

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULAN RATLARDA  
UYKU YOKSUNLUĞUNUN PERİODONSİYUM VE OKSİDATİF  
STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hilal Gülcan SEYFİOĞLU

UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZEYNEP TAŞTAN EROĞLU

KONYA - 2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULAN RATLARDA  
UYKU YOKSUNLUĞUNUN PERİODONSİYUM VE OKSİDATİF  
STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hilal Gülcan SEYFİOĞLU

UZMANLIK TEZİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZEYNEP TAŞTAN EROĞLU

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23DU24008 proje numarasıyla desteklenmiştir.

KONYA – 2024

## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Hilal Gülcan SEYFİOĞLU**'nun '**DeneySEL Periodontitis Oluşturulan Ratlarda Uyku Yoksunluğunun Periodonsiyum ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi**' başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA – 2024

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TAŞTAN EROĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından 21/10/2024 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.

Hilal Gülcan SEYFİOĞLU



# BENZERLİK RAPORU



Sayfa 1 of 70 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3037294906

**Hilal Gülcan Seyfioğlu**

**DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULAN RATLARDA UYKU  
YOKSUNLUĞUNUN PERİODONSİYUM VE OKSİDATİF STRES P...**

Quick Submit

Quick Submit

Konya Necmettin Erbakan University

## Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3037294906

63 Sayfa

Gönderi Tarihi

10 Eki 2024 16:35 GMT+3

13.268 Sözcük

İndirme Tarihi

10 Eki 2024 16:40 GMT+3

93.518 Karakter

Dosya Adı

T\_-\_Kopya.docx

Dosya Boyutu

6.0 MB






Sayfa 1 of 70 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3037294906

## 10% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çalışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

### Ön Sıradaki Kaynaklar

- 8%  İnternet kaynakları
- 6%  Yayınlar
- 3%  Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

### Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 1 Bütünlük Bayrağı

#### Gizli Metin

4 sayfada 52 şüpheli karakter

Metin, belgenin beyaz arka planına karıştırılmak üzere değiştirilir.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayıracılabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark ederseniz incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
BEYANAT .....	iii
BENZERLİK RAPORU.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	5
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	5
2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi .....	11
2.2. Sitokinler.....	15
2.2.1. Tümör Nekrotize Edici Faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	15
2.2.2. İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) .....	16
2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	16
2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT) .....	17
2.3.1. Süperoksit Radikali (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) .....	17
2.3.2. Tekli Oksijen (O <sub>2</sub> ).....	17
2.3.3. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....	18
2.3.4. Hidroksil Radikali ( $\bullet$ OH) .....	18
2.3.5. Hipokloröz Asit (HOCl).....	18
2.3.6. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS).....	18
2.3.7. Total Oksidan Seviye (TOS).....	20
2.3.8. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	20
2.4. Serbest Radikallerin Biyolojik Mekanizmaya Etkileri .....	21
2.4.1. Proteinler Üzerine Etkileri .....	21
2.4.2. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	22
2.4.3. Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri.....	22

2.4.4. Lipitler Üzerine Etkileri .....	22
2.5. Periodontitis Patogenezinde Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin Etkisi .....	23
2.6. Uyku ve Oksidatif Stres .....	25
2.7. Uyku Yoksunluğu ve Enflamasyon .....	26
2.8. Deneysel Uyku Yoksunluğu Oluşturma Yöntemleri .....	28
2.9. Amaç ve Hipotez.....	29
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1. Deney Hayvanı Temini .....	30
3.2. Deney Grupları.....	30
3.3. Deneysel Periodontitis Oluşturulması.....	31
3.4. Uykusuzluk Modelinin Oluşturulması .....	32
3.5. Doku ve Serum Örneklerinin Toplanması .....	32
3.7. Histomorfometrik Değerlendirme .....	36
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	38
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>39</b>
4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	39
4.1.1. Serum Enflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	39
4.1.2. Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	41
4.2. Histolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	44
4.2.1. Histopatolojik Değerlendirme .....	44
4.2.2. Histomorfometrik Değerlendirme .....	46
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>75</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>AKK</b>	: Alveoler Kemik Kaybı
<b>C Grubu</b>	: Kontrol Grubu
<b>COX- 2</b>	: Siklooksijenaz 2
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Cu<sup>+</sup></b>	: Bakır
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DOS</b>	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay
<b>ESM</b>	: Ekstraselüler Matriks
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	: Demir
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	: İnterferon gamma
<b>Ig A</b>	: İmmünoglobulin A
<b>Ig G</b>	: İmmünoglobulin G
<b>Ig M</b>	: İmmünoglobulin M
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-1 <math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 beta
<b>IL-17</b>	: İnterlökin-17
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>KAK</b>	: Klinik Ataçman Kaybı
<b>L</b>	: Litre
<b>LOO<sup>·</sup></b>	: Peroksil Radikali
<b>LOOH</b>	: Lipid Hidroksiperoksil
<b>LPO</b>	: Lipit Peroksidasyonu
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz

