021

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Elif ÖNCÜ

Lokman Hekim Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burak AK

Mersin Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından 17/12/2021 tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza TUNÇDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mert KELEŞ



BENZERLİK RAPORU

MORİNGA OLEİFERA'NIN DENEYSEL PERİODONTİTİSTE
PERİODONTAL İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 4	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% 1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	restoratif.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek akademik gerekse klinik bilgi birikimini sunmaktan çekinmeyen, bana sabırlı ve sakin olmayı öğreten, mesleki etik değerleriyle örnek aldığım tez danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ'a,

Uzmanlık eğitimimde güleryüzlü ve destekleyici tavrının daima yanımda olduğunu hissettiğim, cesareti ve becerisiyle ufkumu açan, mesleki anlamda örnek aldığım sayın Doç. Dr. Elif ÖNCÜ'ye,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Gülen Melike DEMİRBOLAT, Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ ve Dr. Öğr. Üyesi Rahim KOCABAŞ'a,

Periodontoloji ailesindeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim sürem boyunca tüm eğlenceli ve kederli anlarıma ortak olan, başım sıkıştığında yardımına koşan ve hayat boyu dostluklarının süreceğine inandığım değerli dostlarım Ceyda ÖZ AKSAN ve İrem ELMACI'ya,

Hem ev hem çalışma hayatımı eğlenceli hale getiren, daima yanımda olacağına inandığım dostum Anıl Gökhan ORAKÇI'ya,

Eğitim hayatımdaki başarının en büyük pay sahibi, verdiğim kararlarda hep yanımda olan canım annem Safiye KELEŞ, canım babam Cemal KELEŞ'e,

İçindeki çocuğu asla kaybetmeyen, neşe kaynağım, biricik kardeşim Merve KELEŞ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca en çok fedakarlığı sergileyen, sevgisini ve saygısını daima hissettiren, beraber büyüdüğümüz yol arkadaşım Emine Ayten AKSOY'a,

sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
BEYANAT	iii
BENZERLİK RAPORU	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontal Hastalıklar	4
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	4
2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	14
2.1.3. Periodontal Hastalıklarda İnflamasyon.....	16
2.2. Sitokinler	17
2.2.1. Tümör Nekrotize Edici Faktörü-alfa.....	18
2.2.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)	19
2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	20
2.3. Reaktif Oksijen Türleri ve Serbest Radikaller.....	21
2.3.1. Süperoksit Radikali	21
2.3.2. Hidroksil Radikali	22
2.3.3. Hidrojen Peroksit.....	22
2.3.4. Hipokloröz Asit	22
2.3.5. Tekil Oksijen.....	22
2.4. Serbest Radikallerin Etkileri ve Hücresel Hasar	23
2.4.1. Protein Hasarı.....	23
2.4.2. Karbonhidrat Hasarı.....	23
2.4.3. DNA hasarı	24
2.4.4. Lipit Peroksidasyonu.....	24

2.4.5. Malondialdehit (MDA).....	25
2.5. Antioksidanlar.....	26
2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	26
2.5.2. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	28
2.6. Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontitis Patogenezindeki Rolü	29
2.7. Moringa Oleifera	31
2.7.1. Moringa Oleifera'nın Antioksidatif Özellikleri.....	33
2.7.2. Moringa Oleifera'nın Antimikrobiyal ve Antiinflamatuvar Özellikleri	34
2.8. Amaç ve Hipotez.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Deney Hayvanı Temini.....	38
3.2. Deney Grupları	38
3.3. Deneysel Periodontitis Oluşturulması	39
3.4. Moringa Oleifera Ekstratının Oluşturulması.....	40
3.5. Moringa Oleifera Uygulanması	41
3.6. Doku ve Serum Örneklerinin Toplanması.....	42
3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	43
3.8. Histomorfometrik Değerlendirme	44
3.9. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	45
4. BULGULAR	46
4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	46
4.1.1. Serum İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	46
4.1.2. Serum Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerinin Değerlendirilmesi ...	49
4.1.3. Serum Toksisite Değerlendirilmesi	52
4.2. Histolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi	53
4.2.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	53
4.2.2. Histomorfometrik Değerlendirme	55
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER.....	92
EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi	92

KISALTMALAR VE SİMGELER

AKK	: Alveolar Kemik Kaybı
AKT	: Alveolar Kemik Kret Tepesi
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
CAT	: Katalaz
CO₃•	: Karbon Trioksit
COX	: Siklooksijenaz
Cu	: Bakır
ÇYDA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DOS	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
ELAM-1	: Epitelinde Endotelyal Hücre Lökosit Adezyon Molekülü-1
ELISA	: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
ESM	: Ekstraselüler Matriks
Fe	: Demir
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Glutasyon Disülfid
HO₂	: Hidroperoksil
HO1	: Hem Oksijenaz 1
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HOCl	: Hipoklorit
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IL-1α	: İnterlökin-1 Alfa
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
LDL	: Düşük Densiteli Lipoprotein
L•	: Yağ Asidi Radikali
LPS	: Lipopolisakkarit
LOO•	: Peroksil Radikali

LOOH	: Lipid Hidroksiperoksil
LT	: Lenfotoksin
MAPKs	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
M-CSF	: Makrofaj Kolonisi Stimule Edici Faktör
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MPO	: Myeloperoksidaz
MSS	: Mine Sement Sınırı
MO	: Moringa Oleifera
NAPDH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NK	: Doğal Katil
NRF2	: Nükleer Faktör Benzeri Reseptör 2
NO	: Nitrik Oksit
NO₂•	: Azot Dioksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O₂	: Oksijen
O₂•	: Süperoksit Radikali
ONOO⁻	: Peroksinitrit
OPG	: Osteoprotegerin
PGE	: Prostaglandin E
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
RANK	: Nükleer Faktör kappa-betanın Reseptör Aktivatörü
RANKL	: Nükleer Faktör kappa-betanın Reseptör Aktivatörü Ligandı
ROT	: Reaktif Oksijen Türlerini
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TIMP	: Metalloproteinaz Doku İnhibitörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TX A₂	: Tromboksan A ₂
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
°C	: Derece Santigrat

µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
IU	: İnternasyonal Ünite
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
sn	: Saniye

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1: Çalışma gruplarındaki IL-6 sonuçları	47
Grafik 4.2: Çalışma gruplarındaki TNF- α sonuçları.....	48
Grafik 4.3: Çalışma gruplarındaki IL-1 β sonuçları	48
Grafik 4.4: Çalışma gruplarındaki MDA sonuçları	50
Grafik 4.5: Çalışma gruplarındaki SOD sonuçları.....	51
Grafik 4.6: Çalışma gruplarındaki GPx sonuçları	52
Grafik 4.7: Çalışma gruplarındaki inflamatuvar skorlama sonuçları	53
Grafik 4.8: Çalışma gruplarındaki osteoblast hücre sayıları.....	54
Grafik 4.9: Çalışma gruplarındaki osteoklast hücre sayıları.....	55
Grafik 4.10: Çalışma gruplarındaki Alveolar Kemik Kaybı sonuçları.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: SOD'ın çeşitli reaksiyonları	27
Şekil 2.2: GPx reaksiyonunun ara türleriyle birlikte şeması	28
Şekil 2.3: Moringa Oleifera antiinflamatuvar ve antioksidatif etki.....	36
Şekil 3.1: Deneysel periodontitis oluşturulması için sıçanlara ketamin-HCL ve ksilazin kombine anestezinin intraperitoneal uygulanması	39
Şekil 3.2: Genel anestezi altındaki sıçanlara ligatür işlemi yapılması.....	40
Şekil 3.3: Öğütmeden önce ve sonra tartılan moringa çaylarına ait görsel	40
Şekil 3.4: Moringa çayı metanoldeki ekstresinin santrifüj sonrasına ait görsel	41
Şekil 3.5: Moringa metanol ekstratından toz halinde ürün eldesi işlem şeması.....	41
Şekil 3.6: MO oral gavaj ile uygulanması	42
Şekil 3.7: Kapalı yöntemle kardiyak kan örneklerinin alınması.....	42
Şekil 3.8: Histomorfometrik ölçüm örnekleri.....	45

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Periodontal hastalık ve durumlar	6
Tablo 2.2: Sağlam periodonsiyumda sağlık ve gingivitisin değerlendirilmesi	7
Tablo 2.3: Azalmış periodonsiyumda sağlık ve gingivitisin değerlendirilmesi.....	8
Tablo 2.4: Periodontitis evreleri.....	12
Tablo 2.5: Periodontitis dereceleri	14
Tablo 4.1: Çalışma Grubunun IL-6, TNF alfa ve IL-1 Beta değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.2: Çalışma Grubunun SOD, MDA ve GPx değerlerinin karşılaştırılması ..	49
Tablo 4.3: Çalışma Grubunun Üre, Kreatin, ALT ve AST değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.4: Çalışma Grubunun İnflamatuvar Skoru, Osteoblast ve Osteoklast sayılarının karşılaştırılması	53
Tablo 4.5: Çalışma gruplarındaki Alveolar Kemik Kaybı sonuçları	56

ÖZET

MORİNGA OLEİFERA’NIN DENEYSEL PERİODONTİTİSTE PERİODONTAL İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Mert KELEŞ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2021

Giriş: Moringa oleifera (MO), tropik ve subtropiklerin birçok ülkede yetişen oldukça değerli bir bitkidir. Yüksek besin değeri ile geniş bir tıbbi kullanım yelpazesine sahiptir. MO yaprakları, antioksidan, antiinflamatuvar doku koruyucu, analjezik, antiülser, antihipertansif, radyoprotektif ve immünomodülatör etkiler dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu çalışmanın amacı sıçanlar üzerinde oluşturulan deneysel periodontitis modelinde MO’nun antiinflamatuvar ve antioksidatif etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamızda; 40 adet wistar albino sıçan, 5 deney grubuna ayrıldı; Grup 1: kontrol grubu (K) (n:8), grup 2: deneysel periodontitis grubu (P) (n:8), grup 3: deneysel periodontitis oluşturulan ve oral gavaj yoluyla 100 mg/kg MO verilen grup (P+MO100) (n:8), grup 4: deneysel periodontitis oluşturulan ve oral gavaj yoluyla 200 mg/kg MO verilen grup (P+MO200) (n:8), grup 5: deneysel periodontitis oluşturulan ve oral gavaj yoluyla 400 mg/kg MO oral gavaj yoluyla verilen grup (P+MO400) (n:8). Gruplarda deneysel periodontitis, mandibular birinci molar dişlerin etrafına 4-0 ipek süturler bağlanarak ligasyon yoluyla oluşturuldu. Sıçanlara 4 hafta boyunca oral gavaj yoluyla distile suda çözdürülmüş MO verildi. 4. haftanın sonunda tüm sıçanlara ötenazi işlemi uygulandı. Ötenazi öncesi alınan serum örneklerindeki interlökin-1 Beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) sitokin seviyeleri ile inflamatuvar etkinlik; malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) belirteçlerinin seviyeleri ile antioksidan etkinlik Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi. Alveolar kemik kaybı histomorfometrik olarak imaj analiz yöntemiyle değerlendirilmiş olup osteoblast, osteoklast ve inflamatuvar hücreler sayılarak skorlandı. İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma kapsamında anlamlılık düzeyi (p<0.05) olarak belirlendi.

Bulgular: P grubunda K grubuna göre IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , MDA, alveolar kemik kaybında anlamlı seviyede artış ve SOD, GPx seviyesinde anlamlı azalma görüldü. (p<0.05). P+MO100 ve P gruplarında IL-1 β , IL-6, TNF- α , MDA, SOD, GPx seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). P+MO200 ve P+MO400 gruplarında P grubuna kıyasla IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , MDA ve alveolar kemik kaybı miktarının daha az olduğu, SOD ve GPx seviyelerinin ise daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0.05). K, P+MO200 ve P+MO400 gruplarında inflamatuvar hücre ve osteoklast sayıları diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü (p<0.05). Osteoblast sayıları ise K, P+MO200 ve P+MO400 gruplarında diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.05).

Sonuçlar: MO'nın yapılan biyokimyasal, histopatolojik ve histomorfometrik ölçümlerle periodontitis üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sınırları dahilinde MO'nın 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarının proinflamatuvar sitokin seviyelerini ve inflamatuvar hücre sayısını azalttığı, antioksidatif etki gösterdiği, osteoblastik etkiyi artırarak antirezorptif etkinliğinin olduğu, böylece periodontitiste koruyucu ve tedavi edici bir ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: antiinflamatuvar, moringa oleifera, periodontitis, oksidatif stres



ABSTRACT

EFFECT OF MORINGA OLEIFERA ON PERIODONTAL INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Mert KELEŞ

PERIODONTOLOGY DEPARTMENT

SPECIALIZATION THESIS / KONYA 2021

Introduction: Moringa oleifera (MO) is a very valuable plant that grows in many countries of the tropics and subtropics. It has a wide range of medicinal uses with high nutritional value. MO leaves have a wide variety of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, tissue-protective, analgesic, antiulcer, antihypertensive, radioprotective, and immunomodulatory effects. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of MO, which has known anti-inflammatory and antioxidative activity, in rats with experimental periodontitis.

Method: In our study; 40 wistar albino rats were divided into 5 experimental groups; Group 1: control group (C) (n:8), group 2: experimental periodontitis group (P) (n:8), group 3: group with experimental periodontitis and given 100 mg/kg MO via oral gavage (P+MO100) (n:8), group 4: group with experimental periodontitis and administered 200 mg/kg MO via oral gavage (P+MO200) (n:8), group 5: group with experimental periodontitis induced and 400 mg/kg MO via oral gavage given group (P+MO400) (n:8). Experimental periodontitis in groups was created by ligation by tying 4-0 silk sutures around the mandibular first molars. Rats were given MO dissolved in distilled water by oral gavage for 4 weeks. At the end of the 4th week, all rats were euthanized. In serum samples taken before euthanasia, inflammatory efficacy with interleukin-1 Beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrotizing factor alpha (TNF- α) cytokine levels and antioxidant efficacy with malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) markers levels were evaluated by Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) method. Alveolar bone loss was evaluated histomorphometrically by image analysis method and osteoblasts, osteoclasts and inflammatory cells were counted and scored. Kruskal Wallis test and Mann-Whitney U test was used for statistical analysis. Within the scope of the study, the level of significance was determined as ($p < 0.05$).

Results: There was a significant increase in IL-6, IL-1 β , TNF- α , MDA, alveolar bone loss and a significant decrease in SOD, GPx levels in the P group compared to the K group. ($p < 0.05$). No significant difference was observed in IL-1 β , IL-6, TNF- α , MDA, SOD, GPx levels in P+MO100 and P groups ($p > 0.05$). It was determined that the amount of IL-1 β , IL-6, and TNF- α , MDA, and alveolar bone loss was lower in the P+MO200 and P+MO400 groups compared to the P group, while the SOD and GPx levels were higher ($p < 0.05$). Inflammatory cell and osteoclast counts were significantly lower in the K, P+MO200, and P+MO400 groups compared to the other groups ($p < 0.05$). In addition,

the osteoblast count was significantly higher in K, P+MO200, and P+MO400 groups compared to the other groups ($p<0.05$).

Conclusion: MO has been shown to have a positive effect on periodontitis with biochemical, histopathological and histomorphometric measurements. Within the limits of this study, it was determined that 200 mg/kg and 400 mg/kg doses of MO were decreased proinflammatory cytokine levels and the number of inflammatory cells, provided an antioxidative effect and had antiresorptive activity by increasing the osteoblastic effect. Thus, it was concluded that MO can be used as a preventive and therapeutic agent in periodontitis.

Keywords: antiinflammatory, moringa oleifera, periodontitis, oxidative stress



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen periodontitis, diş yüzeyine tutunan biyofilm ile konak savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması ile karakterize periodonsiyumun inflamatuvar bir hastalığıdır (Berezow ve Darveau 2011). Periodontitiste bir dizi inflamatuvar süreç sonunda periodontal dokular klinik özelliklerini kaybeder ve periodontal cep, sondalamada (diş eti oluşunun periodontal sond ile muayenesi) kanama, diş eti çekilmesi ve ataşman kaybı gibi bulgular görülmeye başlar. Bu durumun devam etmesi ile dişlerde migrasyon, mobilite ve diş kayıpları tespit edilebilmektedir (Kassebaum ve ark. 2014).

Diş yüzeyine tutunan biyofilm formunda bulunan plak mikroorganizmalarının, periodontal hastalığın en önemli etkeni olduğu kabul edilmiştir (Marsh ve ark. 2011). Biyofilmin olgunlaşmasıyla beraber bakteriler, yüzey ilişkili yapıları vasıtasıyla birbirleri ile ve farklı türler arasında etkileşim kurmaya başlar. Biyofilm, bakterilerin besinleri işlemesini ve besinlere ulaşmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda bakterileri diğer türlerden, konağın savunma mekanizmasından korur (Kuramitsu ve ark. 2007).

2-4 gün sonrasında biyofilm yerini daha kararlı bir yapı olan dental plağa bırakır. Dental plak, yapısındaki bakteriler aracılığıyla çeşitli inflamatuvar yollarla periodontal harabiyet oluşturur. Periodontal dokulardaki yıkım miktarını inflamasyonun şiddeti belirler (Wong ve ark. 2016). Bu durum *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi gram negatif bakteriler ve *Peptostreptococcus micros* ve *Streptococcus intermedius* gibi gram pozitif bakterilerin kronik kompleks enfeksiyonu ile oluşur (Palys ve ark. 1998). Periodontitiste değişen oral mukoza dengesiyle daha yoğun miktarda bulunan gram negatif bakteriler lipopolisakkaritleri yoluyla tümör nekrotize edici faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Bu mediyatörler nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi immün sistem hücrelerini inflamatuvar bölgeye çekerek çeşitli şekillerde doku yıkımına neden olurlar (Cekici ve ark. 2014; Akram ve ark. 2016). Yine bakteriler tarafından uyarılan makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), nükleer faktör-kappa B ligandı (RANKL) üzerinden osteoklast

farklılaşmasını artırır ve alveol kemikte yıkım meydana gelir (Cetinkaya ve ark. 2013).

Periodontitis patogenezi incelendiğinde inflamatuvar hücreler içerisinde baskın bağışıklık sistemi hücresi nötrofillerdir (Nauseef ve Borregaard 2014). Fazla miktarda üretilen nötrofiller normalden daha fazla reaktif oksijen türevlerinin (ROT) oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum oksidan ve antioksidan seviye arasındaki dengeyi bozarak oksidatif strese yol açmaktadır (I. L. Chapple ve Matthews 2007). Nötrofiller iki ana mekanizma yoluyla inflamatuvar durumlar sırasında artan oksidatif strese katkıda bulunurlar. İlk olarak, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu ile, antibakteriyel aktivitede kullanılan süperoksit radikali (O_2^-) ve ikincil ROT oluşumuna neden olur. İkinci olarak ise, ROT proinflamatuvar yolları aktive eden sinyal stimülasyonuna aracılık eder. O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorit (HOCl) dahil olmak üzere nötrofil türevli ROT'un hepsi birden fazla akut ve kronik inflamatuvar durumda görülen doku hasarı ile ilişkilidir (Kehrer 1993). ROT'un inflamasyon alanında yalnızca harabiyet yapmayıp proinflamatuvar sitokinler için ikincil haberci gibi davrandığı gösterilmiştir (Harjith ve ark. 2014). Bununla birlikte ROT, osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından RANKL reseptör aktivatörünü artırarak kemik yıkımına da katkıda bulunurlar (Wauquier ve ark. 2009).

Antioksidanlar ise serbest radikal içeren kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşabilecek hücresel bileşen hasarlarını önlemektedir (Young ve Woodside 2001). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), α - tokoferol (vitamin E), askorbat (vitamin C), polifenoller (flavonoid) bilinen önemli antioksidanlardır (Battino ve ark. 1999). Normal koşullar altında konak tarafından mikrobiyal uyaranlara karşı oluşturulan ROT yine konağın oluşturduğu antioksidanlar tarafından dengelenerek dokularda homeostazis sağlanmaktadır (Halliwell ve ark. 1992). Periodontal hastalık gelişiminde aşırı ROT üretimi ve/veya antioksidan aktivitesindeki bir defekt nedeniyle oksidan/antioksidan sisteminde meydana gelen dengesizliğin rolü olduğu günümüzde kabul edilmektedir (Halliwell 2000; I. L. Chapple ve Matthews 2007).

Moringa oleifera (MO), genellikle "Hayat Ağacı" ya da "Mucize Ağaç" olarak bilinen bitkidir. MO başlıca Tayland, Hindistan, Filipinler, Kenya, Somali ve

Pakistan ülkelerinde yetiştirilmektedir (Leone ve ark. 2015). Moringaceae ailesinden olup tohumundan köküne, yapraklarına kadar bitkinin her parçasından yararlanılmakla birlikte yapraklar genellikle en çok kullanılanlardır (Abe ve Ohtani 2013; Bakre ve ark. 2013; Popoola ve Obembe 2013; Sivasankari ve ark. 2014). MO'nun 11.300-23.000 IU A vitamini, güçlü bir C vitamini kaynağı olan turunçtan daha fazla C vitamini ve iyi bir E vitamini (özellikle α - tokoferol) içerdiği bildirilmiştir (Ramachandran ve ark. 1980; Price 2007). İçeriğindeki vitaminler ile antioksidan olarak işlev görürken hücre proliferasyonunun inhibisyonunda, trombosit agregasyonunda ve kemik metabolizmasında da rol oynamaktadır (Ramachandran ve ark. 1980). MO'da myricetin, quercetin ve kaempferol gibi flavonoidlerin de bulunduğu tespit edilmiştir (Sultana ve Anwar 2008; R. Y. Yang ve ark. 2008; B. N. Singh ve ark. 2009; Coppin ve ark. 2013). Epidemiyolojik çalışmalar tutarlı bir şekilde yüksek flavonoid alımının birçok bulaşıcı (bakteriyel ve viral hastalık) ve kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve diğer yaşa bağlı hastalıklar gibi dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğunu, bu nedenle MO alımının terapötik etkileri olduğunu göstermektedir (Pandey ve Rizvi 2009; Kumar ve Pandey 2013). MO ile yapılan hayvan çalışmalarında proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gen ekspresyonunda ciddi azalma tespit edilmiş olup, insan çalışmalarında da lipopolisakkaritler tarafından indüklenen TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri azalttığı görülmüştür (Waterman ve ark. 2014; Waterman ve ark. 2015). Başka bir çalışmada MO'nun sıçanlarda analjezik ve antiinflamatuvar etkinliğinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Martínez-González ve ark. 2017). Dahası, MO uygulanan sıçanlarda kemik metabolizmasında rezorpsiyon yapan nükleer faktör-kappa B (NF-kB) seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir (Abdel-Rahman Mohamed ve ark. 2019). Literatürdeki bu bilgiler ışığında MO'nun güçlü antiinflamatuvar, antioksidan ve analjezik etkinliği olduğu düşünülmektedir.

Periodontitis mekanizmasında, bakterilerin lipopolisakkaritler yoluyla proinflamatuvar sitokinleri indüklediği ve ortama gelen nötrofillerin ROT miktarını artırıp oksidatif stres yoluyla periodontal hasar oluşturduğu bilinmektedir. MO'nun antiinflamatuvar ve antioksidatif etkinliği göz önüne alındığında bu çalışmada sıçanlar üzerinde oluşturulan deneysel periodontitis modelinde MO'nun antiinflamatuvar ve antioksidatif etkinliğinin değerlendirilmesi ve periodontal hasarda tedavi edici etkinliğinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Dişi destekleyen ve çevreleyen dokular olarak tanımlanan periodonsiyum; sement, periodontal ligament, alveolar kemik ve diş etinin diş bakan kısmından (dentogingival bileşke) oluşur (Nanci ve Bosshardt 2006). Periodonsiyum elemanları benzersiz vasküler, lenfatik ve nöral ağ ile sarılmış dinamik bir yapıdadır (Hassell 1993). Periodontal hastalıklar ise dişlerin destek yapılarını (diş eti, kemik ve periodontal ligament) etkileyen ve diş kaybına yol açabilen inflamatuvar durumlardır (D. F. Kinane ve ark. 2017).

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi, dental plağın birikimi sonucunda dengede olan oral mikrobiyatanın disbiyozisiyle gerçekleşir. Konak savunmasıyla etkileşime giren mikroorganizmalar inflamasyon ve hastalık meydana getirir. Bu patofizyolojik durum, etkilenen diş çekilene veya mikrobiyal biyofilm kaldırılıp inflamasyon azalana kadar kimi zaman akut kimi zaman durağan dönemler halinde seyreder (D. F. Kinane ve ark. 2017). Periodontal hastalığın şiddeti, hem değiştirilebilen (sigara içmek gibi) hem de değiştirilemeyen (genetik yatkınlık gibi) çevresel ve konakçı risk faktörlerine bağlıdır (D. Kinane ve Chestnutt 2000; Denis F Kinane ve ark. 2006; Nociti Jr ve ark. 2015). Periodontal hastalıkları önlemenin etkili yolu kişinin günlük ağız hijyenini yerine getirmesi ve risk faktörleri değerlendirilerek, hastalığın etiyolojisinde primer risk faktörü olan mikrobiyal biyofilmin hekim tarafından uzaklaştırılmasıdır (Apatzidou ve Kinane 2010).

2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklarla ilgili patolojik ve etiyolojik bakış açısı zaman içerisinde oldukça gelişmiş ve değişmiştir. Bununla birlikte sınıflandırmada öne çıkan kavramlar da zamanla farklılık kazanmıştır. Sınıflandırma sistemleri ilk olarak hastalıkların klinik özelliklerine (1870-1920), daha sonraları ise klasik patolojiye (1920-1970) ve son olarak periodontal hastalıkların etiyolojisi ve konak yanıtına (1970'ten günümüze) odaklanarak gerçekleştirilmiştir (Weinmann ve Geron 2011). Mevcut periodontal hastalık anlayışındaki en önemli dönüm noktası Loe ve arkadaşlarının periodontal hastalığa müdahale etmeden seyrini takip etmesi olmuştur (Harald Loe ve ark. 1986).

1800-1900 yılları arasında periodontal hastalıkların sınıflamasına ait bilimsel makaleler sınırlı sayıdadır. Klinik gözleme dayandırılarak 1879 yılında periodontal hastalıklar 3 sınıfa ayrılmıştır (Armitage 2002). Benzer şekilde, 1886'da G.V. Black, periodontal hastalıkların klinik özelliklerine göre sınıflandırılması ve nedenlerine ilişkin anlayışına ilişkin düşüncelerini beş ayrı grupta yayınlamıştır (Black 1886). Yukarıda örnekleri verilen sınıflamaların bilimsel dayanağı çok azdır veya hiç yoktur. Periodontal hastalıkların etiyolojisinin, nasıl tanımlanması gerektiğinin ve sınıflandırılacağına bilinmemesi neredeyse, klinisyen sayısına yakın sınıflandırma çeşitliliği ortaya çıkarmıştır (Held 1989). 20. yüzyılın ilk yarısında periodontoloji alanında bilimsel yayınların hızla artmasıyla özellikle Gottlieb gibi araştırmacılar, periodontal hastalıkların inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan (dejeneratif veya distrofik) olmak üzere en az iki formu olduğu fikrini ortaya atmıştır (Gottlieb 1928). 1920-1970 yılları arasındaki tüm sınıflamalarda dejeneratif hastalık kategorisi bulunmaktadır (Simonton 1927). Ancak Harald Löe ve meslektaşları tarafından 1965'ten 1968'e kadar yayınlanan klasik 'deneysel gingivitis' çalışmaları enfeksiyon-konak yanıtı paradigması üzerine dikkatleri çekmiştir (Theilade ve ark. 1966; H. Löe ve ark. 1967). Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında bir sonraki önemli dönüm noktası, enfeksiyon konak yanıtı paradigmasına dayalı yeni bir periodontitis sınıflandırmasının önerildiği 1989 Dünya Klinik Periodontoloji Çalıştay'ında ortaya konulmuştur (Nevins 1989). Sınıflandırma, 1982'de Page ve Schroeder tarafından önerilen (Page ve Schroeder 1982) ve 1986'da Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından kabul edilen benzer bir sınıflandırmanın geliştirilmiş hali olmasıyla birlikte beş tür periodontal hastalık listelenmiştir (Page 1986; Nevins 1989):

1. Erişkin Periodontitis
2. Erken Başlangıçlı Periodontitis
3. Sistemik Hastalıkla İlişkili Periodontitis
4. Nekrotizan Ülseratif Periodontitis
5. Refrakter Periodontitis

Bu sınıflandırma, sağlam bir şekilde enfeksiyon konak yanıtı paradigmasına dayanmasına rağmen, büyük ölçüde etkilenen hastaların yaşına ve ilerleme oranlarına bağlı olması sınıflamayı sınırlandırmıştır (Page, Altman, ve ark. 1983; Page, Bowen, ve ark. 1983). 1989 sınıflandırmasıyla ilgili problemler, tutarsızlıklar

ve eksiklikler, birçok klinisyen ve araştırmacının halihazırda kullanılan sistemin revizyonunu talep etmesine yol açmıştır. Bu nedenlerle periodontal hastalıkların sınıflandırılması üzerine yapılan 1999 çalıştayında periodontal hastalıklar ana başlıklarıyla şu şekilde sınıflandırılmıştır (Armitage 1999): Diş Eti Hastalıkları, Kronik Periodontitis, Agresif Periodontitis, Sistemik Hastalıklarla İlişkili Periodontitis, Nekrotizan Periodontal Hastalıklar, Periodontal Apseler, Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis, Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler.

Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin yapmış olduğu değerlendirmeler sonucunda 1999 sınıflamasının yetersizliği nedeniyle, 2017 yılında Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflaması adıyla yeni bir sınıflama sunulmuştur. Bu sınıflamada periodontal durumun ve hastalığın etiyolojisi, patogenezi, oluşma sebeplerinin yanı sıra tedavi edilmiş durumlar ve peri-implant hastalıklar da sınıflamaya dahil edilmiştir. Yeni sınıflama ile mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi belirlenirken aynı zamanda hastanın periodontitis için yatkınlığının ve/ya prognozunun belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu sınıflamada ayrı hastalıklar olan kronik ve agresif periodontitis tanımları periodontitis başlığı altına alınmış olup periodontitis; periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıkla ilişkili periodontitis olmak üzere sınıflandırılmıştır (Caton ve ark. 2018).

Tablo 2.1. Periodontal hastalık ve durumlar (Caton ve ark. 2018)

PERİODONTAL HASTALIK VE DURUMLAR		
Periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar
Periodontal ve gingival sağlık	Nekrotizan periodontitis	Sistemik hastalıkla periodontal doku kaybına neden olan hastalıklar
Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)	Periodontitis	Periodontal apse ve endo-perio lezyonlar
Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)	Sistemik Bir Hastalığın Bulgusu Olarak Periodontitis	Mukogingival deformiteler
		Travmatik okluzal kuvvet
		Diş ve Protezlerle İlişkili Faktörler

2.1.1.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar

2.1.1.1.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, bireyin normal fonksiyonlarını yapmasına izin veren inflamatuvar periodontal hastalıklardan arındırılmış durum olarak tanımlanır (Mariotti ve Hefti 2015). Periodontal sağlık terimi, histolojik olarak diş eti oluşunda sayıca az lenfosit, fazla fibroblast gibi inflamatuvar olmayan durumu temsil eder (Brex ve ark. 1987). Fakat bu durumu tespit etmenin kolay ve kullanışlı olmamasından dolayı bazı klinik sağlık belirteçleri (sondalamada kanama ve ataşman kaybının ve sondalamada cep derinliğinin 3 mm'den fazla olmaması, ödem ve kızarıklık olmaması) kullanılarak klinik periodontal sağlık tanımı yapılmaktadır. (Murakami ve ark. 2018).

Sağlam periodonsiyumda klinik gingival sağlık: Radyografik kemik kaybının, ataşman kaybının ve klinik inflamasyon (sondalamada kanamanın ve sondalamada cep derinliğinin 3 mm'den fazla olması, ağrı, ödem ve kızarıklık olması) bulgularının olmadığı sağlıklı tablo olarak tanımlanır (Wikner ve ark. 1990; Lang ve ark. 1996; Trombelli ve ark. 2018).

Tablo 2.2. Sağlam periodonsiyumda sağlık ve gingivitisin değerlendirilmesi (I. L. C. Chapple ve ark. 2018)

Sağlam periodonsiyumda	Sağlıklı	Gingivitis
klinik gingival tablo		
Periodontal ataşman kaybı	-	-
Sondalamada cep derinliği	≤3mm	≤3mm
Sondalamada kanama	<10%	≥ 10%
Radyolojik kemik kaybı	-	-

Azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık: Klinik inflamasyon (sondalamada kanamanın ve sondalamada cep derinliğinin 3 mm'den fazla olması, ağrı, ödem ve kızarıklık olması) bulgularının olmadığı ancak ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybının eşlik ettiği durumdur. Periodonsiyumdaki kayıp, periodontitis hastasının başarılı tedavi sonrası stabil duruma gelmesi nedeniyle olabildiği gibi periodontitis dışında gerçekleşmiş de olabilir (Lang ve Bartold 2018).

Tablo 2.3. Azalmış periodonsiyumda sağlık ve gingivitisin değerlendirilmesi (I. L. C. Chapple ve ark. 2018)

Azalmış periodonsiyumda gingival tablo	Sağlıklı	Gingivitis
Periodontal ataşman kaybı	+	+
Sondalamada cep derinliği	≤3mm	≤3mm
Sondalamada kanama	<10%	≥ 10%
Radyolojik kemik kaybı	+/-	+/-

2.1.1.1.2. Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)

Plağa bağlı gingivitis, diş eti marjinde veya subgingival alanda bakteri akümüasyonu sonucunda gingival dokuların verdiği inflamatuvar cevaptır (Loe ve ark. 1965). Yaygın klinik belirtileri arasında eritem, ödem, kanama ve hassasiyet yer alır (Suzuki 1988; Tonetti ve ark. 2015).