<b>MMPM</b>	: Modifiye Multiple Platform Modeli
<b>MSS</b>	: Mine-Sement Sınırı
<b>NF-κB</b>	: Nükleer Faktör kappa B
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nmol</b>	: Nanomol
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Azot Dioksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit Radikali
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>P Grubu</b>	: Periodontitis Grubu
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>PU Grubu</b>	: Periodontitis ve Uyku Yoksunluğu Grubu
<b>RKK</b>	: Radyografik Kemik Kaybı
<b>RNT</b>	: Reaktif Nitrojen Türleri
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SD</b>	: Sondlama Derinliği
<b>SK</b>	: Sondlamada Kanama
<b>SU Grubu</b>	: Sağlıklı ve Uyku Yoksunluğu Grubu
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviye
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans
<b>TGF-β</b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- beta
<b>TNF-α</b>	: Tümör Nekrotize Edici Faktörü- alfa
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviye
<b>°C</b>	: Derece Santigrat
<b>μl</b>	: Mikrolitre
<b>μm</b>	: Mikron

## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 4.1.</b> Çalışma gruplarındaki TNF- $\alpha$ sonuçları.....	40
<b>Grafik 4.2.</b> Çalışma gruplarındaki IL-1 $\beta$ sonuçları.....	40
<b>Grafik 4.3.</b> Çalışma gruplarındaki IL-6 sonuçları.....	41
<b>Grafik 4.4.</b> Çalışma gruplarındaki TOS sonuçları .....	42
<b>Grafik 4.5.</b> Çalışma gruplarındaki TAS sonuçları .....	42
<b>Grafik 4.6.</b> Çalışma gruplarındaki NO sonuçları .....	43
<b>Grafik 4.7.</b> Çalışma gruplarındaki TBARS sonuçları.....	43
<b>Grafik 4.8.</b> Çalışma gruplarındaki enflamatuvar skor sonuçları.....	45
<b>Grafik 4.9.</b> Çalışma gruplarındaki osteoklast sonuçları.....	45



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Periodontal hastalıkta ROT üretimi .....	23
Şekil 3.1. Ratlara anestezinin uygulanması .....	31
Şekil 3.2. Ratlara ligatürleme işleminin yapılması .....	31
Şekil 3.3.a MMPM modelinin oluşturulması .....	32
Şekil 3.3.b Ratların düzenekteki görüntüsü .....	32
Şekil 3.4. Kapalı yöntemle kardiyak kan örneklerinin alınması .....	33
Şekil 3.5. Maksilla'nın doku incelemesi için çıkarılması .....	33
Şekil 3.6. ELISA örnekleri.....	34
Şekil 3.7. AKK için belirlenen bölgelerin görüntüsü .....	36
Şekil 3.8. İmaj analiz programı.....	37
Şekil 3.9. Gruplara ait diş, diş eti, alveoler kemik alanlarını içeren görüntüler ...	37
Şekil 3.10. Grupların daha büyük büyütmedeki görüntüsü .....	38

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Periodontitis Evreleri .....	10
<b>Tablo 2.2.</b> Periodontitisin Dereceleri.....	11
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma gruplarının IL-6, TNF- $\alpha$ ve IL-1 $\beta$ değerlerinin karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma gruplarının oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması ....	41
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma gruplarının histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma gruplarının histomorfometrik değerlerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 4.5.</b> Gruplar arasındaki değişkenler .....	47



## ÖZET

# DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULAN RATLARDA UYKU YOKSUNLUĞUNUN PERİODONSIYUM VE OKSİDATİF STRES

## PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Hilal Gülcan SEYFİOĞLU

## PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2024

**Giriş:** Uyku, tüm organizmanın işleyişi için son derece önemli olan hayati bir fizyolojik süreçtir. Sinir sisteminin gelişimi ve onarımı, metabolik ürünlerin uzaklaştırılması, enerji seviyesinin korunması, vücut ısısının düzenlenmesi, hemostazın sağlanması, öğrenme ve bellek gibi süreçlerde rol oynamaktadır. Uyku yoksunluğunun yüksek kalori alımı, anabolik hormonlarda azalma, fırsatçı enfeksiyonların gelişmesi gibi pek çok fizyolojik sorunu temsil ettiği bildirilmiştir. Uyku yoksunluğu ile oksidatif hasar arasındaki bağlantı ise hala tartışmalıdır. Kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, diş eti ve çevresindeki destek kemiğin kaybına neden olabilmektedir. Konak ve bakteri etkileşiminin sonucunda pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin artması ve oksidatif stres, periodontal doku yıkımına sebep olmaktadır. Bu çalışmanın amacı ratlar üzerinde oluşturulan deneysel periodontitis modelinde uyku yoksunluğunun periodonsiyum, oksidatif stres ve enflamatuvar parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Çalışmamızda 56 adet albino Wistar rat kullanılmıştır. Denekler rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1, periodontal açıdan sağlıklı, herhangi bir müdahalede bulunulmayan kontrol grubu (C grubu, n=14). Grup 2, deneysel periodontitis oluşturulan, uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup (P grubu, n=14). Grup 3, periodontal açıdan sağlıklı, uyku yoksunluğuna maruz bırakılan grup (SU grubu, n=14). Grup 4, deneysel periodontitis oluşturulan ve uyku yoksunluğuna maruz bırakılan grup (PU grubu, n=14). Deneysel periodontitis, ilgili gruplarda maksiller birinci molar dişlerin etrafına 4-0 ipek sutureların bağlanmasıyla oluşturulmuştur. Uyku yoksunluğu grupları deney süresince saat 09.00-17.00 arasında uyku kısıtlamasına maruz bırakılmıştır. On dördüncü günde tüm deneklerin sakrifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinden interlökin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) sitokin seviyeleri ile enflamatuvar etkinlik; Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS), Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS), Nitrik Oksit (NO) belirteçlerinin seviyeleri ile oksidatif stres Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Alveoler kemik kaybı histomorfometrik olarak imaj analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir. Osteoklast ve enflamatuvar hücreler sayılarak skorlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışma gruplarının TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TOS seviyeleri PU grubunda SU grubuna ve C grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,005$ ). TAS, NO ve TBARS değerleri gruplar arasında benzerlik göstermiştir ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Uyku yoksunluğunun deneysel periodontitiste TOS'u arttırdığı, deneysel periodontitiste serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 seviyelerine olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığı, TOS seviyelerinin enflamatuvar belirteçler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile pozitif yönde ilişkisinin olduğu görülmüştür. Enflamatuvar süreçler lipid peroksidasyonu (LPO) yoluyla oksidatif strese katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** deneysel periodontitis, enflamasyon, uyku yoksunluğu, oksidatif stres