2.1.1.1.3. Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)

Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar daha nadir görülmesine rağmen büyük önem taşır. Çoğu zaman sistemik hastalıklarla ilişkili olmakla birlikte diş eti dokularıyla sınırlı patolojileri de temsil edebilirler. Sınıflama lezyonların etiolojisine dayandırılmıştır ve ana hatlarıyla şu şekildedir (Holmstrup ve ark. 2018):

- Genetik/Gelişimsel bozukluklar
- Spesifik enfeksiyonlar
- İnflamatuvar ve immün sistem lezyonları
- Reaktif lezyonlar
- Neoplazmalar
- Endokrin ve Metabolik Hastalıklar
- Travmatik lezyonlar
- Diş eti pigmentasyonu

2.1.1.2. Periodontitis

2017 sınıflamasına göre periodontitis patofizyolojisi değerlendirildiğinde nekrozitan periodontitis, sistemik hastalıkla ilişkili periodontitis ve periodontitis olmak üzere periodontitisin üç formunun olabileceği söylenmiştir (M. S. Tonetti, P. Cortellini, ve ark. 2018). Daha önceki sınıflamadaki “kronik” veya “agresif” olarak kabul edilen hastalığın formları, şimdi “periodontitis” olarak tek kategori altına alınmıştır (Needleman ve ark. 2018; Papapanou ve ark. 2018a; M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018b).

2.1.1.2.1. Nekrozitan Periodontal Hastalıklar

Nekrotizan periodontal hastalıklar klinik olarak; interdental papilde nekroz veya ülser, diş eti kanaması, ağrı, psödomembran, ağız kokusu, ateş gibi bulgularıyla teşhis edilebilir (Herrera ve ark. 2014). Bu gingival değişimler nekrotizan gingivitis tanısını aldırır ancak bu belirtilere ek olarak ataşman kaybı ve kemik yıkımı gözlenirse tanı nekrotizan periodontitis adını alır (Cobb ve ark. 2003; Umezudike ve ark. 2011). Ciddi immünsüpresif hastalarda osteitis ve kemik sekestraları görülür ve tanı nekrotizan stomatitis adını alır (Barasch ve ark. 2003).

2.1.1.2.2. Sistemik Hastalıkla İlişkili Periodontitis

Çeşitli sistemik hastalıklar, periodontal ataşman ve alveolar kemik kaybı ile ilişkilidir. Bununla birlikte bu hastalıkların bazılarının ilk belirtileri periodontal dokulardaki belirtiler olabilir (Albandar ve ark. 2018). Periodontitisle ilişkili bazı sistemik hastalıklar ana hatlarıyla aşağıda sınıflandırılmıştır (Jepsen ve ark. 2018):

- Periodontal inflamasyonu etkileyerek periodontal doku kaybı üzerinde etkisi olan sistemik bozukluklar (Down Sendromu, Papillon-Lefèvre sendromu, Sistemik lupus eritematoz vb.)
- Periodontal hastalıkların patogenezi etkileyen diğer sistemik bozukluklar (Diyabet, Obezite vb.)
- Periodontitisten bağımsız olarak periodontal doku kaybına neden olabilen sistemik bozukluklar (Oral skuamöz hücreli karsinom, Odontojenik tümörler vb.)

2.1.1.2.3. Periodontitis

Periodontitis, dental plak içerisindeki mikroorganizmaların disbiyozisi sonucunda periodonsiyum dokularında ilerleyici yıkım ile karakterize multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca bulguları; klinik ataşman seviyesinde azalma, alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve sondalamada kanamadır (Papapanou ve ark. 2018b). 2017 sınıflamasına göre periodontitis tanısı için; birbirine komşu olmayan en az 2 dişte klinik ataşman kaybı veya bukkal ya da oral 3 mm veya daha fazla ataşman kaybı, ya da en az 2 dişte 3 mm'den fazla periodontal cep derinliği olmalıdır. Aynı zamanda gözlenen ataşman kaybı periodontal olmayan lokal faktörlere (vertikal kök kırığı olması, travma nedenli diş eti çekilmesi, 20 yaş dişi çekimi veya malpozisyonu nedeniyle 2. molar dişin distalinde ataşman kaybı olması, marjinal diş etinden drene olan endodontik lezyon, dişin servikal bölgesine uzanan çürük) bağlı olmamalıdır (M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a).

Periodontitis sınıflamasında, daha önce onkolojide de kullanılan evreleme (stage) ve dereceleme (grade) sistemi kullanılmaktadır. Evreleme hastalığın şiddeti, karmaşıklığı ve dağılımı olmak üzere 3 ana başlıkta incelenir. Hastalığın şiddetini; interdental klinik ataşman kaybının en fazla olduğu diş, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı belirler. Hastalığın karmaşıklığını; maksimum sondalama derinliği, horizontal/vertikal kemik kaybı, furkasyon defekti, sekonder okluzal travma gibi faktörler belirler. Dağılımında ise etkilenen diş oranının %30'dan az veya fazla olması etkilidir. Tüm bu değerler dikkate alındığında Evre I-II-III-IV olmak üzere dört evre sınıfı oluşturulur (Papapanou ve Susin 2017; M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a).

Periodontitis Evreleri

Evre I Periodontitis

Evre I periodontitiste klinik ataşman kaybı başlangıç seviyesindedir ve teşhisi zordur. 1-2 mm interdental klinik ataşman kaybı vardır ve alveolar kemik kaybı kökün %15'inden azdır ve horizontal seyirlidir. Sondalamada periodontal cep derinliği en fazla 4 mm'dir. Evre I periodontitiste klinik ataşman kaybını teşhis etmekte altın standart olan sondalama yöntemi yanıltıcı olabilir. Bunun yerine

tükürük biyobelirteçlerinin veya yeni görüntüleme tekniklerinin kullanımı erken tespit miktarını artırabilir (M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a)

Evre II Periodontitis

Evre II periodontitiste 3-4 mm interdental klinik ataşman kaybı ve kökün %15-33'u arasında alveoler kemik kaybı vardır ve genellikle horizontal seyirlidir. Sondalamada periodontal cep derinliği en fazla 5 mm'dir.

Evre III Periodontitis

Evre III periodontitiste, 5 mm veya daha fazla interdental klinik ataşman kaybı ve kökün orta üçlüsünde veya daha apikaline uzanan alveoler kemik kaybı vardır. Periodontal nedenli diş kaybı 4 veya daha az sayıdadır. Sondalamada cep derinliği 6 mm veya daha fazladır. Vertikal kemik kaybı 3 mm veya daha fazla olabildiği gibi furkasyon defektleri (sınıf II ve III) ve lokalize kret defektleri görülebilir. Bu durumlar periodontal tedaviyi karmaşık hale getirir ve implant cerrahisi için negatif bir tablo oluşturur (M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a).

Evre IV Periodontitis

Evre IV periodontitiste, 5 mm veya daha fazla interdental klinik ataşman kaybı ve kökün orta üçlüsünde veya daha apikaline uzanan alveoler kemik kaybı vardır. Periodontal nedenli diş kaybı 5 veya daha fazladır. Evre III karmaşıklık sınıflamasına ek olarak sekonder okluzal travma (mobilité sınıf II ve daha fazlası), şiddetli kret defekti, 20'den az sayıda diş varlığı, patolojik migrasyon ve çiğneme fonksiyonunda bozulma görülebilir. Bu ileri seviye periodontitiste, periodontal tedavi yapıp hastalığın kontrol altına alınmaması ve yeterli rehabilitasyonun yapılmaması durumunda dişlerin kaybedilme riski yüksektir (M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a).

Tablo 2.4. Periodontitis evreleri (M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018b)

PERİODONTİTİS EVRELERİ		EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddet	İnterdental Klinik Ataşman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal Üçlü (%15-%33)	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün ortasına veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş Kaybı	-	-	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5 diş
Karmaşıklık	Periodontal Cep	Max. ≤4mm	Max. ≤5mm	Evre II'ye ek olarak: ≥ 6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon ihtiyacı nedenleri: Çiğneme fonksiyon bozukluğu
		Horizontal kemik kaybı	Horizontal kemik kaybı	Sınıf II veya III furkasyon defektleri Lokal kret defekti	Sekonder oklüzal travma Şiddetli kret defekti Patolojik migrsyon 20 den az kalan diş
Dağılım			Lokalize (<%30) Generalize (≥%30)		

Periodontitiste derecelendirme sisteminin amacı, hastalığın ilerleme ve tedaviye yanıt verme seyrini belirlemektir. Derecelendirmede primer faktörlerin, modifiye edici faktörlerin ve sistemik faktörlerin periodontitis üzerine etkisi değerlendirilir. Derecelendirmede primer faktörler; 5 yıllık takipte kemik kaybı miktarı, kemik kaybının yüzdesi ile yaş oranı ve vaka fenotipidir. Modifiye edici faktörler olarak da hastanın glikoz seviyesi ve bir gündeki sigara içme miktarı değerlendirilir. Sistemik faktörlerin etkisi ise inflamatuvar belirteçlerin incelenmesi ile belirlenir (Papapanou ve Susin 2017; M. S. Tonetti, H. Greenwell, ve ark. 2018a).

Periodontal teşhiste hastalığın derecesi öncelikle B olarak ele alınmalı, daha sonrasında derece A veya derece C'ye kayması için belirli kanıtların varlığı sorgulanır (Maurizio S Tonetti ve ark. 2018).

Derece A

Hastalığın düşük hızda ilerleyen tablosudur. 5 yıldan daha fazla sürede, radyografik kemik kaybı veya klinik ataşman kaybı yoktur. Kemik kaybının yüzdesi/yaş oranı 0.25'ten azdır. Biyofilm eklentileri periodontal yıkıma oranla fazladır. Sigara kullanımı ve diyabet gibi risk faktörleri yoktur (Kebschull ve ark. 2014; Morelli ve ark. 2018).

Derece B

Hastalığın orta hızda ilerleyen tablosudur. 5 yıldan daha fazla sürede, radyografik kemik kaybı veya klinik ataşman kaybı 2 mm'den azdır. Kemik kaybının yüzdesi/yaş oranı 0.25-1 arasındadır. Biyofilm eklentileri periodontal yıkım ile orantılıdır. Hastalarda günde 10'dan daha az sigara kullanımı vardır veya hemogloblin A1c (HbA1c) seviyesi %7'den azdır (Kebschull ve ark. 2014; Morelli ve ark. 2018).

Derece C

Hastalığın hızlı ilerleyen tablosudur. 5 yıldan daha fazla sürede, radyografik kemik kaybı veya klinik ataşman kaybı 2 mm veya daha fazladır. Kemik kaybının yüzdesi/yaş oranı 1'den fazladır. Biyofilm eklentilerine göre periodontal yıkım daha şiddetlidir. Hastalar günde 10'dan daha fazla sigara kullanıyor veya HbA1c seviyesi %7 veya daha fazladır (Kebschull ve ark. 2014; Morelli ve ark. 2018).

Tablo 2.5. Periodontitis dereceleri (Papapanou ve ark. 2018b)

PERIODONTİTİS DERECEŚİ	Derece A:	Derece B:	Derece C:
	Yavaş ilerleme	Orta hızda ilerleme	Hızlı ilerleme
	5 yıllık takipte radyografik kemik ve ataşman kaybı	5 yıldan fazla kayıp yok	<2mm 5 yıldan fazla
Primer kriter	% Kemik kaybı/yaş oranı	<0.25	0.25-1
	Fenotip	Biyofilm eklentileri periodontal kayba oranla fazla	Biyofilm eklentilerine oranla fazla periodontal kayıp
Modifiye edici faktörler	Sigara	-	<10sigara/gün
	Diyabet	-	HbA1c<7

2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Mikroorganizmaların bulunduğu dental plak, periodontitis patogenezi başlatmak için kritik öneme sahiptir (Loe ve ark. 1965; Lindhe ve ark. 1973). Fakat daha sonra hastalığın seyrinde konakçı inflamatuvar yanıtın temel rolü olduğu ortaya çıkmıştır (Page ve Schroeder 1976). Aynı zamanda genetik ve kazanılmış risk faktörlerinin de hastalığın başlamasını ve seyrini etkilediği görülmüştür (Kornman, Page, ve ark. 1997; Madianos ve ark. 2005).

Periodontal hastalıkta, enflamatuvar cevabı diş eti oluğunda yer alan ve kolonize olan mikroorganizmalar ve onların ürünleri başlatırlar. Periodontal hastalıkta esas etiyolojik faktör subgingival mikrobiyal dental plak içerisindeki gram (-) anaerobik, fakültatif bakterilerdir ve bunun yanı sıra mikrobiyal ürünlere karşı oluşan konak cevabı da bu sürecin önemli bir basamağını oluşturur. Periodontal hastalıktaki doku yıkımına bakteriyel ve konak etkileşiminin yanı sıra, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; hücre ve moleküler komponentlerin yıkım ve tamiri arasındaki dengenin bozulmasının neden olabileceği düşünülmektedir (Loesche ve Grossman 2001). Bu bilgiler ışığında periodontitisin, mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasında bağ doku ve kemik metabolizmasını değiştirip periodontal hasara neden olan karmaşık yapı bir hastalık olduğu belirtilmiştir (Page ve Kornman

1997). Periodontal hastalığın patogenezi başlangıç, erken, yerleşik ve ileri lezyon olmak üzere 4 grupta değerlendirilir (Page ve Schroeder 1976).

Başlangıç Lezyonu: Plak birikimini takiben ilk 4 gün içerisinde ortaya çıkar. Sadece histolojik olarak görülen diş eti oluşu sıvısında ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) miktarında artış ve bağ dokusu kaybıyla karakterize subklinik bir tablodur.

Bu safhada gingival alanda görülen değişiklikler, vazodilatasyon ve buna bağlı olarak gelişen kan akımında artıştır. Gingival enflamasyonla ilişkili olarak birleşim epitel ve gingival sulkusta PMNL göçü gözlenir. Bağ dokusunda perivasküler alanda kollajen yapıda azalma, iltihabi hücreler ve serum proteinlerinde ise artış görülür. Tüm bu değişiklikler nötrofillerin bölgeye kemotaksisi, oluşan bakteriyel ürünlerin toksik etkisi ve vazodilatasyona bağlı olarak gelişmektedir.

Erken Lezyon: Plak birikiminin 4-7. gün aralığını kapsayan dönemdir. PMNL'lerin yerini makrofaj, lenfositler ve plazma hücreleri almaya başlar. PMNL'ler ile birlikte lenfositler infiltratın %70'ini ve plazma hücreleri de %10'unu oluşturur (Seymour ve ark. 1983). Vasküler inflamatuvar değişiklikler belirginleşir ve perivasküler alanda inflamatuvar infiltrat artışı görülür. Birleşim epitelinde endotelial hücre lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi hücre adezyon moleküllerinde artış olur ve intersellüler alanda genişlemeye bakteriyel ürünlerin diş eti dokularına difüzyonu artar (Moughal ve ark. 1992). Birleşim epitelinde retepegler görülür, kollajen doku yıkımı %60-70 oranında artmıştır (Page ve Schroeder 1976).

Yerleşmiş Lezyon: İnflamatuvar sürecin devam etmesiyle bağ doku yıkımı ve kemik dokudaki hasar artar. Birleşim epitelinin apikale migrasyonu ile periodontal cep drenajı bozulur. Artan vasküler geçirgenlikle de TNF- α , IL-1, prostoglandin E₂ (PGE₂) gibi inflamatuvar sitokinler doku yıkımına devam eder (Seymour ve ark. 1983). Bu safhanın belirgin özelliği bağ doku içerisinde plazma hücrelerinin baskın olmasıdır (Mackler ve ark. 1977; Seymour ve Greenspan 1979). Bu safhada kollajenaz aktivitesine bağlı olarak kollajen yıkımı devam eder. Klinik olarak gingivada orta veya şiddetli düzeyde enflamasyon gözlenir.

İlerlemiş Lezyon: Yerleşik lezyonla temelde aynı hücresel yapıya sahiptir. Temel fark, klinik ve histolojik olarak ataşman kaybında belirgin artış olmasıdır.

Fibroblastlar ve makrofajlar, IL-1, TNF- α , PGE₂ aracılığıyla makriks metalloproteinaz (MMP) üretimini indükler (Nishikawa ve ark. 2002; Cox ve ark. 2006). MMP'ler hücre dışı matriksin parçalanmasını sağlayan proteinaz ailesinin üyesidir (Johnson ve ark. 1998). Daha çok fibroblastlar tarafından salınan MMP'ler, hücre dışı alanda kollajen dokuyu fagosit eder ve lezyon ilerledikçe alveolar kemik kaybı belirginleşir.

Periodontal hastalığın patogenezi incelendiğinde; bakteriler, konak savunma hücrelerini aktive ederek indirekt olarak doku yıkımını indükler. Lenfositler, makrofajlar ve PMN'ler dâhil olmak üzere inflamatuvar hücreleri indüklemeye kapasitesine sahiptir (Henson 1971). Dahası, lenfositler lipopolisakkarit (LPS), IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler, PGE₂, proteolitik enzimler dâhil olmak üzere geniş bir dizi molekülü sentezlemek ve salgılamak için makrofajları aktive etme kapasitesine sahiptirler. Aynı şekilde bakteriyel maddeler de T lenfositlerini aktive eder ve IL-1 ve TNF- α 'ya çok benzer özelliklere sahip bir molekül olan lenfotoksin (LT) üretirler. Bu sitokinler, güçlü proinflamatuvar ve katabolik aktivite gösterirler ve periodontal doku yıkımında anahtar rol oynarlar (Horton ve ark. 1972). Prokollajenaz, metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) ve PG'ler gibi nötr metalloproteinazlar üretmek için fibroblastları ve makrofajları indüklerler. Metalloproteinaz ürünleri hücre dışı doku yıkımına neden olur. PGE₂, hem IL-1 hem de TNF- α üretimini baskılayarak tüm süreç üzerinde bir kontrol uygular. Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi diğer sitokinler ise, MMP'lerin üretimini baskılar (R. C. Page 1991). Bu nedenle, doku hasarının ilerlemesi ve kapsamı, büyük ölçüde IL-1, TNF- α , TGF- β ve PGE₂ gibi rekabet eden moleküllerin etkinliğiyle belirlenebilir (Cekici ve ark. 2014).

2.1.3. Periodontal Hastalıklarda İnflamasyon

İnflamasyon, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar veya fiziksel yaralanma sonucunda başlatılan koruyucu bir yanıttır (Duvall ve ark. 1985; Savill ve ark. 1989). Bir yaralanma veya enfeksiyona cevaben akut inflamasyon hemen oluşur ve genellikle kısa ömürlüdür. İnflamasyon çözülmeden kaldığı zaman ise kronikleşir ve doku tahribatı ile iyileşme süreci bir denge haline gelir. Ancak denge hassastır ve her an yıkıma doğru değişim gösterebilir (Yucel-Lindberg ve Båge 2013).

İnflamatuvar yanıtın tipi ve derecesi, olayı tetikleyen mikroorganizmanın (bakteriyel, viral veya parazitik) doğasına ve kalıcılığına bağlıdır (Medzhitov 2010).

Periodontal hastalıklarda görülen doku yıkım mekanizmaları halen tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. Fakat periodontopatojenlerin kendisinin ya da ürünlerinin direkt doku yıkımını gerçekleştirdiği ve bu bakterilere karşı oluşan konak savunma mekanizmasının periodontal hastalığın ilerlemesine neden olduğu kabul edilen görüştür (Genco 1992). Birçok bakteriyel ürün, konakçı yanıtını etkileyebilir (Roy C Page 1991). Bu ürünler, PG ve sitokinlerin oluşumunu, inflamatuvar hücrelerin alımını, litik enzimlerin üretimini ve osteoklastların aktivasyonunu içeren bir lokal konak yanıtını başlatır. Hücresel aktivasyonun bir sonucu olarak inflamatuvar mediyatörler (sitokinler, kemokinler, araziidonik asit metabolitleri, proteolitik enzimler vb.) ortama salınarak doku tahribatına ve kemik rezorpsiyonuna neden olurlar (Yucel-Lindberg ve Båge 2013). Hatta günümüzde inflamatuvar konak yanıtının periodontal dokuların yıkım sürecinde daha fazla hasara sebep olduğu kabul edilmektedir (Tatakis ve Kumar 2005; Amano 2010).

2.2. Sitokinler

İnflamasyona karşı immün yanıt sitokin ve kemokinler tarafından düzenlenir. Sitokinler, hücreler arası iletişimi sağlayan, inflamatuvar yanıtın şiddetini ve süresini, inflamasyonun başlamasını ve sonraki aşamalarını düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (Cekici ve ark. 2014). Çeşitli hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açan genetik düzenleme, genellikle nükleer faktör kappa-B transkripsiyonunun aktivasyonuna bağlıdır (Baldwin 1996; Hanada ve Yoshimura 2002). Nükleer faktör kappa-B tarafından düzenlenen yollar, toll like reseptörü yoluyla lipopolisakkarit gibi patojenle ilişkili moleküler modeller tarafından aktive edilir (Hanada ve Yoshimura 2002).

Sitokinler, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi yerleşik hücreler tarafından ve inflamasyonun akut ve erken kronik fazlarında fagositler (nötrofiller ve makrofajlar) tarafından, yerleşik ve ilerlemiş lezyonlarda immün hücreler (lenfositler) tarafından üretilir (Ara ve ark. 2009). Hücreler arası etkileşimlerde mesaj iletici olarak görev yapan sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkileyip, birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. İnflamatuvar özelliklerine

göre, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge hastalığın karakterini belirleyen bir faktördür. Proinflamatuvar sitokinler; inflamasyonda immün cevabın başlaması ve sürdürülmesini sağlayan sitokinlerdir. Antiinflamatuvar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınarak sistemik inflamasyonu önlerler. İltihabi birçok hastalıkta olduğu gibi sitokinler periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. Periodontal hastalığın patogeneğinde mikroorganizmaların tanınması ve uygun hücrelere sunulmasında ve konak yanıtının düzenlenmesinde sitokinler etkin rol oynamaktadır (Garlet 2010).

2.2.1. Tümör Nekrotize Edici Faktörü-alfa (TNF- α)

TNF- α , monositler/makrofajlar, lenfositler, doğal katil (NK) hücreler, glomerüller mezanşimal hücreler, beynin astrositleri, mikrogliyal hücreleri ve Kupffer hücreleri dâhil olmak üzere bir dizi hücre tarafından sentezlenir (Tracey ve ark. 1989). LPS temel uyarıcı olmakla birlikte virüs, mantar ve parazit antijenleri, kord faktörü, C5a anafilatoksin, IL-1 ve otokrin olarak kendisi TNF- α sentezini tetikleyebilir. Lipid A ayrıca TNF- α üretimini indükler, ancak temel uyarıcı olan LPS'den daha az etkilidir (M. H. Wang ve ark. 1991).

TNF- α , çok sayıda farklı hücre tipi üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir. Bu düzenleyici sitokin net biyolojik etkisi, konsantrasyonuna, hücrenin maruz kalma süresine ve TNF- α ile etkili olan diğer sitokinlerin varlığına bağlı olarak konak için faydalı veya zararlı olabilir (Tracey ve ark. 1989). TNF- α adipositler ve iskelet miyositlerine etki ederek katabolik reaksiyon sürecini başlatır, lipolizi ve glikojenolizi belirgin şekilde uyarır (Sherry ve Cerami 1988). Hepatositlerde ise TNF- α , akut faz proteinlerinin üretimini artırır.

TNF- α hücre göçü ve doku yıkımındaki en etkili sitokinlerden biridir. Nötrofillerin damar duvarına hareketini sağlar. ELAM-1 ve ICAM-1 gibi hücre adezyon moleküllerinin regülasyonunu indükleyerek hücre göçünü etkiler ve vasküler geçirgenliği artırarak lökositlerin damar dışına hareketini sağlar. Aynı zamanda, enfekte ve inflamasyonlu bölgelere hücre göçü ile ilgili kemokinlerin üretimini de uyarır, IL-1 β ve IL-6 üretimini artırır (Peschon ve ark. 1998; Dinarello

2000; Garlet ve ark. 2007; Graves ve ark. 2008). Dahası TNF- α , MMP'lerin ve RANKL'in salgılanmasını artırarak ESM yıkımı ve kemik rezorpsiyonunu indükler (Graves ve Cochran 2003; Garlet ve ark. 2004; Kwan Tat ve ark. 2004).

Periodontal inflamasyonda TNF- α sistemik inflamasyonda izlediği yolun aynısını tercih eder. LPS'ler gibi bir etkenle uyarılıp önce lökositler üzerine etki ederek inflamasyonu artırır (Nanci ve Bosshardt 2006). Lökositlerin damar dışına göçünü sağladıktan sonra fibroblastlardan PGE₂ ve MMP salgılatarak ESM'ye etki eder ve bağ dokuda hasar yaratır (de Molon ve ark. 2018). Daha sonra osteoprogenitör özelliğiyle osteoklast üretimini ve aktivitesini artırır ve RANKL üzerinden etki ederek kemik rezorpsiyonunu indükler (Z. Schwartz ve ark. 1997; Cochran 2008).

2.2.2. İnterlökin-1 β (IL-1 β)

IL-1 ilk olarak 1940'larda uyarılmış lökositler tarafından salınan ateşi indükleyen bir madde olarak tanımlanmıştır (Atkins 1960). IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere 2. kromozomda kodlanan benzer aminoasit dizilimine sahip polipeptid yapısındaki sitokinlerden oluşmaktadır. Her iki sitokin de esas olarak uyarılmış monositler ve makrofajlar tarafından ve daha az miktarda nötrofiller, keratinositler, epitelyal ve endotelyal hücreler, lenfositler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir (Dinarello 1994).

IL-1 β , hem lokal hem de sistemik yanıtı uyaran prototipik bir proinflamatuvar sitokindir. Bazı durumlarda bu etkiler, örneğin kronik inflamatuvar hastalıklar ve septik şokta olduğu gibi zararlı olabilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonların kontrolü ve baskılanması için IL-1 β 'nin oluşturduğu konak yanıtına ihtiyaç duyulmaktadır (Miller ve ark. 2006). IL-1 β , farelerde ve insanlarda tip 17 T-yardımcı hücrelerin farklılaşmasını ve IL-17 üretimini indükleyerek adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Chung ve ark. 2009). Dahası, IL-2 ekspresyonunu artırır, IL-6 ve interferon gibi inflamatuvar sitokinlerle sinerjistik etki gösterir (Cannon ve ark. 1990). Endotelyal hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin üretilmesini indükler ve stromal hücreler tarafından kemokinlerin salınması yoluyla da enflamasyon bölgesinde inflamatuvar hücrelerin toplanmasını teşvik eder. İlaveten, fosfolipaz A2, siklooksijenaz 2 ve nitrik oksit (NO) sentaz gibi

çeşitli enzimlerin üretimini indükleyerek, lokal ve sistemik yanıtta katkıda bulunan inflamatuvar mediyatörlerin, PGE₂ ve NO'nun salınmasına yol açmaktadır.

IL-1 bağ dokusu bozulmasına yol açan çeşitli metalloproteinazların üretimini de uyarmakta, proteoglikanların ve kollajenin üretimini engellemektedir. Böylece periodontal ligament ve bağ dokusu üzerinde yıkımı artırmaktadır (C. C. Chen ve ark. 1997). Ek olarak, IL-1 β osteoklastların olgunlaşması üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak uyarıcı etkilere sahiptir (Jacques ve ark. 2006). Osteoklastik aktiviteye yaptığı katkıyla alveolar kemik üzerinde rezorpsiyonu artırır (Tsai ve ark. 1995). IL-1 β 'nın ekstraselüler matriks ve alveolar kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkilerinden dolayı peridontitis oluşumunda önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (Kornman, Crane, ve ark. 1997).

2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 lenfositler, fibroblastlar ve monositler dâhil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilen glikoprotein yapıda bir sitokindir. B ve T lenfositlerin aktivasyonu, karaciğerde akut faz protein üretiminin indüksiyonu ve hematopoezin modülasyonu dâhil olmak üzere birçok sistemik etkiye sahiptir (Borden ve Chin 1994). IL-6 koagülasyon sistemini aktive edebilir ve bir pirojen olarak işlev görebilir (Dinarello 1989; Senchenkova ve ark. 2013).

IL-6, IL-1 β veya TNF- α gibi başlangıçta nötrofillerin kemotaksisine öncülük eder. Daha sonra nötrofil kemotaksisini baskılayarak monosit çeken kemokinler (CCL2/MCP-1, CCL8/MCP-2, CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2) ile monosit geçişini artırır (Hurst ve ark. 2001; Kaplanski ve ark. 2003; Jones 2005). Ayrıca, endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ve endotele spesifik hücre adezyon molekülü (E-selektin) ve lenfosit spesifik hücre adezyon molükülü (L-selektin), IL-6 ile indüklenir ve böylece IL-6 lökosit göçünü artırır (Kaplanski ve ark. 2003; Q. Chen ve ark. 2004; Q. Chen ve ark. 2006). Nötrofil kemotaksisinin yanı sıra, M-CSF reseptör ekspresyonunu upregüle ederek monosit farklılaşmasını uyarır (Chomarat ve ark. 2000). İmmün yanıtta işlevine ek olarak, IL-6'nın kemik homeostazına katıldığı bildirilmiştir. RANKL reseptör aktivatörünün osteoblastlarda ekspresyonu, IL-6 tarafından indüklenmiş, bu da osteoklastların farklılaşmasına ve kemik rezorpsiyonuna yol açmıştır.

IL-6'nın periodontitis ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Zhu ve ark. 2016). Periodontitis hastalarının gingival sulkusundan alınan örneklerde IL-6 miktarının arttığı kapsamlı bir meta-analizde rapor edilmiştir (Stadler ve ark. 2016). Deneysel bir periodontitis modelinde IL-6 seviyeleri sürekli gözlemlenmiş, IL-6 ekspresyonunun başlangıç fazında indüklendiği ancak periodontitisin ilerleme ve çözülme fazlarında düşük kaldığı görülmüştür (Ebersole ve ark. 2014). Bu sonuçlar, IL-6'nın esas olarak periodontitisin başlangıcında ve akut fazında önemli bir rol oynadığını göstermiştir. (De Benedetti ve ark. 2006; Wu ve ark. 2017).

2.3. Reaktif Oksijen Türleri ve Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikalleri enerji üretim sürecinin doğal bir yan ürünü olup, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (Alkadi 2020). Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren, tüm hücresel komponentlerde hasara yol açan son derece reaktif molekül veya molekül grupları serbest radikaller olarak adlandırılır (McCord 1993). Bu radikaller eşleşmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girer ve daha kararlı yapıları oluştururlar (Alkadi 2020). Vücuttaki başlıca serbest radikaller ROT'dir.

ROT, moleküler oksijenden türeyen çok sayıda kimyasal reaktif moleküllerdir. ROT birçok molekülün hücresel süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Hücre yaşamında ROT'nin en önemli etkileri başta DNA üzerinedir, bununla birlikte hücresel biyomoleküllere de zarar vermektedir (Son ve Lee 2019).

Canlılarda ROT oluşumundan sorumlu en önemli hücreler, konak savunma hücreleri (fagositler) ve bağ dokusu hücreleridir (osteoklastlar ve fibroblastlar) (Kuramitsu ve ark. 2007). ROT, hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit (O₂⁻) ve nitrik oksit (NO⁻) gibi radikallerin haricinde hipokloröz asit (HOCl), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve ozon (O₃) gibi radikal olmayan fakat radikal oluşturma özelliğine sahip reaktif türleri de içeren genel bir terimdir (Halliwell 2006).

2.3.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

O₂ molekülüne kimyasal olarak bir elektron ilavesiyle süperoksit (O₂⁻) radikali oluşur (I. Fridovich 1995). Süperoksit radikali direkt olarak hasar meydana getirmez. Bu radikalın esas önemi, hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır (Benov

2001). Süperoksit radikalleri sıvı ortamda bulundukları zaman dismutasyona uğrayarak veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle hidroksil (OH-) ve oksijene dönüşürler (Akalin ve ark. 2005). Her ne kadar zayıf bir serbest radikal olarak kabul edilse de periodontal dokularda zararlı etkiye sahiptirler (Moon ve ark. 2011).

2.3.2. Hidroksil Radikali (OH-)

O₂ molekülüne üç elektron eklenmesi ile oluşur. Hidroksil radikali, reaktif olup tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilme yeteneğine sahiptir ve yarılanma ömrü kısadır. Aynı zamanda diğer serbest radikal türleriyle karşılaştırıldığında biyolojik sistemlere daha fazla zarar verme yeteneğine sahiptir (Ohsawa ve ark. 2007; Lipinski 2011). Hidrojen peroksit geçiş metalleri ile reaksiyona girerek hidroksil radikali gibi daha güçlü oksidanları oluşturur (Watts ve Teel 2019).

2.3.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

O₂ molekülüne 2 elektron eklenmesiyle oluşan, hidrojen peroksitin (H₂O₂) doku hasarı oluşturma potansiyeli düşüktür (Steinbeck ve ark. 1994). Eşleşmemiş elektrona sahip olmadığı için gerçek bir radikal olarak kabul edilmez, ancak zarar verici radikal olarak bilinen OH-‘nin oluşumuna öncülük eder (Niki 1987).

2.3.4. Hipokloröz Asit (HOCl)

Hipokloröz asit nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller gibi savunma hücreleri tarafından üretilen güçlü bir antibakteriyel ajan ve oksidandır (Rayner ve ark. 2018). Hücre dışına salınarak güçlü bir antibakteriyel etki gösterir. Nötrofil kollejenazı aktive ederek fagositik hücreler tarafından bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır (Canakci ve ark. 2005). Düşük dozları ise protein fonksiyonlarını bozabilir (Hawkins 2020).