## ABSTRACT

# EFFECTS OF SLEEP DEPRIVATION ON PERIODONTIUM AND OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Hilal Gülcan SEYFİOĞLU

PERIODONTOLOGY DEPARTMENT

SPECIALIZATION THESIS / KONYA-2024

**Introduction:** Sleep is a vital physiological process that is extremely important for the functioning of the whole organism. It plays a role in the development and repair of the nervous system, removal of metabolic products, maintenance of energy levels, regulation of body temperature, hemostasis, learning, and memory. Sleep deprivation has been reported to represent many physiological problems, such as high caloric intake, decrease in anabolic hormones, and development of opportunistic infections. The link between sleep deprivation and oxidative damage is still controversial. Periodontitis, a chronic inflammatory disease, can cause loss of gingiva and surrounding supporting bone. Increased levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress as a result of host and bacterial interaction lead to periodontal tissue destruction. The aim of this study was to investigate the effect of sleep deprivation on periodontium, oxidative stress, and inflammatory parameters in an experimental periodontitis model in rats.

**Method:** In our study, 56 albino Wistar rats were used. The subjects were randomly divided into 4 groups. Group 1, periodontally healthy control group without any intervention (C, n=14). Group 2, experimental periodontitis, no sleep deprivation (P, n=14). Group 3, periodontally healthy, sleep deprived group (SU, n=14). Group 4, experimental periodontitis induced and sleep deprived group (PU, n=14). Experimental periodontitis was induced by tying 4-0 silk sutures around the maxillary first molars in the respective groups. Sleep deprivation groups were subjected to sleep restriction between 09.00 and 17.00 hours during the experiment. On the fourteenth day, all subjects were sacrificed. Interleukin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrotizing factor alpha (TNF- $\alpha$ ) cytokine levels and inflammatory activity were measured in serum samples; Total Antioxidant Level (TAS), Total Oxidant Level (TOS), Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS), Nitric Oxide (NO) markers and oxidative stress were evaluated by Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA). Alveolar bone loss was assessed histomorphometrically by image analysis and osteoclast and inflammatory cells were counted and scored.

**Results:** TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and TOS levels of the study groups were significantly higher in the PU compared to the SU and C ( $p < 0.005$ ). TAS, NO and TBARS levels were similar between the groups ( $p > 0.05$ )

**Conclusions:** Sleep deprivation increased TOS levels in experimental periodontitis, had no positive or negative effect on serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 levels in experimental periodontitis, and TOS levels were positively correlated with inflammatory markers TNF- $\alpha$  and IL-6. Inflammatory processes may contribute to oxidative stress through lipid peroxidation (LPO).

**Keywords:** experimental periodontitis, inflammation, oxidative stress, sleep deprivation

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, dişleri destekleyen diş eti, alveoler kemik ve bağ dokusunda meydana gelen akut ve kronik enflamatuvar durumlardır. Periodontal hastalıklar, dişler ve diş etleri üzerinde biriken mikrobiyal plağın biyofilm tabakasındaki bakterilerin tetiklediği, lokalize diş eti iltihabı olarak tanımlanan gingivitis ile başlamaktadır (D. F. Kinane ve ark. 2017). Diş etinde başlayan iltihabın çevre dokulara yayılmasıyla cep derinliğinde artış, alveoler kemik yıkımı ve klinik ataşman kaybı ile karakterize edilen periodontitis tablosu oluşur (Mariotti 1999). Periodontal hastalıkların temel etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır. Normalde oral mikrobiyota ve konak arasında dengeli bir ilişki bulunur. Dental plağın birikimi bu dengeyi bozarak disbiyozise yol açar ve bu durum periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesine neden olur (D. F. Kinane ve ark. 2017).

Periodontopatojen bakteriler, virülans faktörleri ve enzimleri aracılığıyla diş eti bağ dokusundaki kollajeni parçalayarak doku yıkımına yol açar. Patojenite göstermeleri için bakterilerin üç temel özelliği olmalıdır: Periodontal dokularda koloni oluşturabilme, konak savunma mekanizmalarını aşma ve doku yıkımına neden olan virülans faktörlerine sahip olma (Hernández ve ark. 2011). Periodontal yıkıcı lezyonlarla ilişkili başlıca organizmalar arasında *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola* yer alır (Zambon 1996).

Periodontal hastalıkların histopatolojik bulguları arasında birleşim epitelinin apikale göçü ile periodontal cep oluşumu ve epitelde polimorfonükleer lökosit (PMNL) birikimi gözlemlenir (Bartova ve ark. 2014). Yardımcı T-hücreleri (Th1 ve Th2) hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. İnterlökin (IL) -2 ve tümör nekrotize edici faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler erken dönemde Th1 aracılığıyla salgılanırken, IL-4, IL-5 ve IL-6 gibi sitokinler Th2 hücrelerinden hastalığın ileri safhasında salgılanır (Pihlstrom ve ark. 2005). Page ve Schroeder, periodontal dokularda histolojik değişiklikleri başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş diş eti lezyonları olarak sınıflandırmıştır (Page ve Schroeder 1976).

Başlangıç lezyonu, plak birikiminden 2-4 gün sonra ortaya çıkar. Enflamasyon, damarsal geçirgenliğin artması ve nötrofillerin dokulara göçü ile karakterizedir. IL-1 ve IL-17 sentezi, enflamatuvar yanıtı güçlendirmekte önemli rol

oyun. Erken lezyonda, gingivitisin klinik bulguları 4-7 gün sonra ortaya çıkar; vasküler değişiklikler ve kollajen doku yıkımı %60-70 oranında artar. Yerleşmiş lezyon, 2-3 hafta sonra plazma hücrelerinin baskın olduğu kronik gingivitisin klinik bulgularını gösterir. İlerlemiş lezyon, alveoler kemik yıkımını içerir ve TNF- $\alpha$ , IL-1 ve Prostaglandin (PG) E2 gibi mediyatörler kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynar (Moughal ve ark. 1992).

Sitokinler, enflamatuvar süreçte önemli bir yer tutar ve doku homeostazını düzenler. TNF- $\alpha$ , hücreyel göç ve doku yıkımında önemli bir etkiye sahiptir ve IL-1 $\beta$  ile birlikte matriks metalloproteinaz (MMP) ve nükleer faktör kappa B reseptör aktivatör proteini ligandı (RANKL) aracılığıyla kemik yıkımına katkıda bulunur (Hanada ve Yoshimura 2002). IL-1 $\beta$ , periodontal dokularda enflamasyon ve doku yıkımını tetikleyen başlıca sitokinlerden biridir (Matsuki ve ark. 1993). IL-6 ise hem pro-enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özelliklere sahip olup, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Mazurek-Mochol ve ark. 2024).

Periodontal hastalıklarda IL-6'nın aşırı üretimi, alveoler kemik yıkımına neden olabilir ve bu sitokin, osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda MMP'lerin üretimini artırarak ekstraselüler matriks (ESM) yıkımına yol açar (Apolinário Vieira ve ark. 2021). Serbest radikaller, son yörüngesinde eşleşmemiş elektron bulunduran kararsız atom, molekül veya iyonlardır. Diğer moleküllerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimi gösterirler. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROT) olarak, nitrojen kaynaklı olanlar ise reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak adlandırılır. Hücrelerde süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ) gibi reaktif oksidanlar oksidatif strese neden olur ve hücreyel yapıların hasar görmesine yol açar.  $H_2O_2$  ve nitrik oksit (NO) gibi moleküller, hücre içi sinyal iletiminde ve patojenlere karşı konak yanıtında önemli rol oynar. Diğer yandan bu moleküllerin yüksek konsantrasyonları hücre ölümüne yol açabilir. Oksidatif stresin artışı, protein, DNA ve lipidlerde geri dönüşümsüz hasarlara neden olabilir. Bu süreçler yaşlanma ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Lipid peroksidasyonu (LPO) ve tiyobarbitürik asit reaktif substanslar (TBARS), hücreyel hasarın biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır. Oksidatif stres, Sies tarafından "prooksidan ve antioksidan dengesinde prooksidan lehine potansiyel hasarla sonuçlanan bozulma" olarak

tanımlanmıştır (Sies 1997). Son yıllarda yapılan birçok çalışma, oksidatif stresin periodontitis ile güçlü bir korelasyonu gösterdiğini ortaya koymuştur.

ROT'lar, enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar ve Halliwell tarafından tanımlanan dört kriteri karşılar (Halliwell 2000). ROT'lar düşük seviyelerde patojenleri yok edebilir ve biyolojik süreçlerde faydalı olabilir; ancak aşırı ROT üretimi, enflamatuvar kaskadı tetikleyerek periodontal dokularda ciddi hasarlara neden olur. Subgingival dental plakta bulunan patojenik bakteriler ve lipopolisakkaritler (LPS), TNF- $\alpha$  ve diğer toll-like reseptörleri (TLR) aracılığıyla ROT üretimini tetikler. Bu durum, osteoklast aktivasyonuna ve MMP seviyelerinin yükselmesine neden olarak doku yıkımına yol açar. Periodontal dokuların tahrip olması, oksitlenmiş proteinler, enflamatuvar araçlar ve lipid peroksidlerin fazla miktarda üretilmesiyle sonuçlanır; bu ürünler de nötrofiller, fibroblastlar ve makrofajların daha fazla ROT üretmesini teşvik eder (Matthews ve ark. 2007; Ling ve ark. 2016).