2.3.5. Tekil Oksijen (O₂)

Tekli Oksijen de eşleşmemiş elektronu olmadığı için gerçek bir radikal değil olarak kabul edilmez. O₂ ‘nin fazladan enerji yüklenmesi ile en dış kabukta paralel dönen elektronların zıt yönlerde dönmeye başlaması ile meydana gelmektedir.

Membran lipitleri ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonuna öncülük ettiği belirtilmiştir (Girotti 1985; Stratton ve Liebler 1997).

2.4. Serbest Radikallerin Etkileri ve Hücresel Hasar

İnsan vücudunda oluşan ROT ile antioksidan yanıt arasında bir denge bulunmakta ve bu dengenin bozulmaması halinde vücut serbest radikallerden etkilenmemektedir. Aşırı miktarda ROT üretimi ya da antioksidan savunmadaki azalma sonucu bu dengenin bozulmasıyla birlikte oksidatif stres oluşmaktadır (Storz ve Imlay 1999). Oksidatif stres hücre membranı ve mitokondri hasarına, apoptozisin indüklenmesine, proteinlerin hasarına, hücre ölümüne neden olabilmektedir (Sies 2000). Oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasar diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, Parkinson Hastalığı, kronik obstruktif pulmoner hastalık, pnömoni, myokard enfarktüsü, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, periodontitis gibi birçok hastalıkta gözlenmektedir (Ceriello 2000; Harrison ve ark. 2003; Jenner 2003; Van Eeden ve Sin 2013).

2.4.1. Protein Hasarı

Protein peroksidasyonu, oksidatif stres durumunda çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Peptid zincirinin parçalanması, çapraz bağlanma, elektrik yükünün değiştirilmesi, proteinler ve spesifik amino asitlerin oksidasyonu ROT aracılı mekanizmalardır. Proteinler, ROT ve Fe^{2+} ve Cu^{2+} gibi eser metal iyonlarının birleşik etkisi ile oksidatif olarak hasar görür (Reddy 2006; Bahramikia ve ark. 2009). Amino asitlerden lizin, prolin, histidin ve argininin oksidatif hasara en duyarlı olduğu tespit edilmiştir (Nimse ve Pal 2015). Proteinlerin ROT ile reaksiyonu sonucunda, peroksitler ($R-O-O-R$) ve karboniller (aldehit, keton, karboksilik asit) dahil olmak üzere çok çeşitli kalıntı modifikasyonlarının meydana gelebileceği gösterilmiştir (Simpson ve ark. 1992; Giese ve ark. 2000). Karbonil kalıntısının üretilmesi, proteinlerdeki oksidatif hasarın yararlı bir ölçüsüdür (Stadtman 1990).

2.4.2. Karbonhidrat Hasarı

Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile peroksitler ve okzoaldehitler oluşur (John MC Gutteridge 1981). Özellikle bağ dokusunun önemli bir mukopolisakkariti olan hyalüronik asitin, inflamatuvar eklem hastalıklarında

sinoviyal sıvıdaki artan $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 ile parçalandığı belirtilmiştir (Winrow ve ark. 1993).

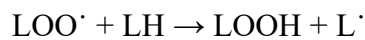
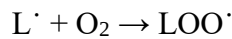
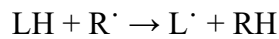
2.4.3. DNA hasarı

Oksidatif stres, nükleotidlerin oksidasyonuna neden olarak, DNA hasarı meydana getirebilmektedir (Dizdaroglu ve Jaruga 2012). Serbest radikallerden olan hidroksil radikali DNA bazlarına zarar vermekte ve DNA'da tek ve çift dal kırıklarına, kontrolsüz baz dizilimine ve baz modifikasyonlarına neden olmaktadır (Box ve ark. 1995). ROT aracılı DNA hasarına; nörodejeneratif hastalıklarda, yaşlanmada, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkta rastlanmaktadır (Milisav ve ark. 2018; Ochoa ve ark. 2018; Smallwood ve ark. 2018).

2.4.4. Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikaller, başta hücre zarlarının çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olmak üzere tüm ana biyomolekül sınıflarına saldırır. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen ÇYDA'nın oksidatif hasarı, kendi kendine devam eden bir zincir reaksiyonu olarak ilerlediği için özellikle yıkıcıdır (Jenkinson ve ark. 1999; Park ve ark. 2009).

Lipid peroksidasyonunun süreci aşağıda özetlenmiştir, burada ÇDYA olan LH reaksiyonun substratı ve $R^{\cdot}$ başlatıcı oksitleyici radikaldir. LH'nin oksidasyonu, hızlıca yağ asidi radikali ($L^{\cdot}$) oluşturulur. $L^{\cdot}$ O_2 ile reaksiyonuna girerek bir yağ asidi peroksil radikali ($LOO^{\cdot}$) üretir. $LOO^{\cdot}$ zincir reaksiyonlarının taşıyıcılarıdır. $LOO^{\cdot}$, LH moleküllerini daha da oksitleyebilir ve daha da radikal türlere dönüşebilen lipid hidroperoksitleri ($LOOH$) üreterek yeni zincir reaksiyonları başlatabilir (Park ve ark. 2009).



LOOH her zaman aldehitlere parçalanır. Bu aldehitlerin çoğu, biyolojik yıkımı bulunduğu alan ve komşu hücrelere yayan aktif bileşiklerdir (W. A. Pryor ve Porter 1990; Devasagayam ve ark. 2003). Lipid peroksidasyonu, doku yıkımı ile yaygın olarak ilişkilendirilmiştir (H. Esterbauer ve ark. 1991). Bu durum periodontitis gibi doku yıkımıyla gerçekleşen hastalıklarla ilişkisini kuvvetlendirmektedir.

2.4.5. Malondialdehit (MDA)

Lipit peroksidasyonu, ROT üretimi fazla miktarda gerçekleştiği zaman kaçınılmaz bir durumdur. Oksijenin doymamış lipitler ile peroksidasyonu çeşitli oksidasyon ürünlerinin üretimine neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonunun başlıca ürünü lipit hidroperoksittir (LOOH). Lipit hidroperoksitin aldehitlere ve diğer karbonil bileşenlere dönüşümüyle lipit peroksidasyonu sonlanır. Bu bileşimlerden biri malondialdehit (MDA)'dır ve lipit peroksitlerin seviyelerini tespit etmek için çalışmalarda sıklıkla MDA kullanılır. MDA, oksidatif stresi en iyi değerlendiren ve aynı zamanda periodontitiste en çok araştırılan lipid peroksidasyon ürünüdür. MDA, araşidonik asit ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin, enzimatik veya enzimatik olmayan işlemler yoluyla parçalanmasıyla üretilen bir son üründür (Esterbauer ve Cheeseman 1990). Enzimatik yolla üretiminde; araşidonik asit (AA) moleküllerinden siklooksijenaz (COX) enzimiyle PG H₂ oluşturulur. PG H₂ prostosiklin hidroperoksit ile reaksiyona girerek bir kısmı tromboksan A₂ (TX A₂) bir kısmı MDA oluşturur (Esterbauer ve Cheeseman 1990; H. Yang ve Chen 2008; Ekambaram ve ark. 2011; Ricciotti ve FitzGerald 2011). Enzimatik olmayan yolla üretiminde; ÇDYA radikalize iyonla etkileşime girer. Daha sonra sıklık reaksiyonlar veya lipid hidroksiperoksitaz yoluyla MDA'ya dönüşür (William A Pryor ve ark. 1976; Gao ve ark. 2003; Milne ve ark. 2008).

Oluşan MDA bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda asetil koenzim A'ya dönüştürülür ve son olarak karbondioksit ve su olarak atılır. MDA'nın protein yapısındaki kısmı, N-epsilon-(2-propenal)lisin veya N-2-(propenal) serin gibi çeşitli enaminaller (RNH-CH-CH-CHO) olarak idrarla atılır (Hermann Esterbauer ve ark. 1991). MDA metabolize edilemezse proteinler, lipitler ve DNA ile reaksiyona girerek biyomoleküler hasara neden olur (Siu ve Draper 1982; Marnett ve ark. 1985).

Hücrede bulunan DNA ve proteinlerle çapraz bağlar oluşturarak toksik ve mutajenik etkiler meydana getirirler (Porter ve ark. 1995).

Sağlıklı dokularda çok düşük düzeyde olan LPO'nun hastalıklı durumlardaki artışı, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir (Khalili ve Biloklytska 2008). Lipid peroksidasyon ürünleri, iltihabi dış eti dokularından difuze olduğundan dolayı, tükürükte ve serumda ölçülebilmektedir (Panjamurthy ve ark. 2005).

2.5. Antioksidanlar

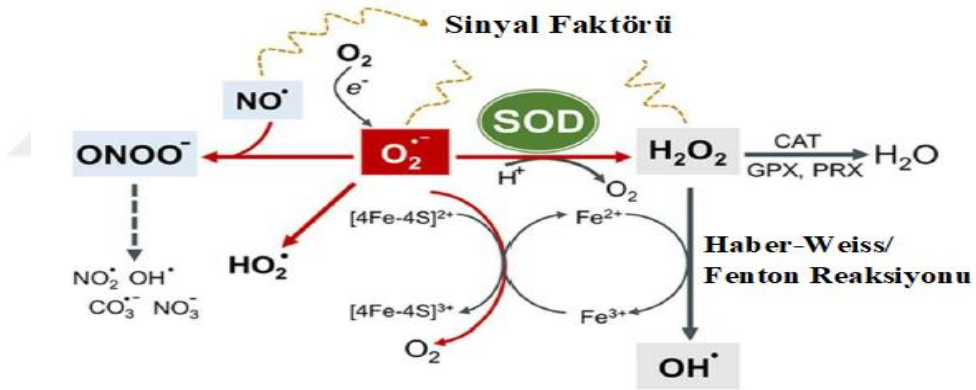
Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayanlar olmak üzere serbest radikal reaksiyonlarını modüle eder. Hücreler, enzimatik antioksidan mekanizmalar kullanarak kendisini ROT'tan korur. Antioksidan enzimler LOOH ve H₂O₂ düzeylerini düşürürler, bu nedenle lipid peroksidasyonunun önlenmesinde ve hücre zarlarının yapı ve fonksiyonunun korunmasında önemlidirler (Koruk ve ark. 2004).

Genel olarak antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimatik antioksidanlara; seruloplazmin, glutatyon (GSH), melatonin, E ve C vitamini, laktoferrin, transferrin, albümin, bilirubin, ürik asit, sistein, B-karoten, haptogloblin, ubikinon ve flavonoidler ise enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak verilebilir.

2.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD) yarım yüzyıl önce keşfedilmiştir (Irwin Fridovich 1995). SOD'ların serbest oksijen radikallerine karşı ilk savunma hattı olduğu ve oksijen varlığında yaşayan organizmaların büyük çoğunluğunun en az bir SOD eksprese ettiği daha sonrasında tespit edilmiştir (Carlioz ve Touati 1986; Y. Li ve ark. 1995). Aerobik yaşamda süperoksit radikalini (O₂⁻) yok etmek için özellikle bir savunma enziminin gerekli olması, bu türün kendi başına veya daha zararlı bileşiklere dönüşmesi yoluyla dolaylı olarak yeterince toksik olduğunu göstermektedir. Birçok canlı organizmada SOD genlerinin inaktivasyonunun, hücrelerin canlılığını önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir (Riley 1999).

O_2^- güçlü bir oksitleyici ajan olarak bilinmesine de potansiyel olarak toksiktir. Özellikle krebs döngüsü esnasında proteinlerdeki demir (Fe) ve kükürtleri oksitler (Liochev ve Fridovich 1999). Bu işlemde salınan Fe atomu yüksek derecede toksik olan hidroksil ($OH^\bullet$) radikalini oluşturabilir (Imlay 2003). Süperoksit kendi toksisitesi dışında NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur. $ONOO^-$ 'nin ayrışması ayrıca $OH^\bullet$, azot dioksit ($NO_2^\bullet$) ve karbon trioksit ($CO_3^{\bullet-}$) gibi bazı çok reaktif türlerin oluşumuyla da sonuçlanır (Pacher ve ark. 2007; Tharmalingam ve ark. 2017). SOD'lar, $O_2^\bullet$ 'yi uzaklaştırarak $ONOO^-$ oluşumunu engelleyebilen tek enzimlerdir (G. C. Brown ve Borutaite 2007). Bakterilerden farelere kadar değişen organizmalarda, SOD aktivitesinin kaybı, membran lipid peroksidasyonu, protein karbonilasyonu ve DNA kırılması gibi artan oksidatif hasar seviyeleri ile ilişkilidir (Dukan ve Nyström 1999; Van Remmen ve ark. 2003; Tharmalingam ve ark. 2017). Bu, endojen olarak üretilen süperoksitin yetersiz uzaklaştırılmasının gerçekten zararlı olduğunu gösterir (Pacher ve ark. 2007).



Şekil 2.1. SOD'ın çeşitli reaksiyonları (Y. Wang ve ark. 2018)

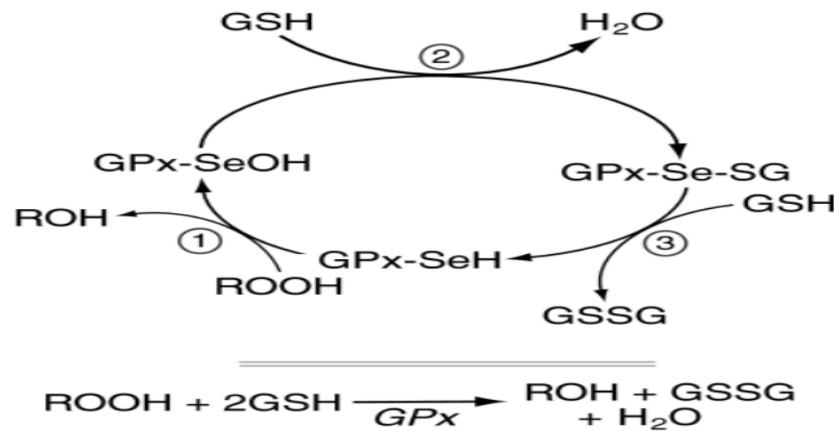
Periodontal hastalıklar, mikrobiyal etkileşim sonucunda konağın inflamatuvar cevabı ile meydana gelir. Konak hücreleri mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için ROT üretimini indükler (Canakci ve ark. 2005). ROT, süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), NO, H_2O_2 ve HOCl gibi oksijenden türetilen serbest radikalleri içerir (Fridovich 1997). Bu radikaller; lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar verebilir ve doku yıkımına yol açabilir. Oksidatif stres fenomeninin, diş eti iltihabı ve periodontitis olarak kendini gösteren, periodonsiyumu etkileyen inflamatuvar koşullardan kısmen sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Jacoby ve Davis 1991). ROT'lerden biri olan O_2^- radikalini ve dolaylı türlerini engelleyen

antioksidan olan SOD periodontal hastalıklar için önemli bir savunma mekanizmasıdır (Karim ve ark. 2012).

2.5.2. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Glutatyon peroksidaz (GPx) ilk olarak 1957'de hemoglobini oksidatif hasardan koruyan eritrositik bir enzim olarak karakterize edilmiş (Mills 1957), daha sonra eser miktarda selenyumun GPx aktivitesi için gerekli olduğu tespit edilmiştir (Flohé ve ark. 1972; Kraus ve ark. 1980). Memeli dokularında dört ana selenyum bağımlı: kırmızı hücreler, karaciğer, akciğer ve böbrekte bulunan klasik GPx1; gastrointestinal bölgede bulunan GPx2; böbrek, akciğer, epididim, plasenta, seminal vezikül, kalp ve kas gibi farklı organlarda bulunan GPx3 ve fosfolipid yapısında bulunan GPx4 (PHGPx) izoenzimleri bulunmaktadır (K. M. Brown ve ark. 2000).

GPx tarafından peroksitlerin enzimatik inaktivasyonunu; reaksiyonun 1. basamağında glutatyon peroksidaz selenolünün (GPx-SeH) peroksitlerle (ROOH) reaksiyona girdikten sonra bir glutatyon selenenik asit (GPx-SeOH) oluşturmasıyla başlatır. 2. basamakta GPx-SeOH molekülü indirgenmiş glutatyon (GSH) ile reaksiyona girer ve ara ürün GPx-Se-SG oluşur. 3. basamakta GPx-Se-SG tekrar GSH ile reaksiyona girer ve reaksiyonun başlangıç substratı GPx-SeH elde edilir. Net reaksiyon değerlendirildiğinde H_2O_2 ile 2 mol GSH substrat olarak GPx-1 enzimiyle reaksiyona girip 2 mol H_2O ve glutatyon disülfid (GSSG) ürün olarak çıkmıştır (Martínez ve ark. 1982; Ursini ve ark. 1995; K. M. Brown ve ark. 2000; Takebe ve ark. 2002; Mauri ve ark. 2003).



Şekil 2.2. GPx reaksiyonunun ara türleriyle birlikte şeması (üstte), GPx toplu reaksiyonu (altta) (Mauri ve ark. 2003)

Reaktif oksijen türlerinin, periodontal hastalıkta bağ dokuda patolojik yıkıma neden olduğu bilinmektedir (Katsuragi ve ark. 2003; Sakallıoğlu ve ark. 2005). H_2O_2 de çekirdek membranını geçerek DNA'ya ve lipid metabolizmasına hasar verebilmektedir (Takane ve ark. 2002). GPx, yukarıda anlatılan mekanizma ile H_2O_2 'yi zararlı etkilerini yok etmek için H_2O 'ya dönüştüren antioksidan enzimdir. Dolayısıyla GPx periodontal hastalıklardan korunmak için önemli bir savunma sistemidir.

2.6. Reaktif Oksijen Türlerinin Periodontitis Patogenezindeki Rolü

Normal metabolik reaksiyonlarda önemli bir işlev sağlamanın yanı sıra, çeşitli hastalıkların patogenezinde reaktif oksijen türlerinin (ROT) yer aldığına dair artan kanıtlar mevcuttur. ROT Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS), kanser, ateroskleroz, kronik inflamatuvar durumlar ve yaşlanma süreci dahil olmak üzere çeşitli hastalık ve durumlarda rol oynamaktadır (Halliwell ve Cross 1991; Ames ve ark. 1993; J. M. Gutteridge ve Swain 1993).

Polimorfonükleer lökositler, diş eti oluşu sıvısında uygun antioksidanlar olmadığında doku hasarına yol açan ROT için zengin bir kaynaktır. ROT, süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali ($OH\cdot$), NO radikali gibi oksijenden türetilen serbest radikalleri ve hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$) gibi oksijenin radikal olmayan türevlerini içeren toplu bir terimdir. Oksijenden türetilen serbest radikallerin dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronun varlığı bu tür türleri, doğada son derece reaktif hale getirir (Halliwell 1992). Bakteri istilasından sonra PMNL'ler tarafından yapılan fagositoz esnasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazın (NADPH oksidaz) oksijenle reaksiyonu sonucunda O_2^- radikali oluşur ve hücre dışı ortama bırakılır (Calka ve ark. 1994). Ayrıca akut inflamasyon sırasında makrofajlar tarafından nitrik oksit sentaz yoluyla NO üretilir (Knowles ve Moncada 1994). Radikal olmayan türlerden olan $HOCl$ ise güçlü bir antimikrobiyal ajandır ve fagositik degranülasyon esnasında myeloperoksidaz (MPO) tarafından üretilir (Miyasaki 1991).

ROT belirgin yıkıcı etkisini ekstrasellüler matriks (ESM) üzerinde gösterir. ESM, bağ doku hücrelerine mekanik ve fiziksel destek sağlayan proteoglikan, glikoprotein, kollajen, elastin, laminin ve fibronektin gibi içeriğe sahip bir ağdan

oluşur. Bu ağ ROT tarafından modifikasyona yatkın olan lizin, arjinin, prolin, tirozin, histidin gibi aminoasitler içerir (Dean ve ark. 1997). Bu aminoasitlerin hidroksilasyon, karboksilasyon, deaminasyon gibi reaksiyonlara girmesiyle oksitlenmiş yan ürünler oluşur. Örneğin prolin ve histidin yan türlerinin OH oluşturduğu gösterilmiştir (Fu ve Dean 1997). Ayrıca ROT'un kollajen agregasyonu ve çapraz bağlanmasını azalttığı, düşük molekül ağırlıklı peptitlerde bozulma ve kollajenaza duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (Kato ve ark. 1994). Fibronektin ve laminin gibi birçok ESM elemanlarının da aminoasitlerin modifikasyonu ve fragmentasyonu yoluyla hasar aldığı anlaşılmıştır (Riedle ve Kerjaschki 1997). Bununla birlikte ROT'un kemik arayüzünde osteoklastlar tarafından üretildiği ve kemik rezorpsiyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (Key Jr ve ark. 1994). Aynı zamanda, kemik rezorpsiyon çalışmaları O_2 , H_2O_2 'nin kemik matrisinin doğrudan bozulmasından ziyade osteoklastların aktivasyonunda rol oynadığını göstermiştir (Bax ve ark. 1992). ROT'un yeni osteoklast oluşumunu aktive ettiği de gösterilmiştir (Garrett ve ark. 1990). Periodontal hastalık anında fagositik hücreler tarafından sentezlenen ROT'un, bakterisidal fonksiyonlarının yanında osteoklast stimülasyonu yapabileceği de gösterilmiştir.

ROT'nün zararlı etkilerini azaltan çeşitli antioksidan savunma mekanizmaları da bulunmaktadır. Antioksidan madde, oksitlenebilir bir substratın oksitlenmesi azaltan, geciktiren veya inhibe eden ürünler olarak tanımlanır (Halliwell ve Gutteridge 1990). Memeli dokularında en önemli antioksidan, O_2 'nin dismutasyonunu katalize eden, CAT ve GPx ile birlikte H_2O_2 'nin hücre içi birikimine karşı koruyucu mekanizmalar sağlayan SOD'dur (Yasmineh ve Theologides 1993). Artmış ROT üretimi veya antioksidan materyallerin azalmasıyla birlikte oksidatif stres oluşması, periodontal hastalıklar gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almıştır (I. L. Chapple 1997; Kiziltunc ve ark. 1998).

Kronik inflamatuvar yanıt ROT'un çok miktarda üretildiği önemli bir hadisedir. Periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların oksidatif stres ile ilişkili olduğu ve fagositozdan sonra meydana gelen solunum patlamasının patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. ROT'lar oldukça önemli antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve fagositik vakuolde sindirim için elverişli bir ortam oluşturur. Bakteriyel antijenlerin stimülasyonu sonucu nötrofillerden yüksek seviyelerde üretilir ve lipit peroksit

oluşumuna katkıda bulunarak periodonsiyumda oksidatif hasarın artmasına neden olmaktadır (Sculley ve Langley-Evans 2002). Bununla birlikte deneysel modellerde antioksidan materyallerin uygulanmasıyla kollajen bozulmasında ve periodontal hasarda azalma olduğu tespit edilmiştir (Asman ve ark. 1994). Periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılan, tetrasiklin ve klorheksidin gibi kemoterapötik ajanların doğrudan ROT azaltarak ve PMNL tarafından üretilen O_2^- 'i inhibe ederek önemli antioksidan etkinliği oluğu gösterilmiştir (Firatli ve ark. 1994). Bu çalışmaların ardından periodontal hastalıkların tedavisi amacıyla çeşitli antioksidan materyallerin geliştirilmesi amaçlanmıştır (Rifkin ve ark. 1993).

2.7. *Moringa Oleifera*

Moringaceae familyasının 13 üyesinden (*Moringa arborea*, *Moringa rivae*, *Moringa borziana* vb.) biri olan *Moringa Oleifera* (MO), daha çok Kuzey Hindistan ve Nepal yöresinde yetiştirilmekte ve Moringaceae familyasının şimdiye kadar üzerinde en çok çalışılan türü olmuştur (Paliwal ve ark. 2011). Bu tür, 12 m yüksekliğe ulaşabilen ve Himalaya eteklerine özgü, hızlı büyüyen yumuşak bir ağaçtır (V. Sharma ve ark. 2011). Tarihsel dönemden elde edilen kalıntılarda MO'nın 300 hastalığı önleyebileceği, yapraklarının hem hastalık oluşumunu engelleyebileceği hem de iyileştirici amaçlarla kullanılabileceği söylenmektedir (Ganguly 2013). MO'nın tarihsel sürecinde ilk uluslararası konferans 2001 yılında yapılmış ve daha sonra üzerinde yapılan çalışma sayısı hızla artmıştır. Artık bu ağaca “Mucize Ağaç” denmektedir (Mahmood ve ark. 2010).

MO'nın tüm bitki kısımları farklı amaçlar için kullanılır ancak genellikle en çok yaprakları kullanılır. MO yaprakları vitaminler, karotenoidler, polifenol, fenolik asitler, flavonoidler, alkaloidler, glukozinolatlar, izotiyosiyanatlar, tanenler, saponinler ve oksalatlar ve fitatlardan zengin olması nedeniyle en çok tercih edilen bölümüdür (Popoola ve Obembe 2013; Sivasankari ve ark. 2014).

Vitaminler; MO'nın taze yapraklarının 11.300–23.000 IU A vitamini içerdiği bildirilmektedir (Ramachandran ve ark. 1980; Ferreira ve ark. 2008). A vitamini görme, üreme, embriyonik büyüme ve gelişme, bağışıklık yeterliliği, hücre farklılaşması, hücre çoğalması ve apoptoz, epitel dokusunun korunması ve beyin fonksiyonu gibi birçok fizyolojik süreçte kilit rol oynar. Eksikliği birçok gelişmekte

olan ülkede hala yaygındır ve çocuk ve anne ölümlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Álvarez ve ark. 2014). MO'nın taze yaprakları da pro-vitamin A etkisine sahip iyi bir karotenoid kaynağıdır. Havuç, balkabağı ve kayısıdan daha fazla β -karoten içerirler (Kidmose ve ark. 2006). MO bir C vitamini de kaynağıdır. Taze yapraklar yaklaşık 200 mg/100g, portakaldan daha fazla içerir. C vitamini tirozin, folik asit ve triptofan gibi birçok bileşiğin sentezine ve metabolizmasına, glisin, prolin, lizin karnitin ve katekolamin hidroksilasyonuna müdahale ettiği için bu miktarlar özellikle ilgi çekicidir. Kolesterolün safra asitlerine dönüşmesini kolaylaştırır ve dolayısıyla kan kolesterol seviyelerini düşürür. Son olarak, antioksidan görevi görerek vücudu serbest radikallerin ve toksinlerin çeşitli zararlı etkilerinden korur (Ramachandran ve ark. 1980; Iqbal ve Bhanger 2006; Joshi ve Mehta 2010). Dahası, MO iyi bir E vitamini kaynağıdır (özellikle α -tokoferol). E vitamini esas olarak yağda çözünen antioksidanlar olarak işlev görür, ancak aynı zamanda gen ekspresyonunun modülasyonunda, hücre proliferasyonunun inhibisyonunda, trombosit agregasyonunda, monosit adezyonunda ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar (Ching ve Mohamed 2001; Borel ve ark. 2013).

Polifenol bileşikler; flavonoidler, benzo-y-piron yapısına sahip polifenolik bileşiklerin bir alt grubudur ve mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak sentezlenirler (Kumar ve Pandey 2013). Epidemiyolojik çalışmalar yüksek flavonoid alımının birçok bulaşıcı (bakteriyel ve viral hastalıklar) ve kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve diğer yaşa bağlı hastalıklar gibi dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (Pandey ve Rizvi 2009). MO yaprakları normalde tüketilen birçok meyve ve sebzeden daha fazla flavonoid bileşiklerinin kaynağıdır (Harnly ve ark. 2006). Fenolik asitler, bitkilerde doğal olarak bulunan hidroksibenzoik asit ve hidroksisinamik asitten türetilen fenolik bileşiklerin bir alt grubudur. Bu bileşikler antioksidan, antiinflamatuvar, antimutajenik ve antikanser özellikleri açısından incelenmiştir ve olumlu etkileri olduğu görülmüştür (El-Seedi ve ark. 2012; S. Verma ve ark. 2013). Özellikle meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan fenolik asitler, MO yapraklarında da bol miktarda bulunmuştur (Prakash ve ark. 2007).

Glukozinolatlar ve izotiyosiyanatlar; glukozinolatlar, bitkilerde bulunan bir grup sekonder metabolittir. Yapısal olarak tiyo-oksim-O-sülfatların β -S-glukozitleridir ve amino asitlerden sentezlenirler. MO yapraklarında bu bileşikler bol miktarda bulunmuştur. Hem glukozinolatlar hem de izotiyosiyanatlar, karsinogenez, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Dinkova-Kostova ve Kostov 2012).

Tanenler; alkaloidler, jelatin ve diğer proteinlere bağlanan ve bunları çökelten suda çözünür fenolik bileşiklerdir. Anti-kanser, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar, antihepatotoksik, antibakteriyel ve anti-HIV replikasyon aktivitesi gibi özelliklere sahiptirler (Kancheva ve Kasaikina 2013). MO yapraklarının birçok bitkiden çok daha fazla tanen kaynağı olduğu bildirilmiştir (Johns ve ark. 1999).

2.7.1. Moringa Oleifera'nın Antioksidatif Özellikleri

MO yapraklarının antioksidan aktivitesi üzerine literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Farklı çalışmalarda MO'nın kurutulmuş yapraklarının sulu, metanolik ve etanolik ekstraktlarının serbest radikalleri azaltma ve antioksidan kapasitesi değerlendirilmiştir. MO yapraklarının linoleik asit peroksidasyonunu %89.7-92.0 oranında inhibe ettiğini ve doza bağlı bir şekilde süperoksit radikalleri üzerinde azaltıcı bir aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Yaprak örneklerinde tüm solvent ekstraktları çok yüksek radikal azaltıcı aktiviteye sahipken metanol ve etanol ekstraktlarında daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Hem metanol hem de etanol özleri, β -karoten-linoleik asit sisteminde sırasıyla %65.1 ve %66.8 ile en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, tüm ekstraktların artan konsantrasyonu, radikal azaltma gücünü önemli ölçüde artırmıştır. Bu veriler ışığında hem metanolün (%80) hem de etanolün (%70), MO yapraklarından antioksidan bileşiklerin ekstraksiyonu için en iyi çözücüler olduğu ve antioksidan kapasitenin doza bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (Siddhuraju ve Becker 2003; Iqbal ve Bhanger 2006; Prakash ve ark. 2007; Sreelatha ve Padma 2009; Shih ve ark. 2011; Vongsak ve ark. 2013).

MO'nın antioksidan etkinliğini etkileyen faktörleri değerlendirmek için Pakistan'ın beş farklı bölgesinden Aralık, Mart, Haziran ve Eylül aylarında yaprakları toplanmış ve antioksidan aktivite üzerinde farklılıklar tespit edilmiştir (Shih ve ark.

2011). Bu durum başka çalışmalarla da desteklenmiş olup MO'nın antioksidan kapasitesinin yaprakların toplandığı bölgeye, mevsime bağlı farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir (Sreelatha ve Padma 2009).

Literatürde MO'nın oksidatif stresle ilişkisini değerlendiren hayvan çalışmaları fazla sayıda bulunmaktadır. Karbon tetraklorür (CCl₄) ile zehirlenmiş sıçan modelinde MO yaprağı ekstraktının lipid peroksit oksidasyonu (LPO) seviyelerinin artışı, glutatyon (GSH) konsantrasyonunun azalmasını ve SOD ve CAT aktivitelerini önlediği gözlemlenmiştir (A. R. Verma ve ark. 2009). Bir başka çalışmada İsviçre albino farelerinde MO yapraklarının hem sulu hem de alkollü ekstraktının artan miktarlarının uygulanmasının oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen verilerde alkollü ekstrat daha fazla olmak üzere GSH konsantrasyonunun arttığı, MDA konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür (Luqman ve ark. 2012). Keçi modellemesi yapılan bir çalışmada MO ile desteklenmiş diyet ve standart diyet karşılaştırılmıştır. MO ile desteklenmiş diyetin CAT ve SOD aktiviteleri, normal yemle beslenen keçilere göre önemli ölçüde artmıştır. MO yapraklarının diyetle eklenmesi, karaciğerde üretilen MDA miktarını inhibe etmiştir (Moyo ve ark. 2012). Bu nedenle MO yapraklarının hayvanları oksidatif stresin neden olduğu hastalıklara karşı koruyabileceği düşünülmüştür.