Uyku ve oksidatif stres arasındaki ilişki bir çok çalışmada ele alınmıştır. Uyku, sinir sisteminin gelişimi ve onarımı, metabolik atıkların uzaklaştırılması ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi gibi hayati fonksiyonlarda önemli rol oynar. Uyku bozuklukları, vücudun çeşitli fonksiyonlarını etkileyen ciddi fizyolojik sonuçlara yol açabilir (Aserinsky ve Kleitman 2003). Uyku yoksunluğu ile oksidatif hasar arasındaki bağlantı tartışmalı olsa da, bazı çalışmalar uyku sırasında beyinde ve periferik organlarda biriken serbest radikallerin uzaklaştırılabileceğini öne sürmüştür (Reimund 1994). Uyku yoksunluğu, mitokondriyal solunuma dayanan beyin enerji metabolizmasını artırarak oksidatif stresin yükselmesine neden olabilir (Maquet 2000).

Uyku yoksunluğunun enflamatuvar süreçlerle ilişkisi de önemli bir konudur. Uyku yoksunluğu, enflamatuvar belirteçlerde artışa neden olabilir. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 seviyeleri, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkilendirilmiştir (M. R. Irwin ve Cole 2011). Uyku bozuklukları üzerine yapılan çalışmalarda, uyku yoksunluğunun daha yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu ancak TNF- $\alpha$  ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur (M. R. Irwin ve ark. 2016).

Uyku yoksunluğunun hayvan deneylerinde kullanılan üç ana modeli; gentle handling yöntemi, disk-overwater flower pot yöntemi ve multipl modifiye platform modelidir (MMPM). Bu modeller arasında MMPM, hayvanlar üzerinde en yaygın kullanılan yöntemdir ve uyku yoksunluğu çalışmalarında sosyal izolasyon ve stres faktörlerini minimize etmeye yardımcı olur (Villafuerte ve ark. 2015).

Bu tez çalışmasında deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda uyku yoksunluğunun periodonsiyum, oksidatif stres ve enflamatuvar parametreler üzerindeki etkisini incelenmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Periodontal Hastalıklar**

Periodontal hastalık terimi, dişleri destekleyen diş eti, alveoler kemik ve bağ dokusunun çok çeşitli akut ve kronik enflamatuvar durumlarını kapsar. Periodontal hastalık, dişler ve diş etleri üzerinde bir biyofilm tabakası olan mikrobiyal plaktaki bakterilerin başlattığı, diş etinin lokalize iltihaplanması olan gingivitis ile başlar (D. F. Kinane ve ark. 2017). Gingivitis dünya çapında yetişkinlerin %50-90'ını etkilemektedir ve etkili ağız hijyeni ile kolayca geri döndürülebilir (Albandar ve Rams 2002). Diş etinde başlayan iltihabın çevre dokulara yayılmasıyla cep derinliğinde artış, alveoler kemik yıkımı ve klinik ataşman kaybı ile karakterize periodontitis tablosu oluşmaktadır (Mariotti 1999).

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların ana etiyolojik faktörüdür. Oral mikrobiyaya ile konağın karşılıklı ilişkisinde mevcut bir denge söz konusudur (Socransky ve Haffajee 2005). Dental plağın akümüasyonu oral mikrobiyatanın disbiyozisine sebep olarak periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesine neden olur (D. F. Kinane ve ark. 2017). Sistemik hastalıklar, genetik faktörler, stres ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri periodontal hastalığın şiddetini etkilemektedir (Armitage 2004). Bu risk faktörlerinin değerlendirilmesi, hastalığın etiyolojisinde primer risk faktörü olan mikrobiyal biyofilmin hekim tarafından uzaklaştırılması ve bunu takiben kişinin günlük ağız hijyenini yerine getirmesiyle periodontal hastalıklar önlenebilir (Apatzidou ve Kinane 2010).

#### **2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması**

Hastalıkların etiyolojisini, patogenezini ve tedavisini sistematik olarak incelemek için sınıflandırma sistemleri gereklidir. Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında önemli dönüm noktası 1989 Dünya Klinik Periodontoloji Çalıştay'ında ortaya koyulmuştur. Bu çalıştayda periodontal hastalıklar temel olarak beş kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler: erişkin periodontitis, erken başlangıçlı periodontitis, sistemik hastalıkla ilişkili periodontitis, nekrotizan ülseratif periodontitis, refrakter periodontitistir.

1989 sınıflandırmasının gingivitis bileşeninin olmaması, hastalığın başlangıç yaşı ve ilerleme hızının yeterince vurgulanmaması, sınıflandırma kriterlerinin

yetersiz ve belirsiz olması gibi pek çok eksikliği mevcuttur (Armitage 2000). Periodontal hastalıklar için revize edilmiş bir sınıflandırma sistemine duyulan ihtiyaç, 1996 Dünya Periodontoloji Çalıştay'ında vurgulanmıştır (Armitage 1996). 1999 yılında Uluslararası Periodontal Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılması Çalıştayında yeni bir sınıflandırma üzerinde anlaşmaya varılarak şu ana başlıklar oluşturulmuştur: diş eti hastalıkları, kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar, periodontal apseler, endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis, gelişimsel veya kazanılmış deformiteler (Armitage 2000).

Bu sınıflandırma klinik uygulama ve bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan işlevsel bir çerçeve sağlamış olsa da hastalık gruplarının kesin sınırlarla birbirlerinden ayrılamaması, hastalıkların patoloji ayrımının eksikliği, tanıda belirsizlik ve uygulama zorlukları gibi dezavantajları bulunmuştur (Papapanou ve ark. 2018).

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu, 1999 sınıflandırmasını güncellemek ve peri-implant hastalıklar için de benzer bir şema geliştirmekle amacıyla 2017 yılında Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve Durumların Sınıflandırılmasına İlişkin Dünya Çalıştayını düzenlemiştir (Caton ve ark. 2018). Çalıştay, fizyopatoloji konusundaki mevcut bilgiler doğrultusunda üç periodontitis formunun tanımlanabileceğine karar vermiştir:

- 1.Nekrotizan periodontitis
  - 2.Sistemik hastalık belirtisi olarak periodontitis
  - 3.Periodontitis (Daha önceden kronik veya agresif olarak ayrılan hastalık tanımı tek bir periodontitis kategorisi altında toplanmıştır.)
- Ek olarak tedavi edilmiş durumlar ve peri-implant hastalıklar da sınıflamaya dahil edilmiştir.

#### **2.1.1.1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar**

Periodontal sağlık, bireyin normal işlevlerini sürdürmesini engelleyen, geçmiş hastalıklardan kaynaklanan herhangi bir zihinsel veya fiziksel hasarın bulunmadığı, iltihaplı periodontal hastalıklardan tamamen uzak bir durum olarak tanımlanır. Mutlak periodontal sağlık durumunda, klinik ataşman kaybı (KAK), sondlamada kanama (SK) ve radyografik kemik kaybı (RKK) görülmez. Sondlama derinliği (SD)

en fazla 3 mm'dir. Histolojik olarak periodonsiyumda eritem, ödem ve pü gibi enflamasyon bulguları gözlenmez. Mutlak sağlık teriminin klinik şartlarda gözlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle mutlak sağlıklı olduğu düşünülen bir hastanın klinik sağlıklı terimiyle tanımlanması daha doğru olacaktır. Klinik sağlık, sonlamada kanamanın hiç olmadığı anatomik olarak sağlam bir periodonsiyumda veya azalmış periodonsiyumda, klinik olarak periodontal enflamasyonun anlamlı bulunmaması, diş eti oluşu sıvısında (DOS) enflamatuvar belirteçlerin yokluğu ya da çok düşük miktarda bulunması şeklinde tanımlanabilir (Lang ve Bartold 2018).

#### **2.1.1.1.1. Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)**

Gingivitis, periodontal dokularda biriken mikrobiyal dental plağa karşı diş etinin doğrudan bağışıklık tepkisi sonucu görülen enflamatuvar durumdur. Sigara, bazı ilaçlar, ergenlik ve hamilelikte meydana gelen hormonal değişiklikler gibi çeşitli faktörler gingivitis modifiye eder (Kinane 2001). Plak organizasyonu bozulduğunda gingivitis geri dönüşümlüdür (Lang ve ark. 2009).

#### **2.1.1.1.2. Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)**

Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar çoğunlukla sistemik hastalıklarla ilişkili olarak nadir görülen durumlardır. Diş eti dokularıyla sınırlı patolojileri de temsil edebilirler. Lezyonların etiolojisine göre şu ana başlıklar altında sınıflandırılabilirler (Holmstrup ve ark. 2018).

1. Genetik- Gelişimsel Bozukluklar
2. Spesifik Enfeksiyonlar
3. Enflamatuvar ve İmmün Sistem Lezyonları
4. Reaktif Lezyonlar
5. Neoplazmalar
6. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar
7. Travmatik Lezyonlar
8. Diş Eti Pigmentasyonu

#### **2.1.1.2. Periodontitis**

Periodontitis, kronik enflamatuvar yanıtla başlayıp diş eti ve çevresindeki destek kemiğin ilerleyici kaybına neden olabilen, oldukça yaygın bir hastalıktır (Pihlstrom ve ark. 2005). Periodontitisin temel özelliği, oluşan iltihap nedeniyle periodontal dokulardaki destek kaybıdır.