2.7.2. Moringa Oleifera'nın Antimikrobiyal ve Antiinflamatuvar Özellikleri

MO bitkisinin tohumlar, kabuk, yapraklar gibi farklı kısımlarından elde edilen ekstraktların antimikrobiyal potansiyel gösterebildiği gösterilmiştir (Mehta ve ark. 2003; Elgamily ve ark. 2016). MO tohumlarının ekstraktından sonucu elde edilen lektinin, bakteri türlerinin büyümesi ve hayatta kalması, hücre membran geçirgenliği üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Moura ve ark. 2015). Aynı zamanda MO kök ekstraktının, güçlü antibakteriyel ve antifungal etkileri olan aktif bir antibiyotik pterygospermin içerdiği bildirilmektedir (Ruckmani ve ark. 1998). MO kök kabuğundan elde edilen etanol ekstratında bulunan deoksi-niazimisin aglikonunun antibakteriyel ve antifungal aktivitelerden sorumlu olduğu bulunurken, gövde kabuğundan elde edilen ekstratta da *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel bir etki olduğu belirtilmiştir (Nikkon 2003; Elgamily ve ark. 2016). MO yapraklarından elde edilen sulu ve etanolik ekstratlar, gram pozitif türler (*Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*) ve gram negatif türler

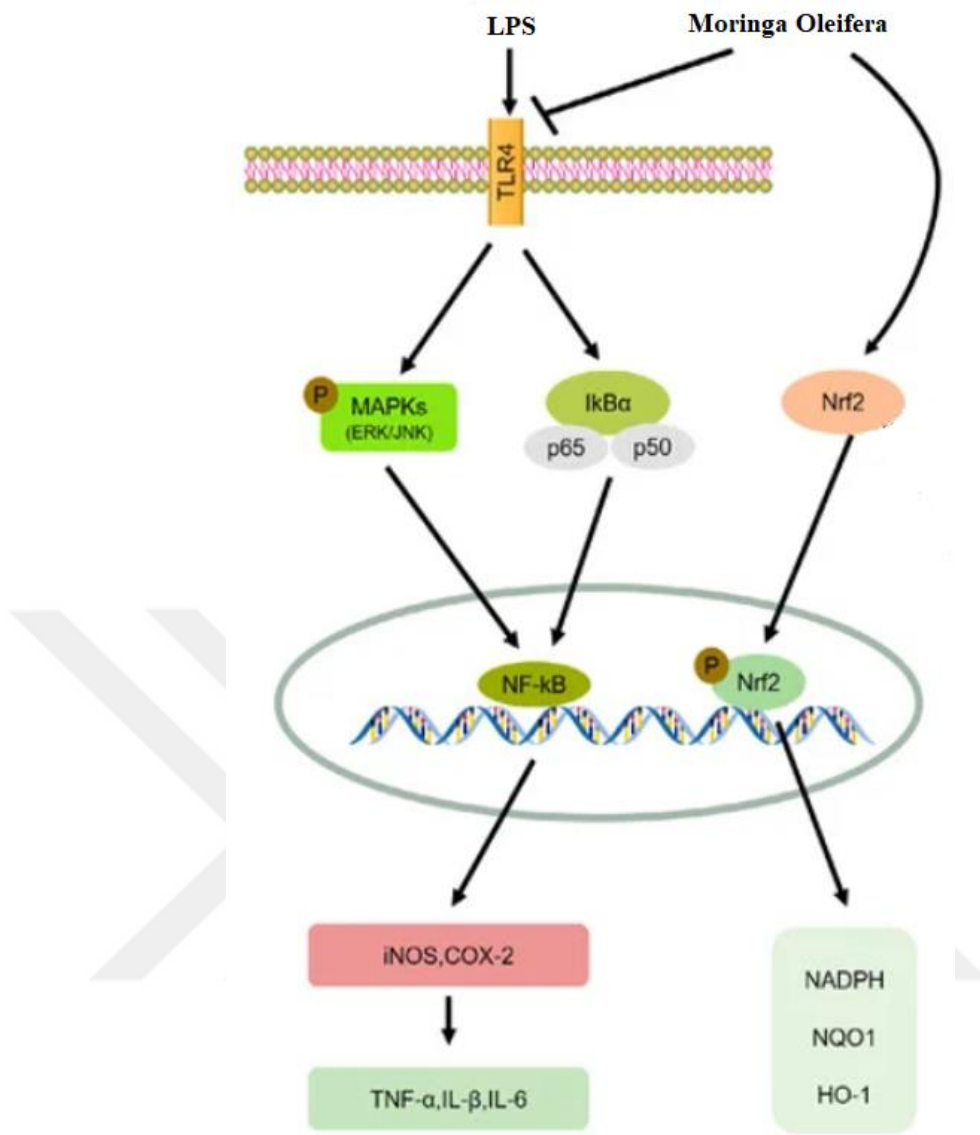
(*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*) üzerinde güçlü inhibitör etkileri ile umut verici anti-bakteriyel özelliklere sahiptir (Peixoto ve ark. 2011). Bununla birlikte MO yapraklarından ve MO bitkisinin farklı kısımlarından elde edilen etanol ekstratlı deneysel diş macunu ve gargaralar arasındaki karşılaştırma sonucunda hem *Staphylococcus aureus* hem de *Streptococcus mutans*'a karşı yüksek inhibitör özelliği göstermiştir (Nikken 2003).

İnflamasyon, patojenlere, streslere ve doku hasarına karşı koruma sağlayan bir konak savunma mekanizmasıdır; ülseratif kolit, diyabet, ateroskleroz, artrit ve periodontitis gibi birçok kronik hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktördür (Nathan 2002). İnflamatuvar yanıtta sitokinler, NO ve bunların oluşmasında NF- κ B ve nükleer faktör benzeri reseptör 2 (Nrf2) gibi sinyal iletim elemanları önemli yer tutar (Kobayashi 2010; Wardyn ve ark. 2015). NO, sitokin ile indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) dâhil olmak üzere nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından üretilen önemli bir inflamatuvar araçtır ve kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Aldieri ve ark. 2003). iNOS, proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α stimülasyonunu düzenleyebilir (Osburn ve ark. 2008). NF- κ B çeşitli sinyal yollarıyla COX-2 ve iNOS'u stimüle edebilir. Uyarılan COX-2 ve iNOS proinflamatuvar sitokinleri indükleyerek inflamatuvar süreci başlatabilir (Yates ve ark. 2009). Nrf2, NF- κ B'yi taklit ederek proinflamatuvar sitokin oluşumunu engelleyebilir ve hem oksijenaz 1 (HO1), NADPH gibi antioksidan materyallerin üretimini sağlayabilir (J. Sharma ve ark. 2007).

MO antiinflamatuvar özelliğini temel olarak iki yoldan gerçekleştirir;

1. Lipolisakkaritlerin hücre membranındaki toll benzeri reseptör-4 (TLR-4) bağlantısı keser veya azaltır. TLR-4 üzerinden mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPKs) ve p50-p65 indüklenemez ve NF- κ B stimülasyonu oluşmaz. NF- κ B, iNOS ve COX-2'yi uyaramaz ve proinflamatuvar sitokinler salınamaz (Jaja-Chimedza ve ark. 2017).

2. MO, Nrf2'yi stimüle eder ve NF- κ B yerine bağlanarak sitokin salınımını engeller. Aynı zamanda Nrf2, NADPH ve HO1 gibi antioksidatif türlerin üretimini artırarak inflamatuvar süreci baskılar (Jaja-Chimedza ve ark. 2017).



Şekil 2.3 Moringa Oleifera antiinflamatuvar ve antioksidatif etki mekanizması
(Jaja-Chimedza ve ark. 2017)

2.8. Amaç ve Hipotez

Litaretür bilgileri kapsamında bu çalışmanın hipotezi; deneysel periodontitis oluşturulan gruba göre MO uygulanan gruplarda biyokimyasal (SOD, MDA, GPx, TNF- α , IL-6, IL-1 β), histopatolojik (inflamasyon skoru, osteoblast ve osteoklast sayısı) ve histomorfometrik (alveolar kemik yıkımı) parametrelerde değişim olması ve bu değişimin korele seyretmesi yönündedir.

Periodontitis mekanizmasında, bakterilerin lipopolisakkaritler yoluyla proinflamatuvar sitokinleri indüklendiği ve ortama gelen nötrofillerin ROT miktarını artırıp oksidatif stres yoluyla periodontal hasar oluşturduğu bilinmektedir. Sunulan bu bilgiler ışığında tez çalışmamızın amacı, sıçanlar üzerinde oluşturulan deneysel

periodontitis modelinde MO'nun antiinflamatuvar ve antioksidatif etkinliğinin biyokimyasal (SOD, MDA, GPx, TNF- α , IL-6, IL-1 β), histopatolojik (inflamasyon skoru, osteoblast ve osteoklast sayısı) ve histomorfometrik (alveolar kemik yıkımı) olarak değerlendirilmesi ve periodontal hasarda tedavi edici etkinliğinin olup olmadığının incelenmesidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay (07.05.2021) alınarak yapılan çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 211924006 proje numarası ile desteklendi.

3.1. Deney Hayvanı Temini

Çalışmada 20 adedi erkek wistar albino ve 20 adedi dişi Wistar albino sıçan olmak üzere 4 - 5 aylık, 250 – 300 gr vücut ağırlıklı toplam 40 adet wistar albino sıçan kullanıldı. Projedeki deney hayvanları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Hayvanların beslenme ve bakımları aynı merkezde gerçekleştirildi. Sıçanlar 12 / 12 saat aydınlık - karanlık periyodunun uygulandığı, saatte 15 defa havalandırılması yapılan, yaklaşık %50±3 nisbi nemli, ortalama 22±1 °C sıcaklığı olan odalarda her kafeste dört sıçan olacak şekilde beslendi. Tüm hayvan deneyleri deneyimli bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi (M.K.).

3.2. Deney Grupları

Deney hayvanları rastgele 5 gruba ayrıldı.

Grup 1, n=8: Periodontal açıdan sağlıklı grup, kontrol grubu (K grubu).

Grup 2, n=8: Deneysel periodontitis oluşturulan, periodontitis grubu (P grubu).

Grup 3, n=8: Deneysel periodontitis oluşturulan ve 100 mg/kg MO uygulanan grup (P+MO100 grubu). Bu grupta da deneysel periodontitis oluşturulmasını takiben 4 hafta boyunca 100 mg/kg MO ekstratı metanolde çözülerek uygulandı.

Grup 4, n=8: Deneysel periodontitis oluşturulan ve 200 mg/kg MO uygulanan grup (P+MO200 grubu). Bu grupta da deneysel periodontitis oluşturulmasını takiben 4 hafta boyunca 200 mg/kg MO ekstratı metanolde çözülerek uygulandı.

Grup 5, n=8: Deneysel periodontitis oluşturulan ve 400 mg/kg MO uygulanan grup (P+MO400 grubu). Bu grupta da deneysel periodontitis oluşturulmasını takiben 4 hafta boyunca 400 mg/kg MO ekstratı metanolde çözölerek uygulandı.

3.3. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

Sıçanlarda klinik ölçüm, anestezi altında (Hu-friedy, PCP-12 USA) sondu ile periodontal cep derinliği ölçümü yapılarak sıçanlar periodontal sağlık açısından değerlendirildi.

Deneysel periodontitis oluşturulması için sıçanlara ketamin-HCL (75 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) kombinasyonu (Eczacıbaşı İlaSanayi, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal şekilde uygulanarak genel anestezi sağlandı.



şekil 3.1. Deneysel periodontitis oluşturulması için sıçanlara ketamin-HCL (75 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) kombine anestezinin intraperitoneal uygulanması

Ligatürler subgingival pozisyonda mandibular birinci molar dişlerin etrafına 4-0 ipek sütür (Doğsan İlaSanayi, İstanbul) yerleştirilerek deneysel periodontitis oluşturuldu (Garant ve Cho 1979; Colombo ve ark. 2009). Tüm dikişler submarjinal pozisyona sıkıca yerleştirildi ve uygulama sonrası kontrol edildi. Gevşek veya yer değiştirmiş dikişler değiştirildi. Tüm hayvanlar bireysel kafeslere yerleştirildi ve gerektiği kadar su ve gıda aldı.



Şekil 3.2. Genel anestezi altındaki sıçanlara ligatür işlemi yapılması

3.4. Moringa Oleifera Ekstratının Oluşturulması

MO ekstratı oluşturmak için 50 gram moringa kurutulmuş yaprağı 50 hertz frekans ile aralıklı olarak toplamda 10 dakika öğütüldü ve 1.6 mm çaplı elekten geçecek büyüklüğe getirildi.



Şekil 3.3. Öğütmeden önce (soldaki) ve sonra (sağdaki) tartılan moringa çaylarına ait görsel

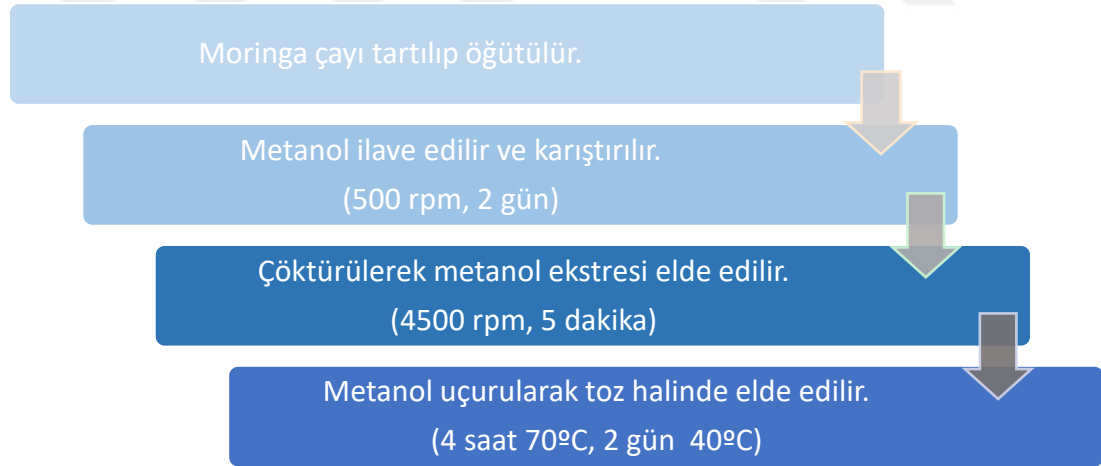
Üzerine 250 ml metanol ilave edildi ve magnetik karıştırıcı altında 500 rpm’de oda sıcaklığında 48 saat karıştırılmaya bırakıldı.

Metanol ekstratı eldesi amacı ile 4500 rpm’de 5 dakika santrifüjlenerek çökelti kısmı atıldı ve supernatant kısmı bir behere ayrıldı. Süpernatant kısımlarındaki metanolün uzaklaştırılması ve toz halinde moringa ekstraktının elde edilmesi amacı ile ilk olarak 4 saat 70°C’de ısıtıcı altında metanolün büyük kısmı uçuruldu ardından 40°C’de etüvde 2 gün boyunca bekletilerek tamamen kurutuldu.

Beherden kazınarak alınan kuru toz, eş büyüklüğe gelmesi amacı ile 5 dakika öğütüldü. Elde edilen kuru toz üzerinden hesaplanan verim % 11.47 ± 1.48 olarak bulundu. Çalışmada kullanılacak ekstrat miktarını elde etmek için 700 gram kurutulmuş MO ve 3.5 litre metanol kullanıldı. İstenilen miktarın eldesi için yukarıda anlatılan işlem 14 seri halinde hazırlandı. Bu serilerden ikisi esas yöntemin belirlenmesi sırasında kullanıldı, ikisi yandı. Kalan 10 seriden yani 500 gram moringa çayından yaklaşık 56 gram moringa ekstraktı toz olarak elde edildi.



Şekil 3.4. Moringa çayı metanoldeki ekstresinin santrifüj işlemi sonrasına ait görsel



Şekil 3.5. Moringa metanol ekstratından toz halinde ürün eldesi işlem şeması

3.5. Moringa Oleifera Uygulanması

Deneye başlamadan önce ve her hafta düzenli olarak hayvanların ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Ölçülen ağırlıklarına göre gruplar için sırasıyla 100-200-400 mg/kg olacak şekilde MO ekstratının doz ayarlaması yapıldı. Haftalar arasında ağırlık değişimi olan hayvanların dozu revize edildi. Ayarlanan doz 4 hafta boyunca

distile su ile çözelti haline getirildi ve oral gavaj yoluyla her gün saat 13.00'da uygulandı.



Şekil 3.6. MO oral gavaj ile uygulanması

3.6. Doku ve Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmanın son gününde 40 adet sıçanın sabah saat 07:00'de beslenmeleri durduruldu ve saat 13:00'de ketamin - ksilazin (50 mg/kg – 10 g/kg) (Ketalar, Pfizer, Türkiye – Rompun, Bayer, Türkiye) anestezisi uygulanması sonrası kardiyak ponksiyonla kanları alındı.



Şekil 3.7. Kapalı yöntemle kardiyak kan örneklerinin alınması

Daha sonra sakrifikasyon gerçekleştirildi. Doku beslenmesini bozmamak amacıyla hayvanın ligatürlenene dişî alveolar kemikle birlikte sakrifiye edilir edilmez çıkarıldı. Sert doku örnekleri her biri ayrı kapaklı kapta olmak üzere %10'luk nötral formalin solüsyonuna alındı. Kalpten alınan kanlar jelli ve pıhtı aktivatörlü biyokimya tüplerine aktarıldı, 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı ve ardından 10 dakika 2000 G de santrifüj edilerek (NÜVE NF-800R) elde edilen serumlar biyokimyasal analizler için eppendorf tüplere aktararak -80 °C de saklandı (Sanyo MDF U5386S). Preanalitik etkilerin çalışma sonucuna olumsuz etkisini engellemek amacıyla tüm örneklerin toplanması, taşınması, işlenmesi ve saklanması aynı prosedürler uygulandı ve tüm analizlerin yapılması eş zamanlı olarak gerçekleştirildi.

Rat IL-6 (interleukin 6) (Elabscience Lot. no. ZNZW17QLHT rat interleukin 6 ELISA Shanghai, CPR), Rat IL-1 β (Elabscience Lot. no. KLRMUSP1X5 rat interleukin 1 beta ELISA Shanghai, CPR), Rat TNF- α (Elabscience Lot. no. ZVTDQ6UV1W tumor necrosis factor alpha ELISA Shanghai, CPR), Rat SOD (Elabscience Lot. no. M3GSRV3TUW rat superoxide dismutase ELISA Shanghai, CPR), Rat MDA (Elabscience Lot. no. I2UB7DR6TA rat malondialdehyde ELISA Shanghai, CPR), Rat GPx (Elabscience Lot. no. 28V8NLNGLN rat glutathione peroxidase 1 ELISA Shanghai, CPR) testleri ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, seviyeleri Konya Medica Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında oto analizörle (Architect C8000, Abbott, USA) kendilerine uygun kolorimetrik test kitleri kullanılarak ölçüldü. Testlerin ölçümünde spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmanın son günü 40 sıçanın ötenazisi gerçekleştirildikten sonra sert doku örnekleri alındı ve %10 formalin solüsyonu içinde laboratuvara yönlendirildi. Histopatolojik değerlendirme için örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonunda 24-48 saat boyunca tespit edildikten sonra dekalsifikasyon amacıyla %10'luk formik asit çözeltisine aktarıldı. Bistüri ucu ile yumuşaklık dereceleri kontrol edilerek ve

haftada bir asit çözelti yenilenerek 4-6 hafta sonunda dekalsifikasyonu tamamlanan dokular yıkanarak otomatik doku takip cihazında rutin doku takip işlemlerine alındı. Takip sonrasında doku gömme cihazında hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile lam üzerine 4-5 mikron (μm) kalınlığında kesitler alındı ve standart Hemotoksilen/Eozin boyama uygulandı. Mikroskopik incelemede periodontal yumuşak dokular, alveoler kemik, osteoblastlar, osteoklastlar, inflamatuvar hücreler değerlendirildi.

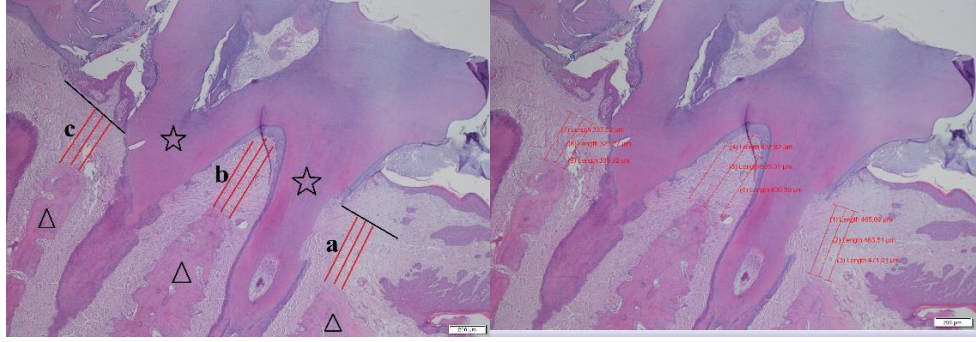
Dijital kamera (Olympus SC50, Tokyo, Japan) ataşmanlı ışık mikroskopi (Olympus BX53, Tokyo, Japan) ile osteoblast, osteoklast ve inflamatuvar hücreler sayılarak kaydedildi. Alveoler kemik yüzeyindeki küboidal şekilli hücreler osteoblast, kıvrımlı kenarlı multinükleer hücreler osteoklast olarak kabul edildi (Karatas ve ark. 2020). İnflamatuvar hücre olarak nötrofil, lenfosit, eozinofil ve plazmositler sayıldı. Hücre sayımı 10 BBA'da (10 büyük büyütme alanında) yapıldı.

İnflamatuvar hücrelerin varlığı ve düzeyine göre inflamatuvar hücre skorlaması yapıldı. Bunun için aşağıdaki kriterler dikkate alındı (Zekonis ve ark. 2014):

- Skor 0: İnflamatuvar hücrelerin olmaması
- Skor 1: Minimum düzeyde inflamatuvar hücre olması
- Skor 2: Orta düzeyde inflamatuvar hücre olması
- Skor 3: Yüksek düzeyde inflamatuvar hücre olması.

3.8. Histomorfometrik Değerlendirme

Histomorfometrik değerlendirme için mine-sement sınırı (MSS) ile alveolar kemik kret tepesi (AKT) arasındaki mesafe ölçülerek alveolar kemik kaybı (AKK) belirlendi. Bunun için birinci azı dişlerden ölçüm yapılarak aritmetik ortalamaları alındı. Bulunan AKK değerleri kaydedildi (Grauballe ve ark. 2005). Dijital kamera ile elde edilen görüntüler imaj analiz sistemi (Olympus cellSens Standard 1.18) ile değerlendirildi.



Şekil 3.8. Histomorfometrik ölçüm örnekleri

- a 1.molar dişin mezialindeki AKK ile MSS arasındaki mesafenin ölçümünü ifade etmektedir
b 1.molar dişin furkasındaki AKK ile MSS arasındaki mesafenin ölçümünü ifade etmektedir
c 1.molar dişin distalindeki AKK ile MSS arasındaki mesafenin ölçümünü ifade etmektedir

3.9. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma kapsamında SPSS 22 paket programından yararlanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu analiz etmek üzere Shapiro Wilk testi kullanıldı. Shapiro Wilk testinde veriler için p değeri 0.05'in altında bulunup, verilerin normal dağılmadığı gözlemlendiği için gruplararası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, anlamlı farklılık olduğu belirlenen değerlerde ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Çalışma kapsamında anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

G Power programı ile gerçekleştirilen (G * Power 3.1 yazılımı; Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) güç analizi sonuçlarına göre, α (hata payı) = 0.05 ile toplamda 40 örnekleme sahip 5 gruplu çalışmanın 0.55 etki (W) büyüklüğüne ve 0.80 güçte ($1 - \beta$) olduğu belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 20 adet erkek 20 adet dişi olmak üzere 40 adet Albino Wistar sıçan kullanılarak başlandı ve 40 sıçan ile çalışma bitirildi. Sıçanların 32 adedinde deneysel periodontitis oluşturmak amacıyla mandibula 1. azı dişlerin servikaline ligatür bağlandı. Deneysel periodontitis başlatılmasından ligatürün çıkarılma zamanına kadar 14 gün boyunca ligatürlerin dişler etrafında kaldığı gözlemlendi.

4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

4.1.1. Serum İnflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda oluşturulan 5 gruba ait, sıçan serum örneklerindeki inflamatuvar belirteçlerin (IL-6, TNF- α ve IL-1 β) seviyeleri Tablo 4.1.'de özetlendi.

Tablo 4.1. Çalışma Grubunun IL-6, TNF alfa ve IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Periodontitis	Periodontitis +100 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +200 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +400 mg/kg Moringa oleifera	p
IL-6 (pg/ml)						
Ort $\pm$ SS	4.17 $\pm$ 3.47	14.28 $\pm$ 5.12 ^a	9.37 $\pm$ 2.72 ^{ab}	4.42 $\pm$ 1.51 ^{bc}	4.66 $\pm$ 2.52 ^{bc}	0.001*
Ortanca	3.17	12.35	9.34	4.53	4.68	
Min-Maks	0.36-9.24	9.42-23.92	5.86-14.27	1.69-6.87	0.68-6.87	
TNF-α (pg/ml)						
Ort $\pm$ SS	50.63 $\pm$ 17.80	370.42 $\pm$ 113.96 ^a	324.89 $\pm$ 84.52 ^{ab}	261.63 $\pm$ 21.13 ^{abc}	266.82 $\pm$ 40.25 ^{abc}	0.001*
Ortanca	49.69	373.78	297.95	265.92	264.97	
Min-Maks	23.18-78.14	236.40-563.54	238.60-506.77	223.21-295.75	216.62-333.12	
IL-1β (pg/ml)						
Ort $\pm$ SS	4.23 $\pm$ 2.52	21.97 $\pm$ 12.33 ^a	17.56 $\pm$ 10.67 ^{ab}	5.24 $\pm$ 1.45 ^{bc}	5.27 $\pm$ 1.45 ^{bc}	0.001*
Ortanca	3.45	17.24	17.24	5.02	5.41	
Min-Maks	1.47-9.36	10.34-43.05	8.37-42.65	3.05-7.78	3.05-7.39	

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir,

^a p<0.05 kontrol grubuna kıyasla,

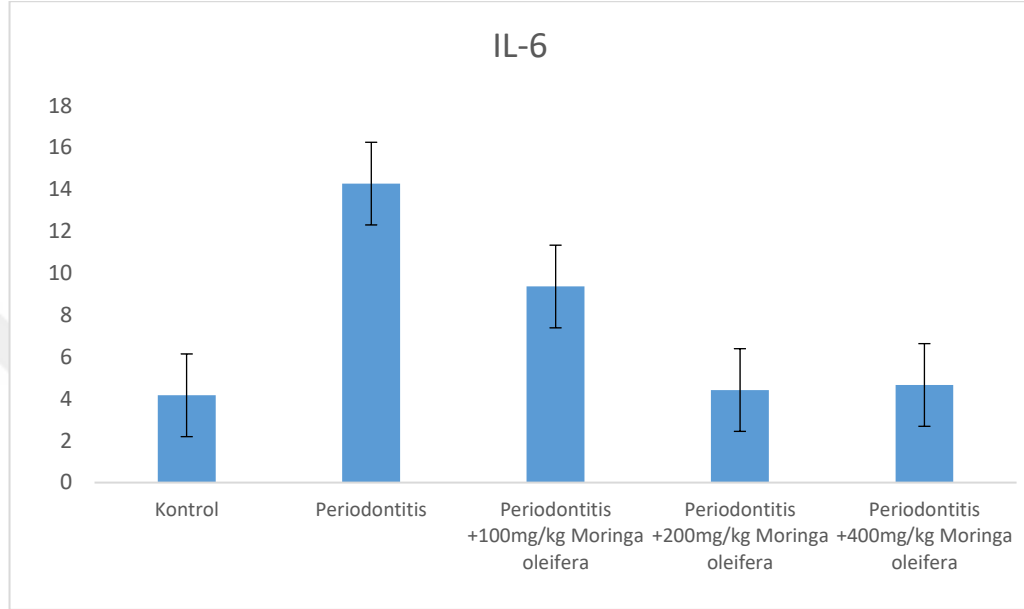
^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla,

^c p<0.05 periodontitis+100 mg/kg MO grubuna kıyasla,

^d p<0.05 periodontitis+200 mg/kg MO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki IL-6 seviyeleri değerlendirildiğinde, IL-6 seviyeleri sırasıyla; Kontrol grubunda 4.17 $\pm$ 3.47, P grubunda 14.28 $\pm$ 5.12, P+MO100 grubunda 9.37 $\pm$ 2.72, P+MO200 grubunda 4.42 $\pm$ 1.51 ve P+MO400 grubunda 4.66 $\pm$ 2.52 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

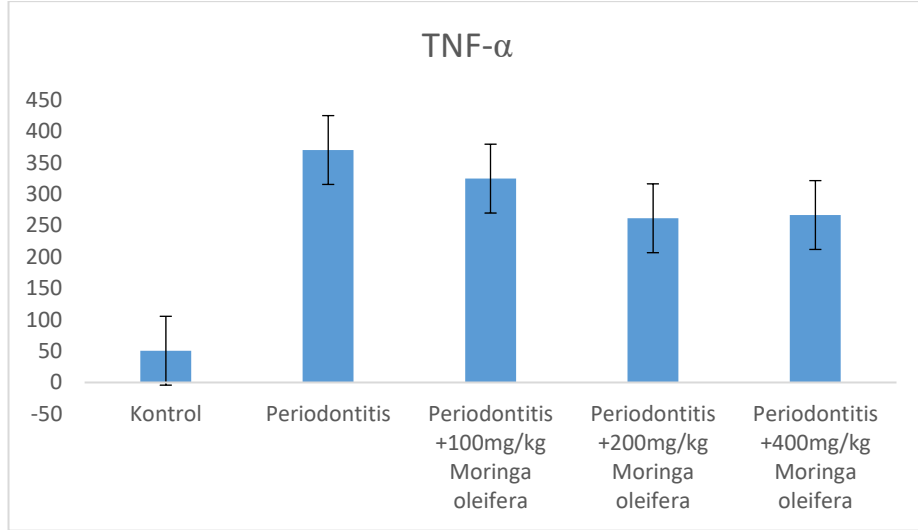
En düşük IL-6 değerleri kontrol grubunda, en yüksek IL-6 değeri ise P grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki serum IL-6 seviyeleri ile P+MO200 ve P+MO400 gruplarındaki sıçanlarda ölçülen serum IL-6 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).



Grafik 4.1. Çalışma gruplarındaki IL-6 sonuçları

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki TNF- α seviyeleri değerlendirildiğinde, TNF- α seviyeleri sırasıyla Kontrol grubunda 55.86 ± 12.74 , P grubunda 229.27 ± 46.01 , P+MO100 grubunda 178.62 ± 20.74 , P+MO200 grubunda 96.29 ± 7.58 ve P+MO400 grubunda 98.87 ± 14.93 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

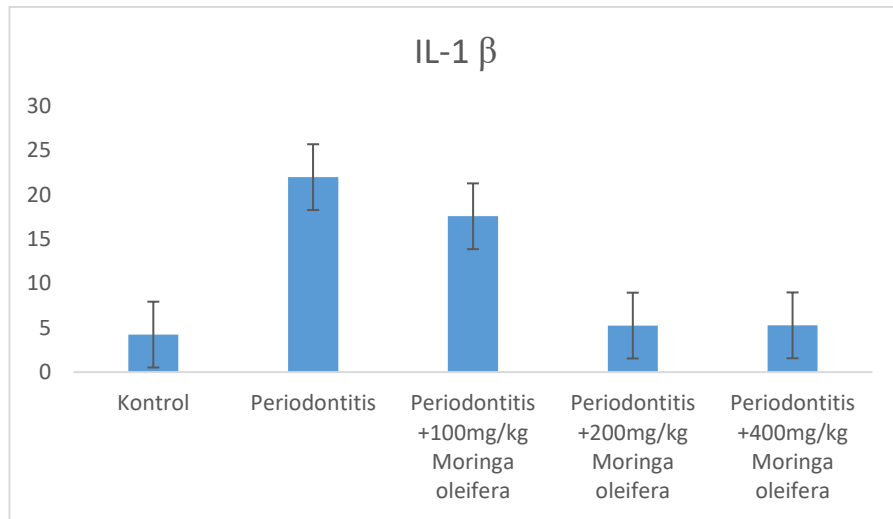
En düşük TNF- α değerleri kontrol grubunda, en yüksek TNF- α değeri ise P grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda P+MO200 ve P+MO400 gruplarındaki sıçanlarda ölçülen serum TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), P+MO100 grubunda TNF- α seviyeleri P+MO200 ve P+MO400 gruplarına kıyasla daha yüksekti ($p<0.05$).



Grafik 4.2. Çalışma gruplarındaki TNF- α sonuçları

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki IL-1 β seviyeleri değerlendirildiğinde, IL-1 β seviyeleri sırasıyla; Kontrol grubunda 4.23 ± 2.52 , P grubunda 21.97 ± 12.33 , P+MO100 grubunda 17.56 ± 10.67 , P+MO200 grubunda 5.24 ± 1.45 ve P+MO400 grubunda 5.27 ± 1.45 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$).

En düşük IL-1 β değerleri kontrol grubunda, en yüksek IL-1 β değeri ise P grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki serum IL-1 β seviyeleri ile P+MO200 ve P+MO400 grubundaki sıçanlardaki serum IL-1 β seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



Grafik 4.3. Çalışma gruplarındaki IL-1 β sonuçları

4.1.2. Serum Oksidatif Stres ve Antioksidan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda oluşturulan 5 gruba ait, serum örneklerindeki oksidatif stres ve antioksidan parametrelerinin seviyeleri Tablo 4.2.'de özetlendi.