Klinik olarak, bir hastanın periodontitis vakası olarak kabul edilebilmesi için birbirine komşu olmayan en az iki dişte, interdental KAK bulunmalı ve ceplerin SD  $\geq 3$  mm olmalıdır. Bu ataçman kaybının periodontitis dışı nedenlere dayanmadığı titizlikle değerlendirilmelidir. Bu nedenler;

- 1) Travmatik kökenli diş eti çekilmesi,
- 2) Dişin sement bölgesine kadar uzanan diş çürüğü,
- 3) Üçüncü molar dişin pozisyonu veya çekimi ile ilişkili olarak, ikinci molar dişin distal yüzeyinde KAK bulunması,
- 4) Marjinal periodonsiyum üzerinden drene olan endodontik lezyon,
- 5) Dikey kök kırığı varlığı olarak sayılabilir (Papapanou ve ark. 2018).

Yeni sınıflama ile mevcut periodontal hastalığın şiddeti (evre) ve derecesi tanımlanmıştır. Evre belirleme KAK, RKK miktarı ve yüzdesi, SD, açıl kemik defektlerinin varlığı ve yaygınlığı, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitis nedeniyle diş kaybı gibi pek çok değişkenin dikkate alındığı dört kategoriye (1 ile 4 arası) ayrılır. Evre; hastalığın mevcut ciddiyetine ve tedavinin karmaşıklığına bağlı olarak değişir, hastalığın yaygınlığı ve dağılımını açıklar (Caton ve ark. 2018).

Derecelendirme, periodontitisin ilerlemesiyle ilişkili genel sağlık durumu, sigara ve diyabet gibi metabolik faktörleri kapsar. A (düşük risk), B (orta risk), C (yüksek risk) olarak üç derece belirlenmiştir (Caton ve ark. 2018). Derecelendirme, eski tanısal kalitedeki radyografların varlığında son beş yıldaki RKK miktarına, yokluğunda ise dentisyonda en kötü etkilenen dişte yaşı bir fonksiyonu olarak RKK'nin değerlendirilmesine ve vaka fenotipine dayanmaktadır. Modifiye edici faktörler olarak hastanın glikoz seviyesi ve bir gündeki sigara içme miktarı değerlendirilir.

Bu şekilde, periodontitisin geçmişe yönelik değerlendirilmesi, tedavi sonuçlarının ve hastalığın genel sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin analizi yapılabilmektedir. Tonetti ve ark., evre ve derecelendirme sisteminin belirleyici unsurlarını ve pratik uygulamasını açıklamıştır (Tonetti ve ark. 2018).

#### **2.1.1.2.1. Periodontitis Evreleri (Stage)**

**Evre 1:** KAK'ın erken evresini temsil eder, bu nedenle teşhisi zordur. KAK 1-2 mm'dir, RKK horizontal seyrederek ve koronal üçlüde kök uzunluğunun %15'inden azdır. Periodontal kaynaklı diş kaybı görülmez. SD 4 mm veya daha

azdır. Tükürük biyobelirteçleri veya yenilikçi görüntüleme teknikleri erken evrenin teşhisinde kullanılabilirler.

**Evre 2:** İnterdental KAK 3-4 mm'dir. Kökün %15-33'ü arasında RKK vardır. Periodontal kaynaklı diş kaybı yoktur. SD 5 mm veya daha azdır. RKK genellikle horizontal seyredir.

**Evre 3:** Bu evrede 5 mm veya daha fazla interdental KAK mevcuttur. Kemik içi defektler kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanır. Furkasyon tutulumu (sınıf II ve III), periodontal kaynaklı diş kaybı öyküsü (en fazla 4 diş) ve lokalize kret defektlerinin bulunması ile komplike hale gelen derin periodontal lezyonlar mevcuttur. Bu durum implant cerrahisi için negatif bir tablo oluşturur. Çiğneme fonksiyonu kaybedilen dişlere rağmen korunmuştur.

**Evre 4:** İnterdental KAK 5 mm veya daha fazladır. Periodontal nedenli diş kaybı 5 veya daha fazladır RKK kökün orta üçlüsüne veya daha apikaline uzanır. Sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hiper mobilitesi oluşabilir. Diş kaybının sonuçlarına bağlı olarak daha komplike hale gelir. Bu evrede çoğunlukla çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu veya restorasyonu gereklidir. Tablo 2.1.'de periodontitisin evreleri özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** Periodontitis Evreleri (Tonetti ve ark. 2018)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya apikal 1/3lüye uzanan	Orta veya apikal 1/3lüye uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı kaybedilen diş yok	Periodontal kaynaklı ≤4 diş kaybı	Periodontal kaynaklı ≥5 diş kaybı	
Komplekslilik	Lokal	Sondalama derinliği ≤4 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Sondalama derinliği ≤5 mm Genellikle horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak Sondalama derinliği ≥6mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II - III furkasyon defektleri Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak Çiğneme disfonksiyonu Sekonder oklüzal travma (diş mobilitesi ≥2) Şiddetli alveol kret kaybı Dikey boyut azalmış 20den az diş (10 karşılıklı diştan az)
Boyut ve dağılımı	Tanımlayıcı Bölge	Lokalize (≤%30 diş) , Generalize, Molar-İnsizal Bölge			

### 2.1.1.2.2. Periodontitis Dereceleri (Grade)

**Derece A:** Hastalığın yavaş seyirli olmasını ifade eder. 5 yıldan daha fazla süreli takipte KAK veya RKK izlenmemektedir. RKK yüzdesinin yaşa oranı 0,25'ten azdır. Mikrobiyal dental plak fazla ancak yıkım fazla değildir. Diabetes Mellitus (DM) ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri yoktur.