Tablo 4.2. Çalışma Grubunun SOD, MDA ve GPx değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Periodontitis	Periodontitis +100 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +200 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +400 mg/kg Moringa oleifera	p
Süperoksit Dismutaz (ng/ml)						
Ort±SS	5.16±0.07	4.67±0.18 ^a	4.91±0.57 ^{ab}	5.21±0.31 ^{bc}	5.38±0.05 ^{abcd}	0.001*
Ortanca	5.13	4.77	5.16	5.36	5.40	
Min-Maks	5.09-5.27	4.30-4.81	3.92-5.35	4.54-5.43	5.30-5.45	
Malondialdehit (ng/ml)						
Ort±SS	6.29±0.22	6.67±0.12 ^a	6.54±0.15 ^a	6.34±0.16 ^{bc}	6.38±0.20 ^{bc}	0.001*
Ortanca	6.29	6.67	6.52	6.37	6.39	
Min-Maks	5.86-6.54	6.51-6.84	6.25-6.83	6.13-6.56	6.07-6.71	
Glutasyon Peroksidaz (pg/ml)						
Ort±SS	5.80±0.03	5.18±0.03 ^a	5.84±0.03 ^b	6.53±0.01 ^{abc}	6.64±0.03 ^{abc}	0.001*
Ortanca	5.81	5.19	5.83	6.52	6.65	
Min-Maks	5.75-5.83	5.12-5.21	5.81-5.92	6.51-6.54	6.57-6.66	

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

^a p<0.05 kontrol grubuna kıyasla,

^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla,

^c p<0.05 periodontitis+100 mg/kg MO grubuna kıyasla,

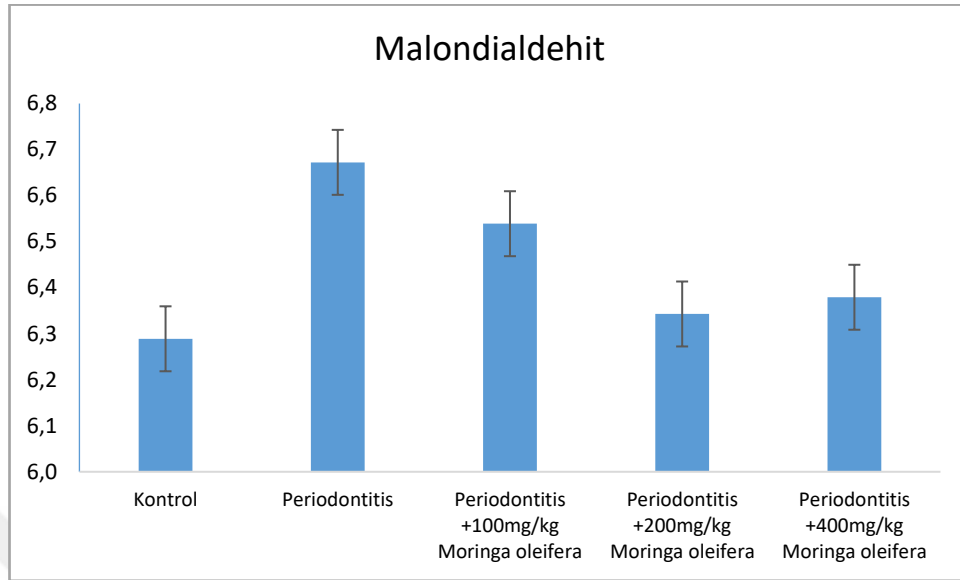
^d p<0.05 periodontitis+200 mg/kg MO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

MDA seviyelerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki MDA seviyeleri değerlendirildiğinde, MDA seviyeleri sırasıyla; Kontrol grubunda 6.29±0.22, P grubunda 6.67±0.12, P+MO100 grubunda 6.54±0.15, P+MO200 grubunda 6.34±0.16 ve P+MO400 grubunda 6.38±0.20 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

En düşük MDA değerleri kontrol grubunda, en yüksek MDA değeri ise P grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki serum MDA seviyeleri ile P+MO200 ve P+MO400 grubundaki

sıçanlardaki serum MDA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

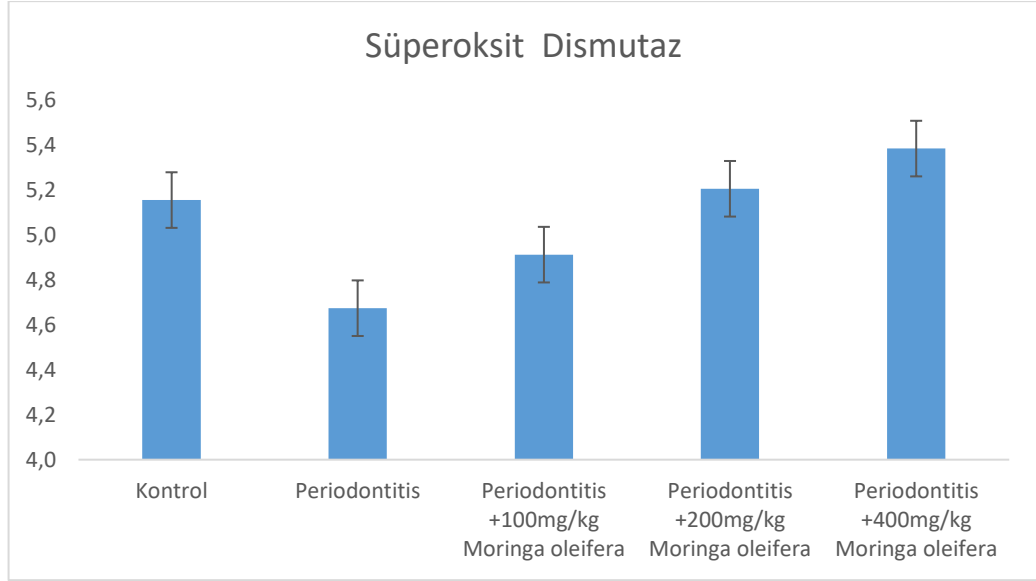


Grafik 4.4. Çalışma gruplarındaki MDA sonuçları

SOD seviyelerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki SOD seviyeleri değerlendirildiğinde, SOD seviyeleri sırasıyla; Kontrol grubunda 5.16 ± 0.07 , P grubunda 4.67 ± 0.18 , P+MO100 grubunda 4.91 ± 0.57 , P+MO200 grubunda 5.21 ± 0.31 ve P+MO400 grubunda 5.38 ± 0.05 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

En düşük SOD değerleri P grubunda, en yüksek SOD değeri ise P+MO400 grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki serum SOD seviyeleri ile P+MO200 grubundaki sıçanlardaki serum SOD seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

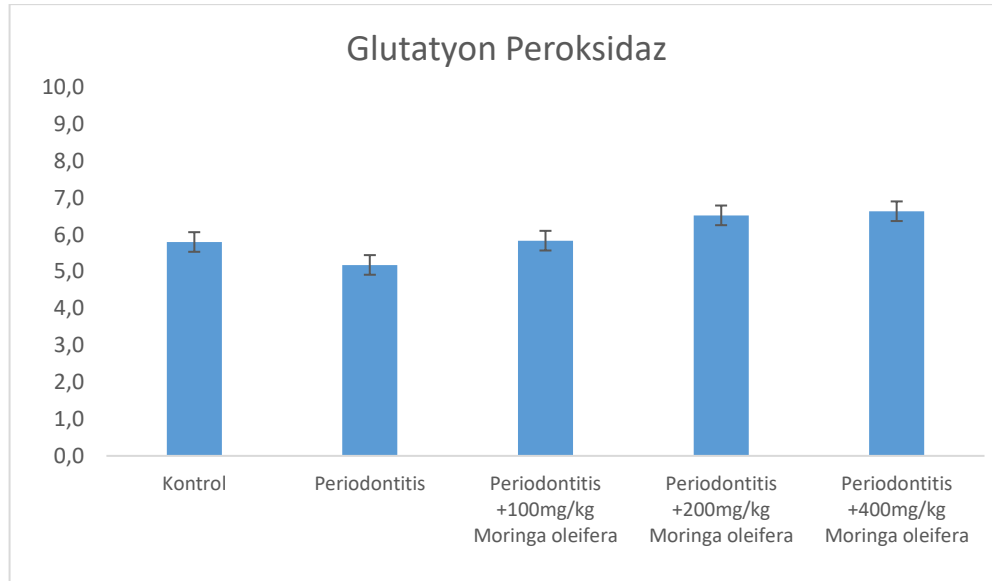


Grafik 4.5. Çalışma gruplarındaki SOD sonuçları

GPx seviyelerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki GPx seviyeleri değerlendirildiğinde, GPx seviyeleri sırasıyla; Kontrol grubunda 5.80 ± 0.03 , P grubunda 5.18 ± 0.03 , P+MO100 grubunda 5.84 ± 0.03 , P+MO200 grubunda 6.53 ± 0.01 ve P+MO400 grubunda 6.64 ± 0.03 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$).

En düşük GPx değerleri P grubunda, en yüksek GPx değeri ise P+MO400 grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki serum GPx seviyeleri P+MO200 ve P+MO400 grubundaki sıçanlardaki serum GPx seviyelerine kıyasla daha düşük bulunurken, P+MO200 ve P+MO400 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).



Grafik 4.6. Çalışma gruplarındaki GPx sonuçları

4.1.3. Serum Toksisite Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sistemik toksisitenin değerlendirmesi amacıyla karaciğer ve böbrek enzimleri olan AST, ALT, üre ve kreatinin serum düzeyleri ölçüldü (Tablo 4.3.). Karaciğer fonksiyon testlerinden elde edilen ALT U/L ve AST U/L seviyeleri ve böbrek fonksiyon testlerinden elde edilen üre ve kreatinin serum düzeyleri değerlendirildiğinde; enzim düzeylerinin toksik değerin altında olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Çalışma Grubunun Üre, Kreatin, ALT ve AST değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Periodontitis	Periodontitis +100 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +200 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +400 mg/kg Moringa oleifera	p
Üre (mg/dl)						
Ort±SS	30.38±1.92	29.50±2.39	27.11±3.02	27.22±2.11	23.44±2.30	0.067
Ortanca	30	29	27	27	24	
Min-Maks	27-33	27-33	22-31	24-31	20-28	
Kreatin (mg/dl)						
Ort±SS	0.55±0.03	0.54±0.04	0.56±0.03	0.52±0.04	0.54±0.02	0.117
Ortanca	0.56	0.55	0.57	0.51	0.54	
Min-Maks	0.50-0.58	0.49-0.58	0.53-0.60	0.46-0.59	0.50-0.57	
ALT U/L						
Ort±SS	63.50±6.80	65.50±15.29	52.56±9.03	63.89±7.39	60.56±21.17	0.177
Ortanca	61.5	62.5	50	65	61	
Min-Maks	57-75	49-93	42-68	53-75	35-94	
AST U/L						
Ort±SS	103.0±8.32	102.63±15.12	100.33±9.31	101.89±14.76	110.22±19.43	0.832
Ortanca	102	104	98	106	116	
Min-Maks	92-119	82-124	90-122	75-120	75-136	

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.2. Histolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

4.2.1. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmamızda oluşturulan 5 gruba ait örneklerdeki inflamatuvar skorlama, osteoblast ve osteoklast sayıları Tablo 4.4.'de özetlendi.

Tablo 4.4. Çalışma Grubunun Inflamatuvar Skorlama, Osteoblast ve Osteoklast sayılarının karşılaştırılması

	Kontrol	Periodontitis	Periodontitis +100 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +200 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +400 mg/kg Moringa oleifera	p
Inflamatuvar Skor						
Ort±SS	0.25±0.46	1.00±0.00 ^a	1.13±0.35 ^{ab}	0.25±0.46 ^{bc}	0.33±0.50 ^{bc}	0.001*
Ortanca	0	1	1	0	0	
Min-Maks	0-1	1-1	1-2	0-1	0-1	
Osteoblast						
Ort±SS	102.38±13.62	64.88±14.47 ^a	68.38±14.62 ^a	81.75±6.54 ^{abc}	95.67±11.98 ^{bcd}	0.001*
Ortanca	97.5	63	62.5	80.5	97	
Min-Maks	86-126	49-88	51-93	74-92	76-113	
Osteoklast						
Ort±SS	2.63±1.51	8.50±3.89 ^a	8.38±5.83 ^a	5.75±2.49 ^{abc}	5.33±1.94 ^{abc}	0.009*
Ortanca	2	8.5	6	5	5	
Min-Maks	1-5	4-14	3-20	3-10	4-10	

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, Min-Maks: Minimum-maksimum

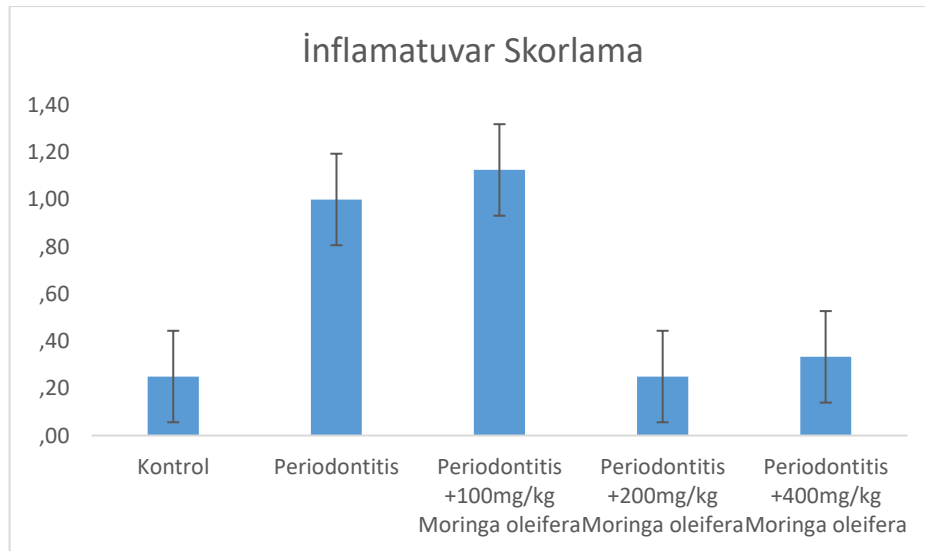
* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

^a p<0.05 kontrol grubuna kıyasla,

^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla,

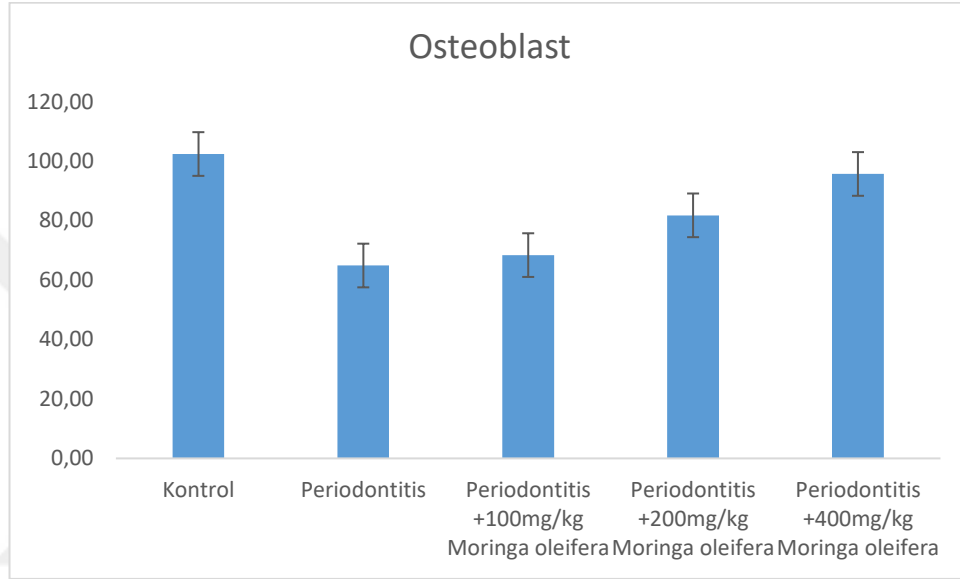
^c p<0.05 periodontitis+100 mg/kg MO grubuna kıyasla,

^d p<0.05 periodontitis+200 mg/kg MO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.



Grafik 4.7. Çalışma gruplarındaki inflamatuvar skorlama

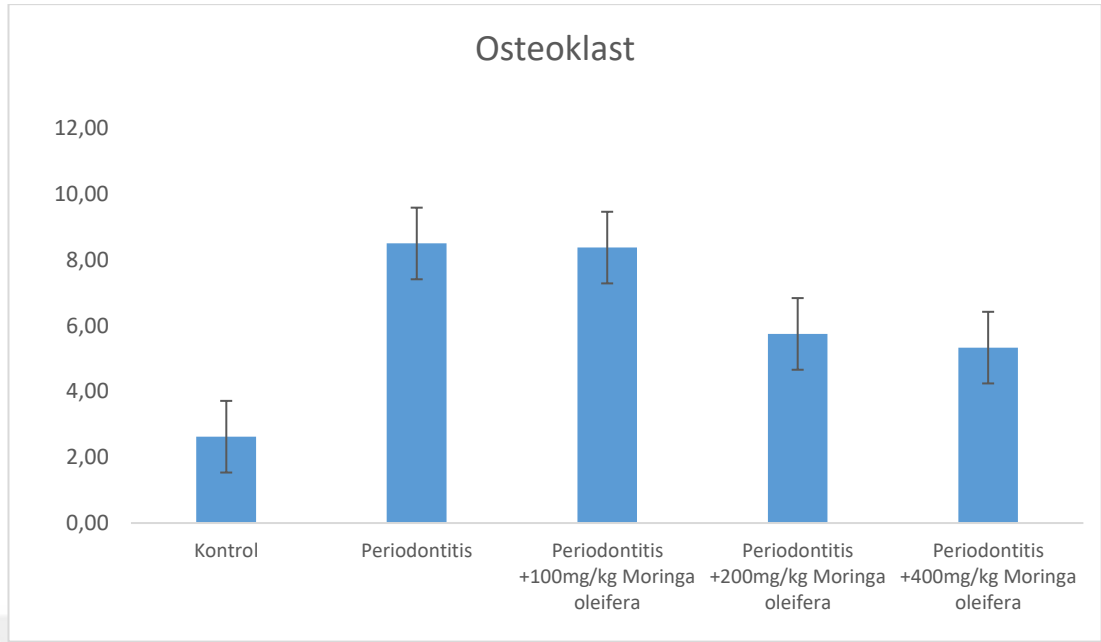
Çalışma gruplarındaki sıçanlardan elde edilen örnekler incelendiğinde inflamasyon ve damarlanma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.05$). Kontrol, P+MO200 ve P+MO400 gruplarında inflamasyon gözlenmezken, P ve P+MO100 gruplarında hafif derecede inflamasyon varlığı tespit edildi. Damarlanma skorları değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda damarlanma tespit edilmezken, MO verilen gruplarda hafif damarlanma, P grubunda ise orta derecede damarlanma tespit edildi.



Grafik 4.8. Çalışma gruplarındaki osteoblast hücre sayıları

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki osteoblast hücre sayıları değerlendirildiğinde, osteoblast hücre sayıları sırasıyla; Kontrol grubunda 102.38 ± 13.62 , P grubunda 64.88 ± 14.47 , P+MO100 grubunda 68.38 ± 14.62 , P+MO200 grubunda 81.75 ± 6.54 ve P+MO400 grubunda 95.67 ± 11.98 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$).

En düşük osteoblast hücre sayıları P grubunda, en yüksek osteoblast hücre sayıları ise kontrol grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda kontrol grubundaki sıçanlardaki osteoblast hücre sayıları ile P+MO400 grubundaki sıçanlardaki osteoblast hücre sayıları benzerdi ($p>0.05$). İlaveten, P ve P+MO100 gruplarındaki osteoblast hücre sayılarının, P+MO200 ve P+MO400 gruplarındaki osteoblast hücre sayısı kıyasla daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).



Grafik 4.9. Çalışma gruplarındaki osteoklast hücre sayıları

Çalışma gruplarından elde edilen serum örneklerindeki osteoklast hücre sayıları değerlendirildiğinde, osteoklast hücre sayıları sırasıyla; Kontrol grubunda 2.63 ± 1.51 , P grubunda 8.50 ± 3.89 , P+MO100 grubunda 8.38 ± 5.83 , P+MO200 grubunda 5.75 ± 2.49 ve P+MO400 grubunda 5.33 ± 1.94 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$).

En düşük osteoklast hücre sayıları kontrol grubunda, en yüksek osteoklast hücre sayıları ise P grubunda tespit edildi. Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda P ve P+MO100 gruplarındaki osteoklast hücre sayılarının, P+MO200 ve P+MO400 gruplarındaki osteoklast hücre sayısı kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

4.2.2. Histomorfometrik Değerlendirme

Çalışma gruplarındaki alveoler kemik kaybı miktarları Tablo 4.5.'te özetlendi.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarındaki Alveolar Kemik Kaybı sonuçları

	Kontrol	Periodontitis	Periodontitis +100 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +200 mg/kg Moringa oleifera	Periodontitis +400 mg/kg Moringa oleifera	p
Alveolar Kemik Kaybı						
Ort±SS	81.44±21.69	247.67±23.95 ^a	245.32±49.30 ^a	171.25±60.94 ^{abc}	198.03±62.53 ^{abc}	
Ortanca	84.58	251.3	250.81	194.19	177.78	0.001*
Min-Maks	52.25-104.35	215.93-272.16	184.71-294.95	83.30-213.32	148.15-268.18	

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

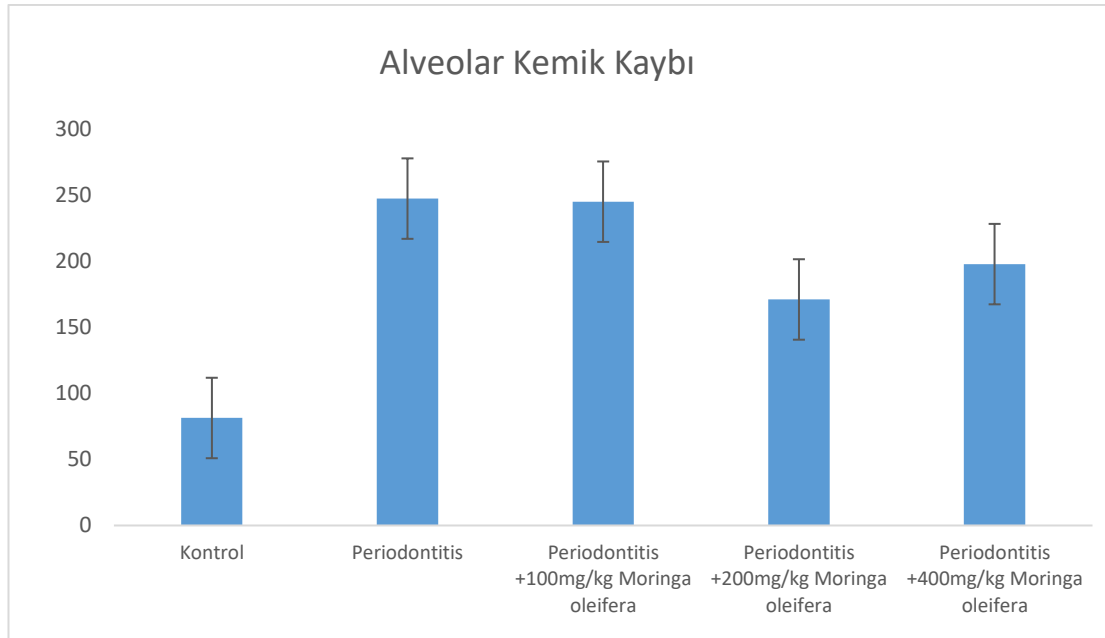
^a p<0.05 kontrol grubuna kıyasla,

^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla,

^c p<0.05 periodontitis+100 mg/kg MO grubuna kıyasla,

^d p<0.05 periodontitis+200 mg/kg MO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Çalışma gruplarındaki alveoler kemik kaybı miktarı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05). En düşük alveoler kemik kaybı miktarının K grubunda, en yüksek alveoler kemik kaybı miktarının ise P grubunda olduğu belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda P+MO200 ve P+MO400 gruplarındaki alveoler kemik kaybı miktarının P ve P+MO100 gruplarındaki alveoler kemik kaybı miktarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece daha az olduğu gözlemlendi (p<0.05).



Grafik 4.10. Çalışma gruplarındaki Alveolar Kemik Kaybı sonuçları

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda deneysel peridontitis oluşturulan sıçanlarda oral gavaj yoluyla MO uygulamasının, periodontal inflamasyona ve oksidatif stres parametrelerine olan etkisi değerlendirilmiştir. MO'nın dental plak tarafından indüklenen periodontal hastalıkta inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltabileceği, periodontal hastalıkta uygun dozun verilmesiyle iyileştirici etkisi olabileceği hipotezi desteklenmiştir. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma, MO uygulamasının deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda periodontal inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkisini değerlendiren ilk araştırmadır.

Periodontal hastalıklar, bakteriyel biyofilmi ve inflamatuvar yanıtın oluşumunu içeren multifaktöriyel hastalıkları kapsar. Bakteriyel biyofilmin, gingivitisin başlatılmasında ve periodontal dokuların tahrip edilmesinde birincil etiyolojik faktör olduğu gösterilmiştir (Williams 1990). Periodontal hastalıkların oluşumu için bir patojen gerekmesine rağmen, periodontal hastalığın ilerlemesi diş yüzeyine kolonize olan patojenik bakterilere karşı gelişen konak yanıtına bağlıdır (Genco 1992). Birçok bakteriyel ürün, konak yanıtını etkileyebilir (Roy C Page 1991). Bu ürünler, PG ve sitokinlerin oluşumunu, inflamatuvar hücrelerin salımını, osteoklastların aktivasyonunu, litik enzimlerin ve ROT'ların üretimini içeren bir lokal konak yanıtını başlatır.

Periodontal hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi hastalığın tedavisi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın patogenezinin aydınlatılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesinde sıklıkla hayvan çalışmalarından faydalanılır. Periodontitis ve tedavilerini modellemek için farklı hayvan türleri kullanılabilir, ancak en yaygın olarak primatlar, köpekler, sıçanlar, tavşanlar, domuzlar ve hamsterlar kullanılır. Deneysel hayvan modellerinde, özellikle primatlar ve köpeklerin etik nedenlerle kullanımı kısıtlı olmakla birlikte küçük hayvanların (örneğin sıçanlar, hamsterler, tavşanlar, yaban gelinciği) kullanılması tercih edilebilir (Madden ve Caton 1994; Selvig 1994). Özellikle sıçanların diş ve çevreleyen destek dokularının, gingival sulkus ve birleşim epitelinin yapısı insanlara oldukça benzerdir (Yamasaki ve ark. 1979). Sıçanlarda gingival sulkus keratinizasyonu ve birleşim epitelinin desmozomal yapısında kısmi farklılıklar olmasına rağmen, birleşim epitelinin yabancı maddeler, bakteriyel endotoksinler ve inflamatuvar hücre

eksüdasyonlarına verdiği cevap benzerdir (Listgarten 1975). Bununla birlikte, sıçanlarda periodontal hastalıkların ortaya çıkması insanlarda olduğundan daha az sıklıkta görülür ancak patolojik bakterilerin aşılması, karbonhidrattan zengin bir diyet verilmesi ve dişlerin ligatürlenmesi ile periodontal hastalık kolaylıkla indüklenebilir. Bu model, mikrobiyolojik ve immünolojik çalışmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır (Peruzzo ve ark. 2008). Çalışmamızda da literatürdeki bu bilgiler doğrultusunda 4 - 5 aylık, 250 – 300 gr vücut ağırlıklı toplam 40 adet wistar albino sıçan kullanıldı.

Doğal koşullar altında sıçanlar, insanlarla karşılaştırıldığında periodontal hastalıklara karşı son derece dirençli görünmektedir. Bununla birlikte, bazı suşlar, belirli bakterilerin aşılmasıyla veya uygun bir diyetle, yiyeceklerdeki karbonhidrat yüzdesini artırarak veya dişlerin çevresine ligatürler uygulayarak periodontitis geliştirebilir (Garant ve Cho 1979). Dişlerin çevresine ligatürler uygulayarak oluşturulan deneysel periodontitis modelinde dentogingival alanda doku travması oluşur, doku bütünlüğü azalır ve yoğun konak-plak etkileşimi görülür. Mikrobiyal birikimin artması ile de hızlı bir yıkım oluşur. Akut enflamasyon zaman içinde kronik enflamasyona dönüşür (R. Di Paola, Mazzon, Rotondo, ve ark. 2005; R. Di Paola, Mazzon, Zito, ve ark. 2005). Bu nedenlerle ligatür uygulamasının, plak birikimi ile indüklenen periodontal hastalığın doğal tabiatına uygun olduğu düşünüldüğünden (Lohinai ve ark. 1998; Leitão ve ark. 2004; R. Di Paola, Mazzon, Zito, ve ark. 2005; Leitão ve ark. 2005; Andersen ve ark. 2006; D. Di Paola ve ark. 2006; T. Tomofuji ve ark. 2009) bu çalışmada deneysel periodontitis modeli sıçanların 1. azı dişleri etrafına 4-0 ipek sütür bağlanması ile oluşturuldu.

Deneysel Periodontitis modellerinin farklı çalışmalarda, farklı zaman dilimlerinde oluşturulduğu belirtilmiştir (Bezerra ve ark. 2000; Kuhr ve ark. 2004; R. Di Paola, Mazzon, Rotondo, ve ark. 2005). Çalışmalarda sıçanlarda 7 (Bezerra ve ark. 2000), 11 (Goes ve ark. 2016), 14 (Köse ve ark. 2020), 21 (Yağan ve ark. 2014) ve 60 gün (Semenoff ve ark. 2008) gibi farklı süre zarflarında ligatürle indüklenen deneysel periodontitis modeli oluşturulmuş ve alveoler kemik kaybı değerlendirilmiştir. Kuhr ve arkadaşları sıçanların azı dişlerine ligatür bağlamış ve sakrifikasyondan 1, 15, 30 ve 60 gün sonra çene örneklerinden aldıkları kesitlerde morfometrik olarak alveoler kemik kaybını değerlendirmişler ve en fazla kemik

kaybının ilk 15 günlük zaman aralığında meydana geldiğini, 30. ve 60. günlerdeki kemik kaybının ise hafif bir artış şeklinde devam ettiğini belirtmişlerdir (Kuhr ve ark. 2004). Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki deneysel periodontitis modeli 2 hafta süre zarfında oluşturuldu.

Periodontal dokuların yıkımında oksidatif stresin rolü oldukça etkindir (Shapira ve ark. 1991). Oksidatif stres genellikle ROT ve antioksidan mekanizmaların dengesizliği olarak tanımlanır (Kopani ve ark. 2006). ROT, oksijenden türetilen serbest radikalleri ve oksijenin radikal olmayan türevlerini içeren toplu bir terimdir. $\text{OH}\cdot$ lipid peroksidasyonu olarak bilinen ve kemik rezorpsiyonuna yol açan klasik bir zincir reaksiyonunu başlatabilir (Emerit ve Michelson 1982). H_2O_2 , NF- κB 'yi aktive eder ve periodontal hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin nükleer translokasyonunu kolaylaştırır (Iain LC Chapple 1996). Osteoklast kemik arayüzünde üretilen O_2^- , kemik matriks yıkımında rol oynar (Key Jr ve ark. 1994). ROT'nin verdiği tahribatı engellemek için çeşitli antioksidanlar bulunmaktadır. Birçok laboratuvar ve klinik çalışmalarda periodontal inflamasyonun azaltılmasında, yumuşak ve sert doku metabolizması üzerinde yeni yaklaşımların geliştirilmesinde çeşitli bitki özütleri, vitaminler ve antioksidanlar kullanılmıştır (Varela-López ve ark. 2015). Literatürde periodontal hastalıkların tedavisinde melatonin (Kose ve ark. 2016), thymoquinone (Nader ve ark. 2010), koenzim Q (Hulya Toker), mangiferin (Hulya Toker), galik asit (Bali ve ark. 2018), verbascoside (Feng ve ark. 2005) ve flavonoidler (Formica ve Regelson 1995) gibi farklı antioksidanların ve meloksikam (de Vasconcelos Gurgel ve ark. 2004), kurkumin (Hosadurga ve ark. 2014), endokannabinoid (Rettori ve ark. 2012), rosuvastatin (Fatma Y Kırzioğlu ve ark. 2017) gibi antiinflamatuvar ürünlerin kullanıldığı ve bunların periodontal hastalıktaki rollerini değerlendiren çalışmaların bulunduğu tespit edilmiştir (Leitão ve ark. 2004; R. Di Paola, Mazzon, Zito, ve ark. 2005; Feng ve ark. 2005; Tamaki ve ark. 2014; Varela-López ve ark. 2015; Kose ve ark. 2016). Periodontal hastalıkta doku yıkımını kontrol altına almak için antioksidanların ve antiinflamatuvarların uygulanması ile proinflamatuvar sitokinlerin düzenlenebileceği (Jaspers ve ark. 2007), oksidatif stresin ve inflamasyonun azaltılabileceği ve böylece doku tamirinin artırılabilceği rapor edilmiştir (Varela-López ve ark. 2015).

Hayat ağacı olarak da bilinen *Moringa oleifera* (MO), özellikle Himalayalar ve Hindistan'da yetiştirilmektedir. Yaprakları son derece besleyicidir ve amino asitler, vitaminler, mineraller ve doğal antioksidanlar bakımından oldukça zengindir (Dillard ve German 2000; Paikra ve ark. 2017; Bhattacharya ve ark. 2018). MO içeriğinde yüksek miktarda bulunan tanenler, fenoller, alkaloidler, flavonoidler, karotenoidler, β -sitosterol ve vanilinin antiinflamatuvar gösterdiği belirtilmiştir (Rao ve ark. 1999). MO'nun antiinflamatuvar etkinliğini lipopolisakkaritlerin membran yüzeyindeki TLR-4 bağlantısını kesip NF- κ B etkileşimini engelleyerek veya doğrudan NF- κ B'ye bağlanarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda MO tohumlarının ekstraktından elde edilen lektinin, hücre membran geçirgenliği, bakteri türlerinin büyümesi ve hayatta kalması üzerinde inhibitör etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Mauri ve ark. 2003). MO, antioksidatif özelliğini ise içeriğindeki β -karoten, linoleik asit, fenolik bileşikler sayesinde kazanır (Luqman ve ark. 2012). Verma ve arkadaşları yaptığı çalışmada, MO'nun in vitro ve in vivo antioksidan özellikleri değerlendirilmiş ve CAT, SOD, GPx miktarını artırdığını göstermiştir (A. R. Verma ve ark. 2009). Luqman ve arkadaşları ise 2012 yılında yaptıkları hayvan çalışmasında, MO'nun lipit peroksidasyonunun önemli bir ölçütü olan MDA seviyesinde azalma sağladığını bildirmişlerdir (Luqman ve ark. 2012). Son yıllarda periodontal dokuların yıkımını önleyici veya azaltıcı konak modülatör ajanların tespitine yönelik çalışmaların artmasıyla (Santos ve ark. 2017; Tanideh ve ark. 2020) antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidatif özellikleri belirtilen MO'nun, kronik inflamatuvar hastalık olan periodontitis için umut vadeden bir ajan olabileceğini düşünmekteyiz. MO'nun sistemik birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar alınmış olmasına rağmen (Mahaman ve ark. 2018; B. Y. Aju ve ark. 2019; Zhang ve ark. 2020), literatürde MO ile periodontitisin doğrudan ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız oral gavaj yoluyla MO uygulamasının periodontal hastalıktaki inflamasyona ve oksidatif stres parametrelerine olan etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Oksidatif stresin ve inflamasyonun periodontal doku yıkımındaki rolünü aydınlatmak amacıyla dişeti oluğu sıvısı (DOS) (Brock ve ark. 2004; Tsai ve ark. 2005), tükürük (Takane ve ark. 2005; Wei ve ark. 2010), serum/plazma (Yağan ve ark. 2014; F. Y. Kırzioğlu ve ark. 2017) ve doku örnekleri (Borges ve ark. 2007; Vasconcelos ve ark. 2017) değerlendirilmektedir. Deney hayvanlarında DOS, tükürük

örneklerini toplamanın zorluğu ve değerlendirilecek parametrelerin tespiti için yeterli hacimde elde edilememesi nedeniyle çalışmamızda inflamasyonun ve oksidatif stresin seviyesinin belirlenmesi amacıyla sıçanlardan serum örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinde IL-6, IL-1 β , TNF- α , MDA, SOD ve GPx değerlendirmesi yapıldı.

TNF- α , doku yıkımındaki en etkili sitokinlerden biridir. Nötrofillerin damar duvarına hareketini sağlar ve inflamasyonlu bölgelere hücre göçü ile ilgili kemokinlerin üretimini de uyarır ve IL-1 β ve IL-6 üretimini artırır (Peschon ve ark. 1998; Dinarello 2000). MMP'ları indükleyerek bağ doku (Graves ve Cochran 2003), RANKL'ı indükleyerek alveolar kemik rezorpsiyonuna neden olur (Garlet ve ark. 2004). İnflamasyonda artan IL-6 seviyeleri nötrofil kemotaksisi, lökosit adezyonu, osteoklastik aktivitenin artırılması gibi periodontal yıkımı indükleyen birçok görevi bulunmaktadır (Stadler ve ark. 2016; Zhu ve ark. 2016). IL-1 β da tıpkı IL-6 gibi inflamatuvar hastalıklarda etkin rolü olan bir proinflamatuvar sitokindir (Miller ve ark. 2006). MMP'ları uyararak proteoglikanların ve kollajenin üretimini baskılayıp bağ doku yıkımına neden olmaktadır (C. C. Chen ve ark. 1997). Aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi arttırarak alveolar kemik yıkımına neden olduğu bilinmektedir (Tsai ve ark. 1995; Jacques ve ark. 2006). Proinflamatuvar sitokin grubunda yer alan IL-6, IL-1 β ve TNF- α 'nın periodontitiste aktif rol oynadığı bilinmektedir. Deneysel periodontitis modellerinde de proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (de Molon ve ark. 2018). Normal ağırlıklı dişi ve erkek sıçanlarda ligatürle periodontitisin indüklendiği bir çalışmada periodontitisli dişi sıçanlarda diğer tüm gruplara göre daha yüksek düzeyde serum TNF- α bulunmuştur. Dişi ve erkek her iki periodontitis grubunda da periodontitis olmayan gruplara göre daha yüksek düzeyde serum TNF- α görülmüştür (Bain ve ark. 2009). Sistemik değerlendirmelerin yapıldığı deneysel periodontitis oluşturulan diğer çalışmalarda da TNF- α yüksek düzeyde elde edilmiştir (Takaaki Tomofuji ve ark. 2007; Bain ve ark. 2009). Benzer durum IL-1 β ve IL-6 için de geçerlidir, lokal eksudada (Polak ve ark. 2009) olduğu gibi serumda da düzeyi (Vardar-Şengül ve ark. 2006; J. Chen ve ark. 2011) yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte MO gibi antiinflamatuvar materyallerin uygulanmasıyla proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Waterman ve ark. 2014; Waterman ve ark. 2015; E. I. Omodanisi ve ark. 2017; Abou-Zeid ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda alınan serum örneklerinde literatüre

benzer şekilde proinflamatuvar sitokin seviyelerinin, MO verilen gruplarda önemli ölçüde azaldığı görülmektedir.

Periodontal hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir etken olduğu gösterilmiştir (Canakci ve ark. 2005). Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, protein hasarı, enzim oksidasyonu ve monosit ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu gibi farklı mekanizmalar vasıtasıyla doku hasarına yol açmaktadır (Iain LC Chapple 1996). Oksidatif stres, daha sıklıkla lipidler, proteinler ve DNA'nın oksidatif hasar ürünlerinin değerlendirilmesiyle belirlenmektedir. Oksidatif hasar ürünlerinin ölçülmesi, oksidatif stresin doğrudan değerlendirilmesini sağlamaktadır (Wei ve ark. 2010). Lipidler ROT'lara karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Periodontal hastalığın patogeneğinde de lipid peroksidasyon ürünleri, oksidatif stresin önemli belirteçlerindendir. MDA, oksidatif stresi en iyi değerlendiren ve aynı zamanda periodontitiste en çok araştırılan lipid peroksidasyon ürünüdür (Palys ve ark. 1998). Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, periodontitis hastalarında MDA seviyeleri incelenmiş, serum (El-Shinnawi ve Soory 2015; Sağlam ve ark. 2018), doku (Panjamurthy ve ark. 2005), DOS (Akalın ve ark. 2007) ve tükürük (Sağlam ve ark. 2018) lipid peroksidasyon seviyelerinin periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seviyede olduğu rapor edilmiştir (Tüter ve ark. 2001; Panjamurthy ve ark. 2005). Bununla birlikte serum MDA düzeylerinin periodontal durum ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Baltacıoğlu ve ark. 2014; Trivedi ve ark. 2014). Deneysel periodontitis oluşturulmuş güncel bir çalışmada serum MDA ve oksidatif stres seviyesinin arttığı belirtilmiştir. (Sağlam ve ark. 2018). Literatürde bu amaçla kullanılan melatonin, thymoquinone ve koenzim Q gibi çeşitli antioksidanların uygulanması ile serum MDA düzeylerinin azaldığını rapor eden (Ghallab ve ark. 2016; L. Li ve ark. 2016; Erol ve ark. 2017; Huyut ve ark. 2018) çalışmaların yanısıra, serum MDA seviyelerinin değişmediğini rapor eden (Gül ve ark. 2011; Tas ve ark. 2015; X. L. Wang ve ark. 2017) çalışmalar da mevcuttur. El-Shinnawi ve Soory 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında periodontitisle birlikte MDA seviyesinin arttığını ve flavonol içerikli antioksidan kullanımıyla MDA seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir (El-Shinnawi ve Soory 2015). Bizim çalışmamızda serum MDA seviyelerinin deneysel periodontitis oluşturulan grupta periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi.

İlaveten, deneysel periodontitis oluşturulan gruplarda MO uygulamasının serum MDA düzeylerini azalttığı belirlendi. Bu bulgular inflamatuvar hastalıklarda MO uygulamasının MDA seviyesinde önemli miktarda azalma olduğu gösteren çalışmalarının bulgularını desteklemektedir (Rajnish Gupta ve ark. 2012; Yassa ve Tohamy 2014)

Tüm aerobik hücrelerde bulunan ve oldukça önemli bir enzim olan SOD, dokulara zarar verme potansiyeli olan süperoksit radikalini etkisizleştirerek hücreleri serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korur (Petersen ve ark. 2004). SOD $O_2^{\cdot-}$ 'i daha az zararlı olan H_2O_2 'e katalize eder ve H_2O_2 CAT, GPx ile ortamdan uzaklaştırılır (Y. Wang ve ark. 2018). Periodontal hastalıkta meydana gelen oksidatif stresin bir sonucu olarak serum, DOS ve tükürükteki SOD düzeyinin azaldığını (Akalin ve ark. 2008; N. Singh ve ark. 2014), arttığını (Wei ve ark. 2010; Aziz ve ark. 2013), veya değişmediğini (Akalin ve ark. 2005; Trivedi ve ark. 2014) gösteren çalışmalar mevcuttur. Deneysel periodontitiste serum SOD seviyelerini inceleyen bir çalışmada, SOD seviyesinin deneysel periodontitis grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür (Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska 2000). Ellis ve arkadaşları ise periodontitisli ve periodontal sağlıklı bireylerdeki CAT ve SOD seviyelerini incelenmişler ve periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla KAT ve SOD seviyesinin azaldığı sonucuna varmışlardır (Ellis ve ark. 1998). 26 periodontitisli ve 16 periodontal olarak bireydeki antioksidan seviyelerini inceleyen Akalin ve arkadaşları çalışmalarında, periodontitisli bireylerdeki SOD seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişler ve bu sonuçların periodontitiste artan ROT'nin antioksidan sistem ile dengelenmeye çalışılması nedeniyle olduğunu savunmuşlardır (Akalin ve ark. 2005). Bununla birlikte literatürde deneysel periodontitiste antioksidan materyallerin etkisini değerlendiren çalışmalarda, antioksidan terapinin periodontitisle serum SOD seviyesinde azalma olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi SOD seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ghallab ve ark. 2016; Teixeira ve ark. 2017; Safaei ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda serum SOD düzeylerinin deneysel periodontitis grubunda periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde olduğu ve 200-400 mg/kg MO uygulanan gruplarda ise serum SOD seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar periodontal hastalıkta oksidatif stresin

arttığını ve antioksidan etkisi olduğu düşünölen MO'nın 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarının antioksidan etkinliğini destekler niteliktedir.

GPx H₂O₂'i H₂O'ya katabolize ederek lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına yol açmasının engelleyen antioksidan bir enzimdir (Takane ve ark. 2002). GPx'in antioksidan dengesinde önemli bir rol oynayabileceğı ve aktivitesinin artmasının diş eti dokusunda oksidatif strese karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Cheeseman ve Slater 1993). Periodontal hastalıkla birlikte GPx seviyesinin arttığını (Borges ve ark. 2007; Yağan ve ark. 2014), değişmediğini (Tsai ve ark. 2005) gösteren çalışmalar olmasına rağmen baskın görüş azaldığı yönündedir (Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska 2000; Aziz ve ark. 2013). Panjamurty ve arkadaşları çalışmalarında, periodontitisli bireylerde sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında GPx'in de içinde yer aldığı enzimatik antioksidan seviyesinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Panjamurthy ve ark. 2005). Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska deneysel periodontitis çalışmalarında sıçanlarda serum GPx ve SOD seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Sobaniec ve Sobaniec-Lotowska 2000). Yiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda GPx seviyesinin azaldığı, kafeik asit uygulanmasıyla GPx seviyesinin arttığı sonucuna varılmıştır (Yiğit ve ark. 2017). Özdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da antioksidatif özelliğı bulunan melatonin uygulanmasıyla kontrol grubuna kıyasla GPx seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (Özdem ve ark. 2017).Yine Safaei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara antioksidan özelliğı bulunan gallik asit uygulanmış ve GPx seviyesinin arttığı görölmüştür (Safaei ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda serum GPx düzeylerinin deneysel periodontitis grubunda periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyelerde olduğu ve 200-400 mg/kg MO uygulanan gruplarda ise serum GPx seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgular inflamatuvar hastalıklarda MO uygulamasının GPx seviyesinde önemli miktarda artış sağladığını ve oksidatif stresi azalttığını gösteren çalışmalarının bulgularını desteklemektedir (Richa Gupta ve ark. 2005; Oparinde ve Atiba 2014; Elizabeth I Omodanisi ve ark. 2017; B. Aju ve ark. 2019).

MO'nın toksik etkilerinin araştırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmada oral gavaj ile MO 5000 mg/kg uygulandığında mortaliteye, 4000

mg/kg uygulandığında akut toksisiteye neden olduğu görülmüş ve 3000 mg/kg uygulandığında ise akut toksisite görülmemiştir. Aynı çalışmada ekstrat oral gavaj yoluyla 0-400-800 ve 1600 mg/kg olarak 21 gün uygulanmış ALT, AST seviyeleri değerlendirilmiştir. 0-400 ve 800 mg/kg dozlarında anlamlı farklılık görülmemiş 1600 mg/kg uygulanan dozda anlamlı artış görülmüştür (Ajibade ve ark. 2013). Bir başka çalışmada 50-100-200-400 mg/kg MO oral gavaj yöntemiyle 8 hafta boyunca uygulanmış ve üre, kreatinin, ALT, AST değerleri analiz edilmiştir. 200 ve 400 mg/kg uygulanan hayvanların değerlerinde anlamlı artış görülmüştür (Oyagbemi ve ark. 2013). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda günde 100-200-400 mg/kg dozlarda MO uygulaması, 4 hafta boyunca oral gavaj yolu ile gerçekleştirildi. Deneysel periodontitisin tedavisinde kullanılabilecek etkin dozun tespit edilmesi amaçlandı ve uygulanan dozlardan 200 mg/kg ve 400 mg/kg'ın deneysel periodontitiste etkili olabileceği ve bu dozların 4 hafta boyunca uygulanmasının toksik olmadığı ve klinik, histolojik ve biyokimyasal değerlendirmede de herhangi bir yan etkisinin olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızın bulguları, literatürdeki MO uygulaması yapılan ve ALT (Oyagbemi ve ark. 2013; Toppo ve ark. 2015), AST (Fakurazi ve ark. 2008; Oluduro ve Aderiye 2009), UREA (Karadi ve ark. 2006; Achuba ve ark. 2016) ve kreatin (Asare ve ark. 2012; Ouédraogo ve ark. 2013) düzeylerini değerlendiren diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Periodontitis gibi osteolitik hastalıklarda hemapoetik denge bozulur, osteoblastik aktivite azalır ve denge kemik rezorpsiyonu lehine değişir (ZVI Schwartz ve ark. 1997). Kemik rezorpsiyonunda rol alan başlıca hücre osteoklastlardır. Osteoklastlar, deneysel periodontal kemik kaybı gibi patolojik kemik rezorpsiyonunda en önemli faktördür (Kitaura ve ark. 2020). Deneysel periodontitis oluşturulan çalışmalarda osteoklast sayısının arttığı, osteoblast sayısının azaldığı ve kemik rezorpsiyonunu engelleyen ajanlarla osteoklast sayısının azaldığı ve osteoblast sayısının arttığı rapor edilmiştir (Bak ve ark. 2010; Gonçaves ve ark. 2014; Torre ve ark. 2020). Kresnadi ve arkadaşları çekim soketine MO uygulamış, MO'nın TGF- β ve osteokalsin ekspresyonunu uyararak osteoblastik aktiviteyi artırdığını göstermiştir (Kresnadi ve ark. 2019). Djais ve arkadaşlarının yaptığı yakın tarihli bir çalışmada çekim soketlerine MO uygulanmış, MO uygulanan grupta RANKL ve osteoprotegenin miktarının anlamlı azalma göstererek osteoklastik aktiviteyi azalttığı sonucuna ulaşmışlardır (Djais ve ark. 2020). Bir başka çalışmada

Dai ve arkadaşları MO'nın ortama salınan kalsiyum miktarını indükleyerek osteoklastik aktiviteyi azalttığını ve kemik rezorpsiyonunu engellediğini belirtmiştir (Dai ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda deneysel periodontitis gruplarında alveolar kemik kaybı gözlemlendi ve osteoklast hücre sayısının kontrol grubuna kıyasla deneysel periodontitis grubunda daha fazla olduğu, osteoblast hücre sayısının ise deneysel periodontitis grubunda kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu tespit edildi. İlaveten, 200-400 mg/kg MO uygulamasının osteoblast ve osteoklast sayısını etkilediği, 200-400 mg/kg MO uygulanan gruplardaki osteoblast sayısının periodontitis grubuna kıyasla daha fazla olduğu, osteoklast sayısının ise daha az olduğu gözlemlendi. 100 mg/kg MO uygulamasının ise osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerinde olumlu bir etki sağlamadığı gözlemlendi. Bu bulgulara göre alveolar kemik rezorpsiyonunu azaltmak için 100 mg/kg MO uygulamasının etkinliğinin yetersiz olduğu, 200-400 mg/kg MO uygulamasının ise fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın sonuçları etkin dozda MO'nın osteoblastik aktiviteyi artırdığını ve osteoklastik aktiviteyi azalttığını rapor eden çalışmalarının bulgularını desteklemektedir (Rostiny ve ark. 2016; Kresnadi ve ark. 2019; Djais ve ark. 2020) (Dai ve ark. 2020)

Periodontal ligatür uygulama yöntemiyle alveolar kemikte rezorpsiyon beklenmektedir. Bu kayıp çeşitli yöntemlerle yapılabildiği gibi histomorfometrik ölçümle iki boyutlu olarak da yapılabilir (Intini ve ark. 2014; H. Toker ve ark. 2019). Histomorfometrik değerler MSS ile AKT arasındaki mesafenin ölçülmesiyle elde edilir (Evans ve ark. 1992). Literatürde çeşitli antiinflamatuvar ve antioksidatif ajanların kullanımıyla alveolar kemik rezorpsiyonunun azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Xu ve ark. 2014; Araújo ve ark. 2017; Golub ve Lee 2020). Wang ve arkadaşları yaptığı çalışmada MO'nın osteoprogerin ve RANKL miktarını değiştirerek kemik rezorpsiyonunu engellediği sonucuna ulaşmıştır (F. Wang ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda alveolar kemik kaybının periodontitis grubunda en fazla olduğu gözlemlendi. 200-400 mg/kg MO verilen gruplardaki alveolar kemik kaybının periodontitis grubundan daha az olduğu, 100 mg/kg MO verilen gruptaki alveolar kemik kaybı miktarının ise periodontitis grubuna benzer olduğu tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda alveolar kemik rezorpsiyonunu azaltmak için 100 mg/kg MO uygulamasının yetersiz olduğu, 200-400 mg/kg MO uygulamasının ise alveolar kemik kaybını azaltabileceği düşünülmektedir.

Literatürde MO'nın deneysel periodontitis üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma bulunmadığı için çalışmamızın bulguları karşılaştırmaları yetersiz kalmaktadır. Alveolar kemik kaybı için yapılan histomorfometrik analizlerde, mikroklesitlerdeki dokulardaki döküntüler nedeniyle alveolar kemik kaybı ölçümünde bazı örnekler değerlendirilememiştir. Histomorfometrik değerlendirme aşamasında örneklem sayısının azalmış olması ve serum enzim düzeylerinin doku enzim seviyesini yansıtamayabileceği, bu nedenle yalnızca serum değil doku enzim seviyelerinin de değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, MO'nın alveolar kemik kaybına etkisinin 3 boyutlu inceleme ile değerlendirileceği yeni çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında; MO'nın daha önce üzerinde çalışılmamış olan periodontal dokular üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda K, P, P+MO100, P+MO200, P+MO400 olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Elde edilen serum örneklerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6, MDA, SOD, GPx parametreleri ELİSA yöntemiyle değerlendirildi. Doku örneklerinden histopatolojik (inflamatuvar skorlama, osteoblast ve osteoklast hücre sayısı) ve histomorfometrik (alveolar kemik kaybı) değerlendirmeler yapıldı. Elde edilen histolojik ve biyokimyasal bulgular incelendiğinde çalışmanın sınırları dahilinde şu sonuçlara varıldı;

1. 200-400 mg/kg dozda sistemik MO uygulamasının serum MDA, SOD ve GPx seviyeleri üzerine etki göstererek, antioksidatif etkisi olduğu,
2. 200-400 mg/kg dozda sistemik MO uygulamasının serum TNF- α , IL-6, IL-1 β seviyeleri üzerine etki göstererek, antiinflamatuvar etkisi olduğu,
3. Sistemik MO uygulaması yapılan gruplarda böbrek ve karaciğer enzimleri olan üre, kreatin, ALT ve AST serum düzeylerinin toksik değerin altında olduğu, böylelikle MO'nın 100-200-400 mg/kg uygulanmasının toksik etkiler göstermediği,
4. 200-400 mg/kg dozda sistemik MO uygulamasının periodontal inflamasyonda olumlu etkisi olduğu,
5. 200-400 mg/kg dozda sistemik MO uygulamasının alveolar kemik rezorpsiyonunu önleyebileceği, aynı zamanda histomorfometrik analiz sonuçlarının bu durumu desteklediği tespit edildi.

Bu çalışma bilgilerimiz dahilinde deneysel periodontitis oluşturulan sıçanlarda MO uygulamasının inflamatuvar, oksidatif stres ve alveolar kemik rezorpsiyonu parametreleri üzerine olan etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Etkin dozun belirlenmesinde 3 farklı dozda MO uygulanması çalışmanın güçlü yanlarındandır. Uygun dozda sistemik MO uygulamasının periodontal inflamasyonu ve alveolar kemik yıkımını azaltabileceği hipotezi 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozları için biyokimyasal, histopatolojik ve histomorfometrik olarak desteklenmiştir. Çalışmamızın bulguları doğrultusunda; MO'nın periodontitiste inflamasyon ve oksidatif stresin elimine edilmesinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman Mohamed, A., M.M.Metwally, M., Khalil, S. R., Salem, G. A., & Ali, H. A. (2019). Moringa oleifera extract attenuates the CoCl₂ induced hypoxia of rat's brain: Expression pattern of HIF-1 α , NF-kB, MAO and EPO. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1688-1697. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.019
- Abe, R., & Ohtani, K. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, the Philippines. *J Ethnopharmacol*, 145(2), 554-565. doi:10.1016/j.jep.2012.11.029
- Abou-Zeid, S. M., Ahmed, A. I., Awad, A., Mohammed, W. A., Metwally, M. M. M., Almeer, R., . . . Khalil, S. R. (2021). Moringa oleifera ethanolic extract attenuates tilmicosin-induced renal damage in male rats via suppression of oxidative stress, inflammatory injury, and intermediate filament proteins mRNA expression. *Biomed Pharmacother*, 133, 110997. doi:10.1016/j.biopha.2020.110997
- Achuba, F., Ubogu, L., & Ekute, B. (2016). Moringa oleifera attenuates crude oil contaminated diet induced biochemical effects in wistar albino rats. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, 70-77.
- Ajibade, T. O., Arowolo, R., & Olayemi, F. O. (2013). Phytochemical screening and toxicity studies on the methanol extract of the seeds of moringa oleifera. *J Complement Integr Med*, 10. doi:10.1515/jcim-2012-0015
- Aju, B., Rajalakshmi, R., & Mini, S. (2019). Protective role of Moringa oleifera leaf extract on cardiac antioxidant status and lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats. *Heliyon*, 5(12), e02935.
- Aju, B. Y., Rajalakshmi, R., & Mini, S. (2019). Protective role of Moringa oleifera leaf extract on cardiac antioxidant status and lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rats. *Heliyon*, 5(12), e02935. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02935
- Akalin, F. A., Baltacıoğlu, E., Alver, A., & Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34(7), 558-565. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01091.x
- Akalin, F. A., İşiksal, E., Baltacıoğlu, E., Renda, N., & Karabulut, E. (2008). Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, 53(1), 44-52. doi:10.1016/j.archoralbio.2007.07.009
- Akalin, F. A., Toklu, E., & Renda, N. (2005). Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Periodontol*, 32(3), 238-243. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00669.x
- Akram, Z., Abduljabbar, T., Abu Hassan, M. I., & Javed, F. (2016). Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016, 4801418.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S171-s189. doi:10.1111/jcpe.12947
- Aldieri, E., Atragene, D., Bergandi, L., Riganti, C., Costamagna, C., Bosia, A., & Ghigo, D. (2003). Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF-kB activation. *FEBS letters*, 552(2-3), 141-144.
- Alkadi, H. (2020). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*, 20(1), 16-26. doi:10.2174/1871526518666180628124323
- Álvarez, R., Vaz, B., Gronemeyer, H., & de Lera Á, R. (2014). Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chem Rev*, 114(1), 1-125. doi:10.1021/cr400126u

- Amano, A. (2010). Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity. *Periodontol 2000*, 54(1), 9-14. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00376.x
- Ames, B. N., Shigenaga, M. K., & Hagen, T. M. (1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(17), 7915-7922. doi:10.1073/pnas.90.17.7915
- Andersen, U. L., Sabuncu, M., Filip, R., & Leuchs, G. (2006). Experimental demonstration of coherent state estimation with minimal disturbance. *Phys Rev Lett*, 96(2), 020409. doi:10.1103/PhysRevLett.96.020409
- Apatzidou, D. A., & Kinane, D. F. (2010). Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dental Clinics*, 54(1), 1-12.
- Ara, T., Kurata, K., Hirai, K., Uchihashi, T., Uematsu, T., Imamura, Y., . . . Wang, P. L. (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontal Res*, 44(1), 21-27. doi:10.1111/j.1600-0765.2007.01041.x
- Araújo, A. A., Pereira, A., Medeiros, C., Brito, G. A. C., Leitão, R. F. C., Araújo, L. S., . . . Araújo Júnior, R. F. (2017). Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One*, 12(8), e0183506. doi:10.1371/journal.pone.0183506
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1), 1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1
- Armitage, G. C. (2002). Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma. *Periodontol 2000*, 30, 9-23. doi:10.1034/j.1600-0757.2002.03002.x
- Asare, G. A., Gyan, B., Bugyei, K., Adjei, S., Mahama, R., Addo, P., . . . Nyarko, A. (2012). Toxicity potentials of the nutraceutical *Moringa oleifera* at supra-supplementation levels. *J Ethnopharmacol*, 139(1), 265-272.
- Asman, B., Wijkander, P., & Hjerpe, A. (1994). Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol*, 21(1), 45-47. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00275.x
- Atkins, E. (1960). Pathogenesis of fever. *Physiol Rev*, 40, 580-646. doi:10.1152/physrev.1960.40.3.580
- Aziz, A. S., Kalekar, M. G., Suryakar, A. N., Benjamin, T., Prakashan, M. J., Ahmed, B. M., & Sayyad, M. (2013). Assessment of some biochemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. *Indian J Clin Biochem*, 28(4), 374-380. doi:10.1007/s12291-012-0283-y
- Bahramikia, S., Ardestani, A., & Yazdanparast, R. (2009). Protective effects of four Iranian medicinal plants against free radical-mediated protein oxidation. *Food Chemistry*, 115(1), 37-42.
- Bain, J. L., Lester, S. R., Henry, W. D., Naftel, J. P., & Johnson, R. B. (2009). Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol*, 54(2), 162-171. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.09.016
- Bak, E. J., Park, H. G., Kim, M., Kim, S. W., Kim, S., Choi, S. H., . . . Yoo, Y. J. (2010). The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: A pilot study. *J Periodontol*, 81(3), 412-419.
- Bakre, A. G., Aderibigbe, A. O., & Ademowo, O. G. (2013). Studies on neuropharmacological profile of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves in mice. *J Ethnopharmacol*, 149(3), 783-789. doi:10.1016/j.jep.2013.08.006
- Baldwin, A. S., Jr. (1996). The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 14, 649-683. doi:10.1146/annurev.immunol.14.1.649
- Bali, E. B., Akca, G., Erdönmez, D., Erken Türkmen, K., & Sağlam, N. (2018). Gıda fitokimyasallarının periodontal patojenlere karşı in vitro antimikrobiyal potansiyellerinin değerlendirilmesi.
- Baltacıoğlu, E., Yuva, P., Aydın, G., Alver, A., Kahraman, C., Karabulut, E., & Akalın, F. A. (2014). Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. *Oxidative stress*

- index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol*, 85(10), 1432-1441. doi:10.1902/jop.2014.130654
- Barasch, A., Gordon, S., Geist, R. Y., & Geist, J. R. (2003). Necrotizing stomatitis: report of 3 *Pseudomonas aeruginosa*-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96(2), 136-140. doi:10.1016/s1079-2104(03)00265-8
- Battino, M., Bullon, P., Wilson, M., & Newman, H. (1999). Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10(4), 458-476. doi:10.1177/10454411990100040301
- Bax, B. E., Alam, A. S., Banerji, B., Bax, C. M., Bevis, P. J., Stevens, C. R., . . . Zaidi, M. (1992). Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun*, 183(3), 1153-1158. doi:10.1016/s0006-291x(05)80311-0
- Benov, L. (2001). How superoxide radical damages the cell. *Protoplasma*, 217(1-3), 33-36. doi:10.1007/bf01289410
- Berezow, A. B., & Darveau, R. P. (2011). Microbial shift and periodontitis. *Periodontol 2000*, 55(1), 36-47. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x
- Bezerra, M. M., de Lima, V., Alencar, V. B., Vieira, I. B., Brito, G. A., Ribeiro, R. A., & Rocha, F. A. (2000). Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 71(6), 1009-1014. doi:10.1902/jop.2000.71.6.1009
- Bhattacharya, A., Tiwari, P., Sahu, P. K., & Kumar, S. (2018). A Review of the Phytochemical and Pharmacological Characteristics of *Moringa oleifera*. *J Pharm Bioallied Sci*, 10(4), 181-191. doi:10.4103/jpbs.jpbs_126_18
- Black, G. (1886). Diseases of the peridental membrane having their beginning at the margin of the gum. *American system of dentistry*, 1, 953-979.
- Borden, E. C., & Chin, P. (1994). Interleukin-6: a cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. *J Lab Clin Med*, 123(6), 824-829.
- Borel, P., Preveraud, D., & Desmarchelier, C. (2013). Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutrition reviews*, 71(6), 319-331.
- Borges, I., Jr., Moreira, E. A., Filho, D. W., de Oliveira, T. B., da Silva, M. B., & Fröde, T. S. (2007). Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm*, 2007, 45794. doi:10.1155/2007/45794
- Box, H. C., Freund, H. G., Budzinski, E. E., Wallace, J. C., & Maccubbin, A. E. (1995). Free radical-induced double base lesions. *Radiat Res*, 141(1), 91-94.
- Brecx, M. C., Gautschi, M., Gehr, P., & Lang, N. P. (1987). Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontal Res*, 22(6), 468-472. doi:10.1111/j.1600-0765.1987.tb02057.x
- Brock, G. R., Butterworth, C. J., Matthews, J. B., & Chapple, I. L. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, 31(7), 515-521. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x
- Brown, G. C., & Borutaite, V. (2007). Nitric oxide and mitochondrial respiration in the heart. *Cardiovascular research*, 75(2), 283-290.
- Brown, K. M., Pickard, K., Nicol, F., Beckett, G. J., Duthie, G. G., & Arthur, J. R. (2000). Effects of organic and inorganic selenium supplementation on selenoenzyme activity in blood lymphocytes, granulocytes, platelets and erythrocytes. *Clin Sci (Lond)*, 98(5), 593-599.
- Calka, J., Wolf, G., & Brosz, M. (1994). Ultrastructural demonstration of NADPH-diaphorase histochemical activity in the supraoptic nucleus of normal and dehydrated rats. *Brain Res Bull*, 34(3), 301-308. doi:10.1016/0361-9230(94)90067-1
- Canakci, C., Cicek, Y., & Canakci, V. (2005). Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Moscow)*, 70(6), 619-628.
- Cannon, J. G., Tompkins, R. G., Gelfand, J. A., Michie, H. R., Stanford, G. G., Van Der Meer, J. W., . . . Chernow, B. (1990). Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *Journal of Infectious Diseases*, 161(1), 79-84.

- Carlioz, A., & Touati, D. (1986). Isolation of superoxide dismutase mutants in *Escherichia coli*: is superoxide dismutase necessary for aerobic life? *The EMBO journal*, 5(3), 623-630.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S1-s8. doi:10.1111/jcpe.12935
- Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 64(1), 57-80. doi:10.1111/prd.12002
- Ceriello, A. (2000). Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism*, 49(2), 27-29.
- Cetinkaya, B., Guzeldemir, E., Ogus, E., & Bulut, S. (2013). Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 84(1), 84-93. doi:10.1902/jop.2012.110467
- Chapple, I. L. (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology*, 49(5), M247.
- Chapple, I. L. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*, 24(5), 287-296. doi:10.1111/j.1600-051x.1997.tb00760.x
- Chapple, I. L., & Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, 43, 160-232. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S74-s84. doi:10.1002/jper.17-0719
- Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49(3), 481-493. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625
- Chen, C. C., Chang, K. L., Huang, J. F., Huang, J. S., & Tsai, C. C. (1997). Correlation of interleukin-1 beta, interleukin-6, and periodontitis. *Kaohsiung J Med Sci*, 13(10), 609-617.
- Chen, J., Chen, Z., Zheng, Y., Zhou, S., Wang, J., Chen, N., . . . Huang, M. (2011). Substituted zinc phthalocyanine as an antimicrobial photosensitizer for periodontitis treatment. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 15(04), 293-299.
- Chen, Q., Fisher, D. T., Clancy, K. A., Gauguier, J.-M. M., Wang, W.-C., Unger, E., . . . Evans, S. S. (2006). Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nature immunology*, 7(12), 1299-1308.
- Chen, Q., Wang, W.-C., Bruce, R., Li, H., Schleider, D. M., Mulbury, M. J., . . . Evans, S. S. (2004). Central role of IL-6 receptor signal-transducing chain gp130 in activation of L-selectin adhesion by fever-range thermal stress. *Immunity*, 20(1), 59-70.
- Ching, L. S., & Mohamed, S. (2001). Alpha-tocopherol content in 62 edible tropical plants. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 49(6), 3101-3105.
- Chomarat, P., Banchereau, J., Davoust, J., & Palucka, A. K. (2000). IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nature immunology*, 1(6), 510-514.
- Chung, Y., Chang, S. H., Martinez, G. J., Yang, X. O., Nurieva, R., Kang, H. S., . . . Dong, C. (2009). Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 30(4), 576-587. doi:10.1016/j.immuni.2009.02.007
- Cobb, C. M., Ferguson, B. L., Keselyak, N. T., Holt, L. A., MacNeill, S. R., & Rapley, J. W. (2003). A TEM/SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodontal Res*, 38(2), 147-155. doi:10.1034/j.1600-0765.2003.02011.x

- Cochran, D. L. (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*, 79(8 Suppl), 1569-1576. doi:10.1902/jop.2008.080233
- Colombo, A. P. V., Boches, S. K., Cotton, S. L., Goodson, J. M., Kent, R., Haffajee, A. D., . . . Dewhirst, F. (2009). Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol*, 80(9), 1421-1432.
- Coppin, J. P., Xu, Y., Chen, H., Pan, M.-H., Ho, C.-T., Juliani, R., . . . Wu, Q. (2013). Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1892-1899.
- Cox, S. W., Eley, B. M., Kiili, M., Asikainen, A., Tervahartiala, T., & Sorsa, T. (2006). Collagen degradation by interleukin-1 β -stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis*, 12(1), 34-40. doi:10.1111/j.1601-0825.2005.01153.x
- Dai, J., Tao, L., Shi, C., Yang, S., Li, D., Sheng, J., & Tian, Y. (2020). Fermentation Improves Calcium Bioavailability in *Moringa oleifera* leaves and Prevents Bone Loss in Calcium-deficient Rats. *Food Sci Nutr*, 8(7), 3692-3703. doi:10.1002/fsn3.1653
- De Benedetti, F., Rucci, N., Del Fattore, A., Peruzzi, B., Paro, R., Longo, M., . . . Teti, A. (2006). Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*, 54(11), 3551-3563. doi:10.1002/art.22175
- de Molon, R. S., Park, C. H., Jin, Q., Sugai, J., & Cirelli, J. A. (2018). Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech*, 81(12), 1412-1421. doi:10.1002/jemt.23101
- de Vasconcelos Gurgel, B. C., Duarte, P. M., Nociti Jr, F. H., Sallum, E. A., Casati, M. Z., Sallum, A. W., & de Toledo, S. (2004). Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 75(12), 1613-1618.
- Dean, R. T., Fu, S., Stocker, R., & Davies, M. J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*, 324 (Pt 1)(Pt 1), 1-18. doi:10.1042/bj3240001
- Devasagayam, T. P., Boloor, K. K., & Ramasarma, T. (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian J Biochem Biophys*, 40(5), 300-308.
- Di Paola, D., Price, G. B., & Zannis-Hadjopoulos, M. (2006). Differentially active origins of DNA replication in tumor versus normal cells. *Cancer Res*, 66(10), 5094-5103. doi:10.1158/0008-5472.can-05-3951
- Di Paola, R., Mazzon, E., Rotondo, F., Dattola, F., Britti, D., De Majo, M., . . . Cuzzocrea, S. (2005). Reduced development of experimental periodontitis by treatment with M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Eur J Pharmacol*, 516(2), 151-157. doi:10.1016/j.ejphar.2005.04.039
- Di Paola, R., Mazzon, E., Zito, D., Maiere, D., Britti, D., Genovese, T., & Cuzzocrea, S. (2005). Effects of Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a rodent model periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32(10), 1062-1068. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00818.x
- Dillard, C. J., & German, J. B. (2000). Phytochemicals: nutraceuticals and human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(12), 1744-1756.
- Dinarello, C. A. (1989). The endogenous pyrogens in host-defense interactions. *Hosp Pract (Off Ed)*, 24(11), 111-115, 118, 121 passim. doi:10.1080/21548331.1989.11703813
- Dinarello, C. A. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *Faseb j*, 8(15), 1314-1325.
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503

- Dinkova-Kostova, A. T., & Kostov, R. V. (2012). Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends Mol Med*, 18(6), 337-347. doi:10.1016/j.molmed.2012.04.003
- Dizdaroglu, M., & Jaruga, P. (2012). Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res*, 46(4), 382-419. doi:10.3109/10715762.2011.653969
- Djais, A. I., Oktawati, S., Thahir, H., Hatta, M., Sukmana, B. I., Dewi, N., . . . Dewang, D. (2020). Effect of the combination of demineralization freeze dried dentin matrix (DFDDM) and *Moringa oleifera* Lam on nuclear factor kapa B as a marker of bone. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(4), 515-522.
- Dukan, S., & Nyström, T. (1999). Oxidative stress defense and deterioration of growth-arrested *Escherichia coli* cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(37), 26027-26032.
- Duvall, E., Wyllie, A. H., & Morris, R. G. (1985). Macrophage recognition of cells undergoing programmed cell death (apoptosis). *Immunology*, 56(2), 351-358.
- Ebersole, J. L., Kirakodu, S., Novak, M. J., Stromberg, A. J., Shen, S., Orraca, L., . . . Gonzalez, O. A. (2014). Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 41(9), 853-861. doi:10.1111/jcpe.12286
- Ekambaram, P., Lambiv, W., Cazzolli, R., Ashton, A. W., & Honn, K. V. (2011). The thromboxane synthase and receptor signaling pathway in cancer: an emerging paradigm in cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 30(3), 397-408.
- El-Seedi, H. R., El-Said, A. M., Khalifa, S. A., Göransson, U., Bohlin, L., Borg-Karlson, A. K., & Verpoorte, R. (2012). Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *J Agric Food Chem*, 60(44), 10877-10895. doi:10.1021/jf301807g
- El-Shinnawi, U., & Soory, M. (2015). Actions of Adjunctive Nutritional Antioxidants in Periodontitis and Prevalent Systemic Inflammatory Diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 15(4), 261-276. doi:10.2174/1871530315666150429125041
- Elgamily, H., Moussa, A., Elboraey, A., El-Sayed, H., Al-Moghazy, M., & Abdalla, A. (2016). Microbiological assessment of *Moringa oleifera* extracts and its incorporation in novel dental remedies against some oral pathogens. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 4(4), 585.
- Ellis, S. D., Tucci, M. A., Serio, F. G., & Johnson, R. B. (1998). Factors for progression of periodontal diseases. *J Oral Pathol Med*, 27(3), 101-105. doi:10.1111/j.1600-0714.1998.tb01923.x
- Emerit, J., & Michelson, A. (1982). Free radicals in medicine and biology. *La semaine des hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*, 58(45), 2670-2675.
- Erol, B., Sari, U., Amasyali, A. S., Ozkanli, S., Sogut, S., Hanci, V., . . . Caskurlu, T. (2017). Comparison of combined antioxidants and thymoquinone in the prevention of testis ischemia - reperfusion injury. *Andrology*, 5(1), 119-124. doi:10.1111/andr.12268
- Esterbauer, H., & Cheeseman, K. H. (1990). [42] Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*, 186, 407-421.
- Esterbauer, H., Schaur, R. J., & Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*, 11(1), 81-128. doi:10.1016/0891-5849(91)90192-6
- Esterbauer, H., Schaur, R. J., & Zollner, H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical Biology and medicine*, 11(1), 81-128.
- Evans, R. T., Klausen, B., Sojar, H. T., Bedi, G. S., Sfintescu, C., Ramamurthy, N. S., . . . Genco, R. J. (1992). Immunization with *Porphyromonas* (Bacteroides) gingivalis fimbriae protects against periodontal destruction. *Infect Immun*, 60(7), 2926-2935. doi:10.1128/iai.60.7.2926-2935.1992

- Fakurazi, S., Hairuszah, I., & Nanthini, U. (2008). Moringa oleifera Lam prevents acetaminophen induced liver injury through restoration of glutathione level. *Food and chemical toxicology*, 46(8), 2611-2615.
- Feng, R., Lu, Y., Bowman, L. L., Qian, Y., Castranova, V., & Ding, M. (2005). Inhibition of activator protein-1, NF-kappaB, and MAPKs and induction of phase 2 detoxifying enzyme activity by chlorogenic acid. *J Biol Chem*, 280(30), 27888-27895. doi:10.1074/jbc.M503347200
- Ferreira, P. M. P., Farias, D. F., Oliveira, J. T. d. A., & Carvalho, A. d. F. U. (2008). Moringa oleifera: bioactive compounds and nutritional potential. *Revista de Nutrição*, 21, 431-437.
- Firatli, E., Unal, T., Onan, U., & Sandalli, P. (1994). Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 21(10), 680-683. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00786.x
- Flohé, L., Loschen, G., Günzler, W. A., & Eichele, E. (1972). Glutathione peroxidase, V. The kinetic mechanism. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 353(6), 987-999. doi:10.1515/bchm2.1972.353.1.987
- Formica, J. V., & Regelson, W. (1995). Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 33(12), 1061-1080. doi:10.1016/0278-6915(95)00077-1
- Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*, 64(1), 97-112.
- Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 64, 97-112. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.000525
- Fridovich, I. (1997). Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem*, 272(30), 18515-18517. doi:10.1074/jbc.272.30.18515
- Fu, S. L., & Dean, R. T. (1997). Structural characterization of the products of hydroxyl-radical damage to leucine and their detection on proteins. *Biochem J*, 324 (Pt 1)(Pt 1), 41-48. doi:10.1042/bj3240041
- Ganguly, S. (2013). INDIAN AYURVEDIC AND TRADITIONAL MEDICINAL IMPLICATIONS OF INDIGENOUSLY AVAILABLE PLANTS, HERBS AND FRUITS: A REVIEW. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 4(4).
- Gao, L., Zackert, W. E., Hasford, J. J., Danekis, M. E., Milne, G. L., Remmert, C., . . . Dey, S. K. (2003). Formation of prostaglandins E2 and D2 via the isoprostane pathway: a mechanism for the generation of bioactive prostaglandins independent of cyclooxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, 278(31), 28479-28489.
- Garant, P. R., & Cho, M. I. (1979). Histopathogenesis of spontaneous periodontal disease in conventional rats. II. Ultrastructural features of the inflamed subepithelial connective tissue. *J Periodontal Res*, 14(4), 310-322. doi:10.1111/j.1600-0765.1979.tb00795.x
- Garlet, G. P. (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*, 89(12), 1349-1363. doi:10.1177/0022034510376402
- Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Campanelli, A. P., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q., & Silva, J. S. (2007). The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. *Clin Exp Immunol*, 147(1), 128-138. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03260.x
- Garlet, G. P., Martins, W., Jr., Fonseca, B. A., Ferreira, B. R., & Silva, J. S. (2004). Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 31(8), 671-679. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00545.x
- Garrett, I. R., Boyce, B. F., Oreffo, R. O., Bonewald, L., Poser, J., & Mundy, G. R. (1990). Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest*, 85(3), 632-639. doi:10.1172/jci114485

- Genco, R. J. (1992). Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol*, 63, 338-355.
- Ghallab, N. A., Hamdy, E., & Shaker, O. G. (2016). Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in gingival crevicular fluid of aggressive and chronic periodontitis patients. *Aust Dent J*, 61(1), 53-61. doi:10.1111/adj.12294
- Girotti, A. W. (1985). Mechanisms of lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med*, 1(2), 87-95. doi:10.1016/0748-5514(85)90011-x
- Goes, P., Lima, N. A., Rodrigues, J. A. G., Benevides, N. M. B., Brito, G. A. C., & Lima, V. (2016). Anti-inflammatory and anti-resorptive effects of atorvastatin on alveolar bone loss in Wistar rats. *Brazilian dental journal*, 27, 267-272.
- Golub, L. M., & Lee, H. M. (2020). Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000*, 82(1), 186-204. doi:10.1111/prd.12315
- Gonçalves, D. C., Evangelista, R. C., da Silva, R. R., Santos, M. J., Silva Jr, F. S., Aragão, K. S., . . . Oriá, R. B. (2014). Infliximab attenuates inflammatory osteolysis in a model of periodontitis in Wistar rats. *Experimental biology and medicine*, 239(4), 442-453.
- Gottlieb, B. (1928). The formation of the pocket: Diffuse atrophy of alveolar bone. *The Journal of the American Dental Association (1922)*, 15(3), 462-476.
- Grauballe, M. C., Bentzen, B. H., Björnsson, M., Moe, D., Jonassen, T. E., Bendtzen, K., . . . Holmstrup, P. (2005). The effect of spironolactone on experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res*, 40(3), 212-217. doi:10.1111/j.1600-0765.2005.00792.x
- Graves, D. T., & Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 74(3), 391-401. doi:10.1902/jop.2003.74.3.391
- Graves, D. T., Fine, D., Teng, Y. T., Van Dyke, T. E., & Hajishengallis, G. (2008). The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 35(2), 89-105. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01172.x
- Gupta, R., Kannan, G. M., Sharma, M., & Flora, S. J. (2005). Therapeutic effects of *Moringa oleifera* on arsenic-induced toxicity in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 20(3), 456-464.
- Gupta, R., Mathur, M., Bajaj, V. K., Katariya, P., Yadav, S., Kamal, R., & Gupta, R. S. (2012). Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *Journal of diabetes*, 4(2), 164-171.
- Gutteridge, J. M. (1981). Thiobarbituric acid-reactivity following iron-dependent free-radical damage to amino acids and carbohydrates. *FEBS letters*, 128(2), 343-346.
- Gutteridge, J. M., & Swain, J. (1993). Lipoprotein oxidation: the 'fruit and vegetable gradient' and heart disease. *Br J Biomed Sci*, 50(3), 284-288.
- Gül, M., Ayan, M., Seydanoğlu, A., Cander, B., Girişgin, S., Erayman, I., & Erdem, S. (2011). The effect of N-acetyl cysteine on serum glutathione, TNF-alpha and tissue malondialdehyde levels in the treatment of sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 17(4), 293-297.
- Halliwell, B. (1992). Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*, 59(5), 1609-1623. doi:10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x
- Halliwell, B. (2000). Oral inflammation and reactive species: a missed opportunity? *Oral Dis*, 6(3), 136-137. doi:10.1111/j.1601-0825.2000.tb00324.x
- Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 141(2), 312-322. doi:10.1104/pp.106.077073
- Halliwell, B., & Cross, C. E. (1991). Reactive oxygen species, antioxidants, and acquired immunodeficiency syndrome. Sense or speculation? *Arch Intern Med*, 151(1), 29-31.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 280(1), 1-8. doi:10.1016/0003-9861(90)90510-6
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., & Cross, C. E. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*, 119(6), 598-620.

- Hanada, T., & Yoshimura, A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*, 13(4-5), 413-421. doi:10.1016/s1359-6101(02)00026-6
- Harijith, A., Ebenezer, D. L., & Natarajan, V. (2014). Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation. *Front Physiol*, 5, 352. doi:10.3389/fphys.2014.00352
- Harnly, J. M., Doherty, R. F., Beecher, G. R., Holden, J. M., Haytowitz, D. B., Bhagwat, S., & Gebhardt, S. (2006). Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. *J Agric Food Chem*, 54(26), 9966-9977. doi:10.1021/jf061478a
- Harrison, D., Griendling, K. K., Landmesser, U., Hornig, B., & Drexler, H. (2003). Role of oxidative stress in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*, 91(3), 7-11.
- Hassell, T. M. (1993). Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol 2000*, 3, 9-38. doi:10.1111/j.1600-0757.1993.tb00230.x
- Hawkins, C. L. (2020). Hypochlorous acid-mediated modification of proteins and its consequences. *Essays Biochem*, 64(1), 75-86. doi:10.1042/ebc20190045
- Held, A.-J. (1989). The 19th century *Periodontology* (pp. 22-37): Springer.
- Henson, P. M. (1971). The immunologic release of constituents from neutrophil leukocytes: I. The role of antibody and complement on nonphagocytosable surfaces or phagocytosable particles. *The journal of immunology*, 107(6), 1535-1546.
- Herrera, D., Alonso, B., de Arriba, L., Santa Cruz, I., Serrano, C., & Sanz, M. (2014). Acute periodontal lesions. *Periodontol 2000*, 65(1), 149-177. doi:10.1111/prd.12022
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S28-s45. doi:10.1002/jper.17-0163
- Horton, J. E., Raisz, L. G., Simmons, H. A., Oppenheim, J. J., & Mergenhagen, S. E. (1972). Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*, 177(4051), 793-795.
- Hosadurga, R. R., Rao, S. N., Jose, J., Rompicharla, N. C., Shakil, M., & Shashidhara, R. (2014). Evaluation of the efficacy of 2% curcumin gel in the treatment of experimental periodontitis. *Pharmacognosy Res*, 6(4), 326-333. doi:10.4103/0974-8490.138287
- Hurst, S. M., Wilkinson, T. S., McLoughlin, R. M., Jones, S., Horiuchi, S., Yamamoto, N., . . . Jones, S. A. (2001). Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*, 14(6), 705-714.
- Huyut, Z., Şekeroğlu, M. R., Balahoroğlu, R., & Huyut, M. T. (2018). Characteristics of resveratrol and serotonin on antioxidant capacity and susceptibility to oxidation of red blood cells in stored human blood in a time-dependent manner. *J Int Med Res*, 46(1), 272-283. doi:10.1177/0300060517725450
- Imlay, J. A. (2003). Pathways of oxidative damage. *Annual Reviews in Microbiology*, 57(1), 395-418.
- Intini, G., Katsuragi, Y., Kirkwood, K. L., & Yang, S. (2014). Alveolar bone loss: mechanisms, potential therapeutic targets, and interventions. *Adv Dent Res*, 26(1), 38-46. doi:10.1177/0022034514529305
- Iqbal, S., & Bhangar, M. (2006). Effect of season and production location on antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaves grown in Pakistan. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(6-7), 544-551.
- Jacoby, B. H., & Davis, W. L. (1991). The electron microscopic immunolocalization of a copper-zinc superoxide dismutase in association with collagen fibers of periodontal soft tissues. *J Periodontol*, 62(7), 413-420. doi:10.1902/jop.1991.62.7.413
- Jacques, C., Gosset, M., Berenbaum, F., & Gabay, C. (2006). The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*, 74, 371-403. doi:10.1016/s0083-6729(06)74016-x
- Jaja-Chimedza, A., Graf, B. L., Simmler, C., Kim, Y., Kuhn, P., Pauli, G. F., & Raskin, I. (2017). Biochemical characterization and anti-inflammatory properties of an

- isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract. *PLoS One*, 12(8), e0182658. doi:10.1371/journal.pone.0182658
- Jaspers, I., Zhang, W., Brighton, L. E., Carson, J. L., Styblo, M., & Beck, M. A. (2007). Selenium deficiency alters epithelial cell morphology and responses to influenza. *Free Radic Biol Med*, 42(12), 1826-1837. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.017
- Jenkinson, A. M., Collins, A. R., Duthie, S. J., Wahle, K. W., & Duthie, G. G. (1999). The effect of increased intakes of polyunsaturated fatty acids and vitamin E on DNA damage in human lymphocytes. *Faseb j*, 13(15), 2138-2142. doi:10.1096/fasebj.13.15.2138
- Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(S3), S26-S38.
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., . . . Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S219-s229. doi:10.1111/jcpe.12951
- Johns, T., Mahunnah, R., Sanaya, P., Chapman, L., & Ticktin, T. (1999). Saponins and phenolic content in plant dietary additives of a traditional subsistence community, the Batemi of Ngorongoro District, Tanzania. *J Ethnopharmacol*, 66(1), 1-10.
- Johnson, L. L., Dyer, R., & Hupe, D. J. (1998). Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol*, 2(4), 466-471. doi:10.1016/s1367-5931(98)80122-1
- Jones, S. A. (2005). Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *The journal of immunology*, 175(6), 3463-3468.
- Joshi, P., & Mehta, D. (2010). Effect of dehydration on the nutritive value of drumstick leaves. *Journal of metabolomics and systems biology*, 1(1), 5-9.
- Kancheva, V. D., & Kasaikina, O. T. (2013). Bio-antioxidants - a chemical base of their antioxidant activity and beneficial effect on human health. *Curr Med Chem*, 20(37), 4784-4805. doi:10.2174/09298673113209990161
- Kaplanski, G., Marin, V., Montero-Julian, F., Mantovani, A., & Farnarier, C. (2003). IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends in immunology*, 24(1), 25-29.
- Karadi, R. V., Gadge, N. B., Alagawadi, K., & Savadi, R. V. (2006). Effect of *Moringa oleifera* Lam. root-wood on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol*, 105(1-2), 306-311.
- Karatas, O., Balci Yuce, H., Taskan, M. M., Gevrek, F., Alkan, C., Isiker Kara, G., & Temiz, C. (2020). Cinnamic acid decreases periodontal inflammation and alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontal Res*, 55(5), 676-685. doi:10.1111/jre.12754
- Karim, S., Pratibha, P. K., Kamath, S., Bhat, G. S., Kamath, U., Dutta, B., . . . Guddattu, V. (2012). Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva. *Dent Res J (Isfahan)*, 9(3), 266-272.
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*, 93(7 Suppl), 20s-28s. doi:10.1177/0022034514537828
- Kato, Y., Uchida, K., & Kawakishi, S. (1994). Aggregation of collagen exposed to UVA in the presence of riboflavin: a plausible role of tyrosine modification. *Photochem Photobiol*, 59(3), 343-349. doi:10.1111/j.1751-1097.1994.tb05045.x
- Katsuragi, H., Ohtake, M., Kurasawa, I., & Saito, K. (2003). Intracellular production and extracellular release of oxygen radicals by PMNs and oxidative stress on PMNs during phagocytosis of periodontopathic bacteria. *Odontology*, 91(1), 13-18. doi:10.1007/s10266-003-0022-1

- Kebschull, M., Demmer, R. T., Grün, B., Guarnieri, P., Pavlidis, P., & Papapanou, P. N. (2014). Gingival tissue transcriptomes identify distinct periodontitis phenotypes. *J Dent Res*, 93(5), 459-468. doi:10.1177/0022034514527288
- Kehrer, J. P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol*, 23(1), 21-48. doi:10.3109/10408449309104073
- Key Jr, L., Wolf, W., Gundberg, C., & Ries, W. (1994). Superoxide and bone resorption. *Bone*, 15(4), 431-436.
- Khalili, J., & Biloklytska, H. F. (2008). Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis*, 14(8), 754-760. doi:10.1111/j.1601-0825.2008.01464.x
- Kidmose, U., Yang, R.-Y., Thilsted, S., Christensen, L. P., & Brandt, K. (2006). Content of carotenoids in commonly consumed Asian vegetables and stability and extractability during frying. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19(6-7), 562-571.
- Kinane, D., & Chestnutt, I. (2000). Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(3), 356-365.
- Kinane, D. F., Peterson, M., & Stathopoulou, P. G. (2006). Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 40(1), 107-119.
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17038. doi:10.1038/nrdp.2017.38
- Kırzioğlu, F. Y., Bulut, M. T., Doğan, B., Fentoğlu, Ö., Özmen, Ö., Çarsancaklı, S. A., . . . Orhan, H. (2017). Anti-inflammatory effect of rosuvastatin decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Journal of oral science*, 59(2), 247-255.
- Kırzioğlu, F. Y., Tözüm Bulut, M., Doğan, B., Fentoğlu, Ö., Özmen, Ö., Çarsancaklı, S. A., . . . Orhan, H. (2017). Anti-inflammatory effect of rosuvastatin decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Oral Sci*, 59(2), 247-255. doi:10.2334/josnugd.16-0398
- Kitaura, H., Marahleh, A., Ohori, F., Noguchi, T., Shen, W. R., Qi, J., . . . Mizoguchi, I. (2020). Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *Int J Mol Sci*, 21(14). doi:10.3390/ijms21145169
- Kiziltunc, A., Coğalgil, S., & Cerrahoğlu, L. (1998). Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 27(6), 441-445. doi:10.1080/030097498442271
- Knowles, R. G., & Moncada, S. (1994). Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*, 298 (Pt 2)(Pt 2), 249-258. doi:10.1042/bj2980249
- Kobayashi, Y. (2010). The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. *Journal of leukocyte biology*, 88(6), 1157-1162.
- Kopáni, M., Celec, P., Danišovič, L., Michalka, P., & Biró, C. (2006). Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica chimica acta*, 364(1-2), 61-66.
- Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., . . . Duff, G. W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 24(1), 72-77. doi:10.1111/j.1600-051x.1997.tb01187.x
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, 14, 33-53. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x
- Kose, O., Arabaci, T., Kara, A., Yemenoglu, H., Kermen, E., Kizildag, A., . . . Ozkanlar, S. (2016). Effects of Melatonin on Oxidative Stress Index and Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats With Periodontitis. *J Periodontol*, 87(5), e82-90. doi:10.1902/jop.2016.150541
- Köse, O., Kurt Bayrakdar, S., Akyıldız, K., Altın, A., Arabacı, T., Yemenoglu, H., . . . Yılmaz, A. (2020). Melatonin ameliorates periodontitis-related inflammatory stress at cardiac left ventricular tissues in rats. *J Periodontol*, 91(11), 1486-1494. doi:10.1002/jper.19-0685

- Kraus, R. J., Prohaska, J. R., & Ganther, H. E. (1980). Oxidized forms of ovine erythrocyte glutathione peroxidase. Cyanide inhibition of a 4-glutathione:4-selenoenzyme. *Biochim Biophys Acta*, 615(1), 19-26. doi:10.1016/0005-2744(80)90004-2
- Kresnadi, U., Rahmania, P. N., Caesar, H. U., Djulaeha, E., Agustono, B., & Ari, M. D. A. (2019). The role of the combination of Moringa oleifera leaf extract and demineralized freeze-dried bovine bone xenograft (xenograft) as tooth extraction socket preservation materials on osteocalcin and transforming growth factor-beta 1 expressions in alveolar bone of Cavia cobaya. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society*, 19(2), 120.
- Kuhr, A., Popa-Wagner, A., Schmoll, H., Schwahn, C., & Kocher, T. (2004). Observations on experimental marginal periodontitis in rats. *J Periodontal Res*, 39(2), 101-106. doi:10.1111/j.1600-0765.2004.00710.x
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal*, 2013, 162750. doi:10.1155/2013/162750
- Kuramitsu, H. K., He, X., Lux, R., Anderson, M. H., & Shi, W. (2007). Interspecies interactions within oral microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*, 71(4), 653-670. doi:10.1128/mmbr.00024-07
- Kwan Tat, S., Padrines, M., Théoleyre, S., Heymann, D., & Fortun, Y. (2004). IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*, 15(1), 49-60. doi:10.1016/j.cytogfr.2003.10.005
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S9-s16. doi:10.1002/jper.16-0517
- Lang, N. P., Joss, A., & Tonetti, M. S. (1996). Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000*, 12, 44-48. doi:10.1111/j.1600-0757.1996.tb00080.x
- Leitão, R. F., Ribeiro, R. A., Chaves, H. V., Rocha, F. A., Lima, V., & Brito, G. A. (2005). Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 76(6), 956-963. doi:10.1902/jop.2005.76.6.956
- Leitão, R. F., Rocha, F. A., Chaves, H. V., Lima, V., Cunha, F. Q., Ribeiro, R. A., & Brito, G. A. (2004). Locally applied isosorbide decreases bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 75(9), 1227-1232. doi:10.1902/jop.2004.75.9.1227
- Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S. (2015). Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Moringa oleifera Leaves: An Overview. *Int J Mol Sci*, 16(6), 12791-12835. doi:10.3390/ijms160612791
- Li, L., Du, J., Lian, Y., Zhang, Y., Li, X., Liu, Y., . . . Wu, T. (2016). Protective Effects of Coenzyme Q10 Against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in PC12 Cell: The Role of Nrf2 and Antioxidant Enzymes. *Cell Mol Neurobiol*, 36(1), 103-111. doi:10.1007/s10571-015-0224-4
- Li, Y., Huang, T.-T., Carlson, E. J., Melov, S., Ursell, P. C., Olson, J. L., . . . Chan, P. H. (1995). Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nature genetics*, 11(4), 376-381.
- Lindhe, J., Hamp, S., & Löe, H. (1973). Experimental periodontitis in the beagle dog. *J Periodontal Res*, 8(1), 1-10. doi:10.1111/j.1600-0765.1973.tb00735.x
- Liochev, S. I., & Fridovich, I. (1999). Superoxide and iron: partners in crime. *IUBMB life*, 48(2), 157-161.
- Lipinski, B. (2011). Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 809696. doi:10.1155/2011/809696
- Listgarten, M. A. (1975). Similarity of epithelial relationships in the gingiva of rat and man. *J Periodontol*, 46(11), 677-680. doi:10.1902/jop.1975.46.11.677
- Loe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*, 36, 177-187. doi:10.1902/jop.1965.36.3.177
- Loesche, W. J., & Grossman, N. S. (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 727-752.

- Lohinai, Z., Benedek, P., Fehér, E., Györfi, A., Rosivall, L., Fazekas, A., . . . Szabó, C. (1998). Protective effects of mercaptoethylguanidine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in ligature-induced periodontitis in the rat. *Br J Pharmacol*, 123(3), 353-360. doi:10.1038/sj.bjp.0701604
- Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., & Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*, 13(5), 431-440.
- Löe, H., Theilade, E., Jensen, S. B., & Schiott, C. R. (1967). Experimental gingivitis in man. 3. Influence of antibiotics on gingival plaque development. *J Periodontal Res*, 2(4), 282-289. doi:10.1111/j.1600-0765.1967.tb01901.x
- Luqman, S., Srivastava, S., Kumar, R., Maurya, A. K., & Chanda, D. (2012). Experimental Assessment of Moringa oleifera Leaf and Fruit for Its Antistress, Antioxidant, and Scavenging Potential Using In Vitro and In Vivo Assays. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 519084. doi:10.1155/2012/519084
- Mackler, B. F., Frostad, K. B., Robertson, P. B., & Levy, B. M. (1977). Immunoglobulin bearing lymphocytes and plasma cells in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 12(1), 37-45. doi:10.1111/j.1600-0765.1977.tb00107.x
- Madden, T. E., & Caton, J. G. (1994). Animal models for periodontal disease. *Methods Enzymol*, 235, 106-119. doi:10.1016/0076-6879(94)35135-x
- Madianos, P. N., Bobetsis, Y. A., & Kinane, D. F. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol*, 32 Suppl 6, 57-71. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00821.x
- Mahaman, Y. A. R., Huang, F., Wu, M., Wang, Y., Wei, Z., Bao, J., . . . Wang, X. (2018). Moringa Oleifera Alleviates Homocysteine-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Impairments. *J Alzheimers Dis*, 63(3), 1141-1159. doi:10.3233/jad-180091
- Mahmood, K. T., Mugal, T., & Haq, I. U. (2010). Moringa oleifera: a natural gift-A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(11), 775.
- Mariotti, A., & Hefti, A. F. (2015). Defining periodontal health. *BMC Oral Health*, 15 Suppl 1(Suppl 1), S6. doi:10.1186/1472-6831-15-s1-s6
- Marnett, L. J., Buck, J., Tuttle, M. A., Basu, A. K., & Bull, A. W. (1985). Distribution and oxidation of malondialdehyde in mice. *Prostaglandins*, 30(2), 241-254.
- Marsh, P. D., Moter, A., & Devine, D. A. (2011). Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol 2000*, 55(1), 16-35. doi:10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x
- Martínez-González, C. L., Martínez, L., Martínez-Ortiz, E. J., González-Trujano, M. E., Déciga-Campos, M., Ventura-Martínez, R., & Díaz-Reval, I. (2017). Moringa oleifera, a species with potential analgesic and anti-inflammatory activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 482-488. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.107
- Martínez, J. I., García, R. D., & Galarza, A. M. (1982). The kinetic mechanism of glutathione peroxidase from human platelets. *Thromb Res*, 27(2), 197-203. doi:10.1016/0049-3848(82)90199-2
- Mauri, P., Benazzi, L., Flohé, L., Maiorino, M., Pietta, P. G., Pilawa, S., . . . Ursini, F. (2003). Versatility of selenium catalysis in PHGPx unraveled by LC/ESI-MS/MS. *Biol Chem*, 384(4), 575-588. doi:10.1515/bc.2003.065
- McCord, J. M. (1993). Oxygen-derived free radicals. *New Horiz*, 1(1), 70-76.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776. doi:10.1016/j.cell.2010.03.006
- Mehta, K., Balaraman, R., Amin, A., Bafna, P., & Gulati, O. (2003). Effect of fruits of Moringa oleifera on the lipid profile of normal and hypercholesterolaemic rabbits. *J Ethnopharmacol*, 86(2-3), 191-195.
- Milisa, I., Ribarič, S., & Poljsak, B. (2018). Antioxidant Vitamins and Ageing. *Subcell Biochem*, 90, 1-23. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_1

- Miller, L. S., O'Connell, R. M., Gutierrez, M. A., Pietras, E. M., Shahangian, A., Gross, C. E., . . . Modlin, R. L. (2006). MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 24(1), 79-91. doi:10.1016/j.immuni.2005.11.011
- Mills, G. C. (1957). Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem*, 229(1), 189-197.
- Milne, G. L., Yin, H., & Morrow, J. D. (2008). Human biochemistry of the isoprostane pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23), 15533-15537.
- Miyasaki, K. T. (1991). The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, 62(12), 761-774. doi:10.1902/jop.1991.62.12.761
- Moon, H. J., Kim, S. E., Yun, Y. P., Hwang, Y. S., Bang, J. B., Park, J. H., & Kwon, I. K. (2011). Simvastatin inhibits osteoclast differentiation by scavenging reactive oxygen species. *Exp Mol Med*, 43(11), 605-612. doi:10.3858/emm.2011.43.11.067
- Morelli, T., Moss, K. L., Preisser, J. S., Beck, J. D., Divaris, K., Wu, D., & Offenbacher, S. (2018). Periodontal profile classes predict periodontal disease progression and tooth loss. *J Periodontol*, 89(2), 148-156. doi:10.1002/jper.17-0427
- Moughal, N. A., Adonogianaki, E., Thornhill, M. H., & Kinane, D. F. (1992). Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally-induced gingivitis. *J Periodontal Res*, 27(6), 623-630. doi:10.1111/j.1600-0765.1992.tb01746.x
- Moura, M., Napoleão, T., Coriolano, M., Paiva, P., Figueiredo, R., & Coelho, L. (2015). Water-soluble Moringa oleifera lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. *Journal of applied microbiology*, 119(3), 666-676.
- Moyo, B., Oyedemi, S., Masika, P. J., & Muchenje, V. (2012). Polyphenolic content and antioxidant properties of Moringa oleifera leaf extracts and enzymatic activity of liver from goats supplemented with Moringa oleifera leaves/sunflower seed cake. *Meat Sci*, 91(4), 441-447. doi:10.1016/j.meatsci.2012.02.029
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S17-s27. doi:10.1111/jcpe.12937
- Nader, M. A., el-Agamy, D. S., & Suddek, G. M. (2010). Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch Pharm Res*, 33(4), 637-643. doi:10.1007/s12272-010-0420-1
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*, 40, 11-28. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00141.x
- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- Nauseef, W. M., & Borregaard, N. (2014). Neutrophils at work. *Nat Immunol*, 15(7), 602-611. doi:10.1038/ni.2921
- Needleman, I., Garcia, R., Gkranias, N., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Iorio, A. D., . . . Petrie, A. (2018). Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S112-s129. doi:10.1111/jcpe.12943
- Nevins, M. (1989). *Consensus report, discussion section I*. Paper presented at the Proceedings of the world workshop in clinical periodontitis.
- Niki, E. (1987). Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*, 498, 186-199. doi:10.1111/j.1749-6632.1987.tb23761.x
- Nikkon, F. (2003). In vitro Antimicrobial Activity of the Compound Isolated from Chloroform Extract of Moringa oleifera Lam. Farjana Nikkon, Zahangir Alam Saud, M. Habibur Rahman and" Md. Ekramul Haque Department of Biochemistry and Molecular Biology," Department of Pharmacy. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 6(22), 1888-1890.
- Nishikawa, M., Yamaguchi, Y., Yoshitake, K., & Saeki, Y. (2002). Effects of TNFalpha and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament

- fibroblasts. *J Periodontal Res*, 37(3), 167-176. doi:10.1034/j.1600-0765.2002.00656.x
- Nociti Jr, F. H., Casati, M. Z., & Duarte, P. M. (2015). Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000*, 67(1), 187-210.
- Ochoa, C. D., Wu, R. F., & Terada, L. S. (2018). ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. *Mol Aspects Med*, 63, 18-29. doi:10.1016/j.mam.2018.03.002
- Ohsawa, I., Ishikawa, M., Takahashi, K., Watanabe, M., Nishimaki, K., Yamagata, K., . . . Ohta, S. (2007). Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 13(6), 688-694. doi:10.1038/nm1577
- Oluduro, A., & Aderiye, B. (2009). Effect of Moringa oleifera seed extract on vital organs and tissue enzymes activities of male albino rats. *African Journal of Microbiology Research*, 3(9), 537-540.
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., & Oguntibeju, O. O. (2017). Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of Moringa Oleifera in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats. *Molecules*, 22(4). doi:10.3390/molecules22040439
- Omodanisi, E. I., Aboua, Y. G., & Oguntibeju, O. O. (2017). Assessment of the anti-hyperglycaemic, anti-inflammatory and antioxidant activities of the methanol extract of Moringa oleifera in diabetes-induced nephrotoxic male wistar rats. *Molecules*, 22(4), 439.
- Oparinde, D. P., & Atiba, A. S. (2014). Moringa oleifera leaf prevents oxidative stress in Wistar rats. *European Journal of Medicinal Plants*, 1150-1157.
- Osburn, W. O., Yates, M. S., Dolan, P. D., Chen, S., Liby, K. T., Sporn, M. B., . . . Kensler, T. W. (2008). Genetic or pharmacologic amplification of nrf2 signaling inhibits acute inflammatory liver injury in mice. *Toxicological Sciences*, 104(1), 218-227.
- Ouédraogo, M., Lamien-Sanou, A., Ramdé, N., Ouédraogo, A. S., Ouédraogo, M., Zongo, S. P., . . . Guissou, P. I. (2013). Protective effect of Moringa oleifera leaves against gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(3), 335-339.
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Azeez, I. O., Abiola, J. O., Adedokun, R. A., & Nottidge, H. O. (2013). Toxicological evaluations of methanolic extract of Moringa oleifera leaves in liver and kidney of male Wistar rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 24(4), 307-312.
- Özdem, M., Kirzioğlu, F. Y., Yılmaz, H. R., Vural, H., Fentoğlu, Ö., Uz, E., . . . Yiğit, A. (2017). Antioxidant effects of melatonin in heart tissue after induction of experimental periodontitis in rats. *J Oral Sci*, 59(1), 23-29. doi:10.2334/josnusd.16-0034
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*, 87(1), 315-424.
- Page, R. C. (1986). Gingivitis. *J Clin Periodontol*, 13(5), 345-355.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26(3 Pt 2), 230-242. doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb01649.x
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 26(3), 230-242.
- Page, R. C., Altman, L. C., Ebersole, J. L., Vandesteen, G. E., Dahlberg, W. H., Williams, B. L., & Osterberg, S. K. (1983). Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol*, 54(4), 197-209. doi:10.1902/jop.1983.54.4.197
- Page, R. C., Bowen, T., Altman, L., Vandesteen, E., Ochs, H., Mackenzie, P., . . . Williams, B. L. (1983). Prepubertal periodontitis. I. Definition of a clinical disease entity. *J Periodontol*, 54(5), 257-271. doi:10.1902/jop.1983.54.5.257
- Page, R. C., & Kornman, K. S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14(1), 9-11.

- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3), 235-249.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1982). *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*: S. karger.
- Paikra, B. K., Dhongade, H. K. J., & Gidwani, B. (2017). Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. *J Pharmacopuncture*, 20(3), 194-200. doi:10.3831/kpi.2017.20.022
- Paliwal, R., Sharma, V., & Pracheta, J. (2011). A review on horse radish tree (*Moringa oleifera*): A multipurpose tree with high economic and commercial importance. *Asian J. Biotechnol*, 3(4), 317-328.
- Palys, M. D., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., & Giannobile, W. V. (1998). Relationship between C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and putative periodontal pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 25(11 Pt 1), 865-871. doi:10.1111/j.1600-051x.1998.tb02383.x
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5), 270-278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
- Panjamurthy, K., Manoharan, S., & Ramachandran, C. R. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*, 10(2), 255-264.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Tonetti, M. S. (2018a). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S162-s170. doi:10.1111/jcpe.12946
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Tonetti, M. S. (2018b). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S173-s182. doi:10.1002/jper.17-0721
- Papapanou, P. N., & Susin, C. (2017). Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*, 75(1), 45-51. doi:10.1111/prd.12200
- Park, Y., Nam, S., Yi, H. J., Hong, H. J., & Lee, M. (2009). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids increase oxidative stress in rats with intracerebral hemorrhagic stroke. *Nutr Res*, 29(11), 812-818. doi:10.1016/j.nutres.2009.10.019
- Peixoto, J. R. O., Silva, G. C., Costa, R. A., Vieira, G. H. F., Fonteles Filho, A. A., & dos Fernandes Vieira, R. H. S. (2011). In vitro antibacterial effect of aqueous and ethanolic *Moringa* leaf extracts. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 4(3), 201-204.
- Peruzzo, D. C., Benatti, B. B., Antunes, I. B., Andersen, M. L., Sallum, E. A., Casati, M. Z., . . . Nogueira-Filho, G. R. (2008). Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol*, 79(4), 697-704. doi:10.1902/jop.2008.070369
- Peschon, J. J., Torrance, D. S., Stocking, K. L., Glaccum, M. B., Otten, C., Willis, C. R., . . . Mohler, K. M. (1998). TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*, 160(2), 943-952.
- Petersen, S. V., Oury, T. D., Ostergaard, L., Valnickova, Z., Wegrzyn, J., Thøgersen, I. B., . . . Enghild, J. J. (2004). Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) binds to type I collagen and protects against oxidative fragmentation. *J Biol Chem*, 279(14), 13705-13710. doi:10.1074/jbc.M310217200
- Polak, D., Wilensky, A., Shapira, L., Halabi, A., Goldstein, D., Weiss, E. I., & Hourihaddad, Y. (2009). Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response. *J Clin Periodontol*, 36(5), 406-410. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01393.x
- Popoola, J. O., & Obembe, O. O. (2013). Local knowledge, use pattern and geographical distribution of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) in Nigeria. *J Ethnopharmacol*, 150(2), 682-691. doi:10.1016/j.jep.2013.09.043

- Porter, N. A., Caldwell, S. E., & Mills, K. A. (1995). Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids*, 30(4), 277-290. doi:10.1007/BF02536034
- Prakash, D., Suri, S., Upadhyay, G., & Singh, B. N. (2007). Total phenol, antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants. *International journal of food sciences and nutrition*, 58(1), 18-28.
- Price, M. L. (2007). ECHO Technical Note: The Moringa Tree. *ECHO*, North Fort Myers, FL.
- Pryor, W. A., & Porter, N. A. (1990). Suggested mechanisms for the production of 4-hydroxy-2-nonenal from the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. *Free Radic Biol Med*, 8(6), 541-543. doi:10.1016/0891-5849(90)90153-a
- Pryor, W. A., Stanley, J., & Blair, E. (1976). Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: II. A suggested mechanism for the formation of TBA-reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. *Lipids*, 11(5), 370-379.
- Ramachandran, C., Peter, K., & Gopalakrishnan, P. (1980). Drumstick (*Moringa oleifera*): a multipurpose Indian vegetable. *Economic botany*, 276-283.
- Rao, K. N., Gopalakrishnan, V., Loganathan, V., & Nathan, S. S. (1999). Anti inflammatory activity of moringa oliefera. *Lam. Anc Sci Life*, 18(3-4), 195-198.
- Rayner, B. S., Zhang, Y., Brown, B. E., Reyes, L., Cogger, V. C., & Hawkins, C. L. (2018). Role of hypochlorous acid (HOCl) and other inflammatory mediators in the induction of macrophage extracellular trap formation. *Free Radic Biol Med*, 129, 25-34. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.001
- Reddy, P. H. (2006). Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: Implications for the development and progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 96(1), 1-13.
- Rettori, E., De Laurentiis, A., Zubilete, M. Z., Rettori, V., & Elverdin, J. C. (2012). Anti-inflammatory effect of the endocannabinoid anandamide in experimental periodontitis and stress in the rat. *Neuroimmunomodulation*, 19(5), 293-303.
- Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(5), 986-1000.
- Riedle, B., & Kerjaschki, D. (1997). Reactive oxygen species cause direct damage of Engelbreth-Holm-Swarm matrix. *Am J Pathol*, 151(1), 215-231.
- Rifkin, B. R., Vernillo, A. T., & Golub, L. M. (1993). Blocking Periodontal Disease Progression by Inhibiting Tissue-Destructive Enzymes: A Potential Therapeutic Role for Tetracyclines and Their Chemically-Modified Analogs. *J Periodontol*, 64 Suppl 8S, 819-827. doi:10.1902/jop.1993.64.8s.819
- Riley, D. P. (1999). Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents. *Chemical Reviews*, 99(9), 2573-2588.
- Rostiny, R., Djulaeha, E., Hendrijantini, N., & Pudijanto, A. (2016). The effect of combined *Moringa oleifera* and demineralized freeze-dried bovine bone xenograft on the amount of osteoblast and osteoclast in the healing of tooth extraction socket of *Cavia cobaya*. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 49(1), 37-42.
- Ruckmani, K., Kavimani, S., An, R., & Jaykar, B. (1998). Effect of *Moringa oleifera* Lam on paracetamol-induced hepatotoxicity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(1), 33.
- Safaei, F., Mehrzadi, S., Khadem Haghighian, H., Hosseinzadeh, A., Nesari, A., Dolatshahi, M., . . . Goudarzi, M. (2018). Protective effects of gallic acid against methotrexate-induced toxicity in rats. *Acta Chir Belg*, 118(3), 152-160. doi:10.1080/00015458.2017.1394672
- Saglam, E., Canakci, C. F., Sebin, S. O., Saruhan, N., Ingec, M., Canakci, H., & Sezer, U. (2018). Evaluation of oxidative status in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *J Periodontol*, 89(1), 76-84. doi:10.1902/jop.2017.170129
- Sakallioğlu, U., Aliyev, E., Eren, Z., Akşimşek, G., Keskiner, I., & Yavuz, U. (2005). Reactive oxygen species scavenging activity during periodontal mucoperiosteal

- healing: an experimental study in dogs. *Arch Oral Biol*, 50(12), 1040-1046. doi:10.1016/j.archoralbio.2005.03.012
- Santos, B. F., Souza, E. Q., Brigagão, M. R., Lima, D. C., & Fernandes, L. A. (2017). Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci*, 25(2), 168-176. doi:10.1590/1678-77572016-0149
- Savill, J. S., Wyllie, A. H., Henson, J. E., Walport, M. J., Henson, P. M., & Haslett, C. (1989). Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest*, 83(3), 865-875. doi:10.1172/jci113970
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., & Boyan, B. D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*, 14, 158-172. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00196.x
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D. D., & Boyan, B. D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 158-172.
- Sculley, D. V., & Langley-Evans, S. C. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc*, 61(1), 137-143. doi:10.1079/pns2001141
- Selvig, K. A. (1994). Discussion: animal models in reconstructive therapy. *J Periodontol*, 65(12), 1169-1172. doi:10.1902/jop.1994.65.12.1169
- Semenoff, T. A., Semenoff-Segundo, A., Bosco, A. F., Nagata, M. J., Garcia, V. G., & Biasoli, E. R. (2008). Histometric analysis of ligature-induced periodontitis in rats: a comparison of histological section planes. *J Appl Oral Sci*, 16(4), 251-256. doi:10.1590/s1678-77572008000400005
- Senchenkova, E. Y., Komoto, S., Russell, J., Almeida-Paula, L. D., Yan, L. S., Zhang, S., & Granger, D. N. (2013). Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol*, 183(1), 173-181. doi:10.1016/j.ajpath.2013.03.014
- Seymour, G. J., & Greenspan, J. S. (1979). The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease. *J Periodontal Res*, 14(1), 39-46. doi:10.1111/j.1600-0765.1979.tb00216.x
- Seymour, G. J., Powell, R. N., & Aitken, J. F. (1983). Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. *J Periodontol*, 54(9), 522-528. doi:10.1902/jop.1983.54.9.522
- Shapira, L., Borinski, R., Sela, M. N., & Soskolne, A. (1991). Superoxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 18(1), 44-48.
- Sharma, J., Al-Omran, A., & Parvathy, S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 15(6), 252-259.
- Sharma, V., Paliwal, R., Sharma, P., & Sharma, S. (2011). Phytochemical analysis and evaluation of antioxidant activities of hydro-ethanolic extracts of *Moringa oleifera* Lam. pods. *J. Pharm. Res*, 4(2), 554-557.
- Sherry, B., & Cerami, A. (1988). Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol*, 107(4), 1269-1277. doi:10.1083/jcb.107.4.1269
- Shih, M. C., Chang, C. M., Kang, S. M., & Tsai, M. L. (2011). Effect of different parts (leaf, stem and stalk) and seasons (summer and winter) on the chemical compositions and antioxidant activity of *Moringa oleifera*. *Int J Mol Sci*, 12(9), 6077-6088. doi:10.3390/ijms12096077
- Siddhuraju, P., & Becker, K. (2003). Antioxidant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 51(8), 2144-2155.
- Sies, H. (2000). What is oxidative stress? *Oxidative stress and vascular disease* (pp. 1-8): Springer.
- Simonton, F. V. (1927). The Etiology of Parodontoclasia**From the California Stomatological Research Group, University of California.Read before the Section on

- Periodontia at the Seventh International Dental Congress, Philadelphia, Pa., Aug. 23, 1926. *The Journal of the American Dental Association* (1922), 14(10), 1767-1828. doi:<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1927.0322>
- Singh, B. N., Singh, B. R., Singh, R. L., Prakash, D., Dhakarey, R., Upadhyay, G., & Singh, H. B. (2009). Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera*. *Food Chem Toxicol*, 47(6), 1109-1116. doi:10.1016/j.fct.2009.01.034
- Singh, N., Chander Narula, S., Kumar Sharma, R., Tewari, S., & Kumar Sehgal, P. (2014). Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*, 85(2), 242-249. doi:10.1902/jop.2013.120727
- Siu, G., & Draper, H. (1982). Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. *Lipids*, 17(5), 349.
- Sivasankari, B., Anandharaj, M., & Gunasekaran, P. (2014). An ethnobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plants used by the village peoples of Thoppampatti, Dindigul district, Tamilnadu, India. *J Ethnopharmacol*, 153(2), 408-423. doi:10.1016/j.jep.2014.02.040
- Smallwood, M. J., Nissim, A., Knight, A. R., Whiteman, M., Haigh, R., & Winyard, P. G. (2018). Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radic Biol Med*, 125, 3-14. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086
- Sobaniec, H., & Sobaniec-Lotowska, M. E. (2000). Morphological examinations of hard tissues of periodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis. *Med Sci Monit*, 6(5), 875-881.
- Son, J. M., & Lee, C. (2019). Mitochondria: multifaceted regulators of aging. *BMB Rep*, 52(1), 13-23. doi:10.5483/BMBRep.2019.52.1.300
- Sreelatha, S., & Padma, P. (2009). Antioxidant activity and total phenolic content of *Moringa oleifera* leaves in two stages of maturity. *Plant foods for human nutrition*, 64(4), 303-311.
- Stadler, A. F., Angst, P. D., Arce, R. M., Gomes, S. C., Oppermann, R. V., & Susin, C. (2016). Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 43(9), 727-745. doi:10.1111/jcpe.12557
- Steinbeck, M. J., Appel, W. H., Jr., Verhoeven, A. J., & Karnovsky, M. J. (1994). NADPH-oxidase expression and in situ production of superoxide by osteoclasts actively resorbing bone. *J Cell Biol*, 126(3), 765-772. doi:10.1083/jcb.126.3.765
- Storz, G., & Imlay, J. A. (1999). Oxidative stress. *Current opinion in microbiology*, 2(2), 188-194.
- Stratton, S. P., & Liebler, D. C. (1997). Determination of singlet oxygen-specific versus radical-mediated lipid peroxidation in photosensitized oxidation of lipid bilayers: effect of beta-carotene and alpha-tocopherol. *Biochemistry*, 36(42), 12911-12920. doi:10.1021/bi9708646
- Sultana, B., & Anwar, F. (2008). Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chem*, 108(3), 879-884. doi:10.1016/j.foodchem.2007.11.053
- Suzuki, J. B. (1988). Diagnosis and classification of the periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, 32(2), 195-216.
- Takane, M., Sugano, N., Ezawa, T., Uchiyama, T., & Ito, K. (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci*, 47(1), 53-57. doi:10.2334/josnusd.47.53
- Takane, M., Sugano, N., Iwasaki, H., Iwano, Y., Shimizu, N., & Ito, K. (2002). New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol*, 73(5), 551-554. doi:10.1902/jop.2002.73.5.551

- Takebe, G., Yarimizu, J., Saito, Y., Hayashi, T., Nakamura, H., Yodoi, J., . . . Takahashi, K. (2002). A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J Biol Chem*, 277(43), 41254-41258. doi:10.1074/jbc.M202773200
- Tamaki, N., Cristina Orihuela-Campos, R., Inagaki, Y., Fukui, M., Nagata, T., & Ito, H. O. (2014). Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*, 75, 222-229. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.034
- Tanideh, N., Ghafari, V., Ebrahimi, R., Habibagahi, R., Koohi-Hosseiniabadi, O., & Iraj, A. (2020). Effects of Calendula Officinalis and Hypericum Perforatum on Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Histopathology Indices of Induced Periodontitis in Male Rats. *J Dent (Shiraz)*, 21(4), 314-321. doi:10.30476/dentjods.2020.83660.1056
- Tas, U., Ayan, M., Sogut, E., Kuloglu, T., Uysal, M., Tanriverdi, H. I., . . . Sarsilmaz, M. (2015). Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia-reperfusion injury. *Saudi J Gastroenterol*, 21(5), 284-289. doi:10.4103/1319-3767.166203
- Tatakis, D. N., & Kumar, P. S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, 49(3), 491-516, v. doi:10.1016/j.cden.2005.03.001
- Teixeira, A. H., Freire, J. M., de Sousa, L. H., Parente, A. T., de Sousa, N. A., Arriaga, A., . . . Pereira, K. (2017). Stemodia maritima L. extract decreases inflammation, oxidative stress, and alveolar bone loss in an experimental periodontitis rat model. *Frontiers in physiology*, 8, 988.
- Tharmalingam, S., Alhasawi, A., Appanna, V. P., Lemire, J., & Appanna, V. D. (2017). Reactive nitrogen species (RNS)-resistant microbes: adaptation and medical implications. *Biological chemistry*, 398(11), 1193-1208.
- Theilade, E., Wright, W. H., Jensen, S. B., & Løe, H. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. *J Periodontal Res*, 1, 1-13. doi:10.1111/j.1600-0765.1966.tb01842.x
- Toker, H. Micronutrition in periodontal treatment: Antioxidants. *Cumhuriyet Dental Journal*, 19(1), 57-72.
- Toker, H., Yuce, H. B., Yildirim, A., Tekin, M. B., & Gevrek, F. (2019). The effect of colchicine on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. *Braz Oral Res*, 33, e001. doi:10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0001
- Tomofuji, T., Ekuni, D., Irie, K., Azuma, T., Endo, Y., Tamaki, N., . . . Morita, M. (2009). Preventive effects of a cocoa-enriched diet on gingival oxidative stress in experimental periodontitis. *J Periodontol*, 80(11), 1799-1808. doi:10.1902/jop.2009.090270
- Tomofuji, T., Ekuni, D., Yamanaka, R., Kusano, H., Azuma, T., Sanbe, T., . . . Miyauchi, M. (2007). Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol*, 78(10), 1999-2006.
- Tonetti, M. S., Chapple, I. L., Jepsen, S., & Sanz, M. (2015). Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S1-4. doi:10.1111/jcpe.12382
- Tonetti, M. S., Cortellini, P., Pellegrini, G., Nieri, M., Bonaccini, D., Allegri, M., . . . Zuh, O. (2018). Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related quality of life. *J Clin Periodontol*, 45(1), 78-88. doi:10.1111/jcpe.12834
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89, S159-S172.

- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018a). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S159-s172. doi:10.1002/jper.18-0006
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018b). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S149-s161. doi:10.1111/jcpe.12945
- Toppo, R., Roy, B. K., Gora, R. H., Baxla, S. L., & Kumar, P. (2015). Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* against cadmium toxicity in rats. *Veterinary world*, 8(4), 537.
- Torre, E., Iviglia, G., Cassinelli, C., Morra, M., & Russo, N. (2020). Polyphenols from grape pomace induce osteogenic differentiation in mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med*, 45(6), 1721-1734. doi:10.3892/ijmm.2020.4556
- Tracey, K. J., Vlassara, H., & Cerami, A. (1989). Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet*, 1(8647), 1122-1126. doi:10.1016/s0140-6736(89)92394-5
- Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A. A., Mittal, M., Singh, B., & Pandey, S. (2014). Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *J Periodontol*, 85(5), 713-720. doi:10.1902/jop.2013.130066
- Trombelli, L., Farina, R., Silva, C. O., & Tatakis, D. N. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S46-s73. doi:10.1002/jper.17-0576
- Tsai, C. C., Chen, H. S., Chen, S. L., Ho, Y. P., Ho, K. Y., Wu, Y. M., & Hung, C. C. (2005). Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 40(5), 378-384. doi:10.1111/j.1600-0765.2005.00818.x
- Tsai, C. C., Ho, Y. P., & Chen, C. C. (1995). Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*, 66(10), 852-859. doi:10.1902/jop.1995.66.10.852
- Tüter, G., Kurtiş, B., & Serdar, M. (2001). Interleukin-1beta and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 72(7), 883-888. doi:10.1902/jop.2001.72.7.883
- Umezudike, K. A., Savage, K. O., Ayanbadejo, P. O., & Akanmu, S. A. (2011). Severe presentation of necrotizing ulcerative periodontitis in a Nigerian HIV-positive patient: a case report. *Med Princ Pract*, 20(4), 374-376. doi:10.1159/000324872
- Ursini, F., Maiorino, M., Brigelius-Flohé, R., Aumann, K. D., Roveri, A., Schomburg, D., & Flohé, L. (1995). Diversity of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol*, 252, 38-53. doi:10.1016/0076-6879(95)52007-4
- Van Eeden, S. F., & Sin, D. D. (2013). Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a lung and systemic process: Hindawi.
- Van Remmen, H., Ikeno, Y., Hamilton, M., Pahlavani, M., Wolf, N., Thorpe, S. R., . . . Huang, T.-T. (2003). Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. *Physiological genomics*, 16(1), 29-37.
- Vardar-Şengül, S., Buduneli, N., Buduneli, E., Baylas, H., Atilla, G., Lappin, D., & Kinane, D. F. (2006). Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor and Omega-3 Fatty Acid on Serum Interleukin-1 β , Osteocalcin, and C-Reactive Protein Levels in Rats. *J Periodontol*, 77(4), 657-663. doi:10.1902/jop.2006.050164
- Varela-López, A., Bullón, P., Giampieri, F., & Quiles, J. L. (2015). Non-Nutrient, Naturally Occurring Phenolic Compounds with Antioxidant Activity for the Prevention and Treatment of Periodontal Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 4(3), 447-481. doi:10.3390/antiox4030447
- Vasconcelos, D. F., Pereira da Silva, F. R., Pinto, M. E., Santana, L. A., Souza, I. G., Miranda de Souza, L. K., . . . Soares de Oliveira, J. (2017). Decrease of Pericytes is Associated With Liver Disease Caused by Ligature-Induced Periodontitis in Rats. *J Periodontol*, 88(2), e49-e57. doi:10.1902/jop.2016.160392

- Verma, A. R., Vijayakumar, M., Mathela, C. S., & Rao, C. V. (2009). In vitro and in vivo antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. *Food Chem Toxicol*, 47(9), 2196-2201. doi:10.1016/j.fct.2009.06.005
- Verma, S., Singh, A., & Mishra, A. (2013). Gallic acid: molecular rival of cancer. *Environ Toxicol Pharmacol*, 35(3), 473-485. doi:10.1016/j.etap.2013.02.011
- Vongsak, B., Sithisarn, P., Mangmool, S., Thongpraditchote, S., Wongkrajang, Y., & Gritsanapan, W. (2013). Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method. *Industrial crops and products*, 44, 566-571.
- Wang, F., Long, S., & Zhang, J. (2021). *Moringa oleifera* Lam. leaf extract safely inhibits periodontitis by regulating the expression of p38 α /MAPK14-OPG/RANKL. *Arch Oral Biol*, 132, 105280. doi:10.1016/j.archoralbio.2021.105280
- Wang, M. H., Flad, H. D., Feist, W., Brade, H., Kusumoto, S., Rietschel, E. T., & Ulmer, A. J. (1991). Inhibition of endotoxin-induced interleukin-6 production by synthetic lipid A partial structures in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun*, 59(12), 4655-4664. doi:10.1128/iai.59.12.4655-4664.1991
- Wang, X. L., Li, T., Li, J. H., Miao, S. Y., & Xiao, X. Z. (2017). The Effects of Resveratrol on Inflammation and Oxidative Stress in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecules*, 22(9). doi:10.3390/molecules22091529
- Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*, 217(6), 1915-1928. doi:10.1083/jcb.201708007
- Wardyn, J. D., Ponsford, A. H., & Sanderson, C. M. (2015). Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways. *Biochemical society transactions*, 43(4), 621-626.
- Waterman, C., Cheng, D. M., Rojas-Silva, P., Poulev, A., Dreifus, J., Lila, M. A., & Raskin, I. (2014). Stable, water extractable isothiocyanates from *Moringa oleifera* leaves attenuate inflammation in vitro. *Phytochemistry*, 103, 114-122. doi:10.1016/j.phytochem.2014.03.028
- Waterman, C., Rojas-Silva, P., Tumer, T. B., Kuhn, P., Richard, A. J., Wicks, S., . . . Raskin, I. (2015). Isothiocyanate-rich *Moringa oleifera* extract reduces weight gain, insulin resistance, and hepatic gluconeogenesis in mice. *Mol Nutr Food Res*, 59(6), 1013-1024. doi:10.1002/mnfr.201400679
- Watts, R. J., & Teel, A. L. (2019). Hydroxyl radical and non-hydroxyl radical pathways for trichloroethylene and perchloroethylene degradation in catalyzed H(2)O(2) propagation systems. *Water Res*, 159, 46-54. doi:10.1016/j.watres.2019.05.001
- Wauquier, F., Leotoing, L., Coxam, V., Guicheux, J., & Wittrant, Y. (2009). Oxidative stress in bone remodelling and disease. *Trends Mol Med*, 15(10), 468-477. doi:10.1016/j.molmed.2009.08.004
- Wei, D., Zhang, X. L., Wang, Y. Z., Yang, C. X., & Chen, G. (2010). Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*, 55(1), 70-78. doi:10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x
- Weinmann, S. B., & Geron, P. R. (2011). A chronological classification of periodontal disease: a review. *J Int Acad Periodontol*, 13(2), 31-39.
- Wikner, S., Söder, P. O., Frithiof, L., & Wouters, F. (1990). The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli*. *Arch Oral Biol*, 35 Suppl, 213s-215s. doi:10.1016/0003-9969(90)90161-3
- Williams, R. C. (1990). Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 373-382.
- Winrow, V., Winyard, P., Morris, C., & Blake, D. (1993). Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull*, 49(3), 506-522.

- Wong, B. K., McGregor, N. R., Butt, H. L., Knight, R., Liu, L. Y., & Darby, I. B. (2016). Association of clinical parameters with periodontal bacterial haemolytic activity. *J Clin Periodontol*, 43(6), 503-511. doi:10.1111/jcpe.12554
- Wu, Q., Zhou, X., Huang, D., Ji, Y., & Kang, F. (2017). IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity In Vitro. *Cell Physiol Biochem*, 41(4), 1360-1369. doi:10.1159/000465455
- Xu, X. C., Chen, H., Zhang, X., Zhai, Z. J., Liu, X. Q., Qin, A., & Lu, E. Y. (2014). Simvastatin prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis after ovariectomy. *J Transl Med*, 12, 284. doi:10.1186/s12967-014-0284-0
- Yağın, A., Kesim, S., & Liman, N. (2014). Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 85(3), 478-489. doi:10.1902/jop.2013.130138
- Yamasaki, A., Nikai, H., Niitani, K., & Ijuhin, N. (1979). Ultrastructure of the junctional epithelium of germfree rat gingiva. *J Periodontol*, 50(12), 641-648. doi:10.1902/jop.1979.50.12.641
- Yang, H., & Chen, C. (2008). Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling. *Current pharmaceutical design*, 14(14), 1443-1451.
- Yang, R. Y., Lin, S., & Kuo, G. (2008). Content and distribution of flavonoids among 91 edible plant species. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 Suppl 1, 275-279.
- Yasmineh, W. G., & Theologides, A. (1993). Catalase as a roving scavenger of hydrogen peroxide: a hypothesis. *J Lab Clin Med*, 122(1), 110-114.
- Yassa, H. D., & Tohamy, A. F. (2014). Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. *Acta Histochemica*, 116(5), 844-854.
- Yates, M. S., Tran, Q. T., Dolan, P. M., Osburn, W. O., Shin, S., McCulloch, C. C., . . . Williams, C. R. (2009). Genetic versus chemoprotective activation of Nrf2 signaling: overlapping yet distinct gene expression profiles between Keap1 knockout and triterpenoid-treated mice. *Carcinogenesis*, 30(6), 1024-1031.
- Yiğit, U., Kırzioğlu, F. Y., Uğuz, A. C., Nazıroğlu, M., & Özmen, Ö. (2017). Is caffeic acid phenethyl ester more protective than doxycycline in experimental periodontitis? *Arch Oral Biol*, 81, 61-68. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.04.017
- Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54(3), 176-186. doi:10.1136/jcp.54.3.176
- Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*, 15, e7. doi:10.1017/erm.2013.8
- Zekonis, G., Barzdziukaite, I., Zekonis, J., Sadzeviciene, R., Simonyte, S., & Zilinskas, J. (2014). Local and systemic immune responses in gingivitis and periodontitis. *Central European Journal of Medicine*, 9(5), 694-703. doi:10.2478/s11536-013-0328-5
- Zhang, Y., Peng, L., Li, W., Dai, T., Nie, L., Xie, J., . . . Sheng, J. (2020). Polyphenol Extract of *Moringa Oleifera* Leaves Alleviates Colonic Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Treated Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 6295402. doi:10.1155/2020/6295402
- Zhu, J., Guo, B., Fu, M., Guo, W., Yuan, Y., Yuan, H., . . . Yu, H. (2016). Interleukin-6-174G/C Polymorphism Contributes to Periodontitis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis of 21 Case-Control Studies. *Dis Markers*, 2016, 9612421. doi:10.1155/2016/9612421

8. EKLER

EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneyel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2021 – 022

Karar Tarihi: 07.05.2021

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Fatma UÇAN YARKAÇ, Arş. Gör. Mert Keleş, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Rahim KOCABAŞ ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ'ın sunduğu **"Moringa Oleifera'nın Deneyel Periodontitiste Periodontal İnflamasyon ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi"** başlıklı tez projesi 11 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 5 grupta toplam 40 adet sıçan kullanılacağı ve anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneyel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesindeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneyel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından **"Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Adres : Meram Tıp Fakültesi Eski Yerleşkesi 42080 Akyokuş — Meram / KONYA

Tel : +90 332 223 71 11

Faks : +90 332 223 71 24

e-posta : konudam@konya.edu.tr

Elektronik Ağ : <https://www.konya.edu.tr/deneysel TIP>