**Derece B:** Hastalığın orta derecede ilerleme hızını ifade eder. 5 yıldan fazla süreli takipte 2 mm'den az RKK görülmektedir. RKK yüzdesinin yaşa oranı 0.25 ile 1 arasındadır. Plak birikimiyle kemik yıkımının orantılı olduğu görülmektedir. Sigara kullanımı günde 10 adetten azdır. DM hastalarında Hemoglobin A1c (HbA1c) değeri %7'den düşüktür.

**Derece C:** Hastalığın hızlı ilerlediğini ifade eder. 5 yıldan fazla süreli takipte en az 2 mm'lik RKK görülmektedir. RKK yüzdesinin yaşa oranı 1'den fazladır.

Periodontal yıkımın plak birikim miktarına göre orantısal olarak daha fazla olduğu görülür. Hastalarda günde 10 adet veya daha fazla sigara kullanımı vardır. DM hastalarında HbA1c düzeyi %7'den yüksektir. Tablo 2.2'de periodontitisin dereceleri özetlenmektedir.

**Tablo 2.2.** Periodontitisin Dereceleri (Tonetti ve ark. 2018)

Periodontitis Derecesi		Grade A: Yavaş ilerleme	Grade B: Orta hızla ilerleme	Grade C: Hızlı ilerleme	
Birincil Kriterler	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Veri analizi (Radyografik kemik kaybı veya Klinik ataçman kaybı)	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda $\geq 2$ mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Vaka fenotipi	Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündürülen modeller (örn. molar-insizal bölge)
		Kemik kaybı% / yaş	<0.25	0.25 - 1.0	> 1.0

### 2.1.2. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesindeki en önemli faktör subgingival mikrobiyal dental plakıdır (Kinane 2001). Gram (-) anaerobik, fakültatif bakteriler ve onların ürünlerine karşı oluşan konak cevabı arasındaki denge bozulduğunda periodontal hastalık gelişir. Bakteri ve konak etkileşiminin yanı sıra genetik ve kazanılmış risk faktörlerinin de hastalığın seyrini etkilediği görülmüştür (Page ve Kornman 1997).

Virülans faktörleri ve salgıladıkları enzimleri ile periodontopatojen bakteriler diş eti bağ dokusundaki kollajeni parçalamaktadırlar. Periodontal mikroorganizmaların patojenite göstermeleri için en az üç özelliği bulundurmaları gerekir. Bunlar; mikroorganizmaların periodontal dokularda koloni oluşturabilmesi, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşabilmesi ve direkt olarak doku

yıkımına neden olacak virülans faktörlerine sahip olmasıdır (Hernández ve ark. 2011). Derin yıkıcı periodontal lezyonlarla ilişkili başlıca organizmalar: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola*'dır (Zambon 1996).

Periodontal hastalıkların histopatolojik bulguları, birleşim epitelinin mine-  
sement sınırının apikaline doğru kayması sonucu periodontal cep oluşumunu içerir. Ayrıca, birleşim ve cep epitelinde PMNL birikimi, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu da gözlemlenir (Bartova ve ark. 2014). Literatürde periodontal hastalıkların patogenezi genel anlamda yardımcı T-1 (Th1) / yardımcı T-2 (Th2) hücreler üzerinden açıklanmaktadır. IL-2, TNF- $\alpha$  gibi hücre sel bağışıklıkta etkili olan sitokinler Th1 aracılığıyla hastalığın erken döneminde salgılanırken, humoral bağışıklıkta rol oynayan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ise Th2 hücrelerinden hastalığın ileri safhasında salgılanmaktadır (Pihlstrom ve ark. 2005).

Page ve Schroeder, periodonsiyumda meydana gelen histolojik değişiklikleri başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş diş eti lezyonları olarak tanımlamışlardır (Page ve Schroeder 1976).

### **Başlangıç Lezyonu:**

Plak birikiminden sonraki 2 ile 4 gün içinde gelişir. Biyofilmin devamlılığı sebebiyle periodonsiyumda her zaman düşük derecede kronik enflamatuvar yanıt görülür. Dolayısıyla başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı diş eti dokularında görülen subklinik histolojik bir tablodur. İlk olarak yerleşim gösteren streptokokların hücre duvarı komponentlerinden lipoteikoik asitler, kompleman sistemini çalıştırarak anafilotoksik ürünleri açığa çıkarır. Bu anafilotoksinler, özellikle kompleman bileşeni C3a ve C5a, mast hücrelerinden histamin gibi vazoaktif aminlerin sentezini uyarır ve bu süreç, başlangıç lezyonunun en önemli bulgularından biri olan damar geçirgenliğinin artmasına yol açar.

Damarsal geçirgenliğin artması sonucu, nötrofiller ve monositler bağ dokusu boyunca diş eti sulkusundaki kemotaktik uyarıcı bakteriyel ürünlerin kaynağına doğru yönelirler. Hücreler arası adezyon molekülü-1 ve endotelyal selektin gibi adezyon molekülleri, bu hücrelerin kılcal damarlardan bağ dokusuna geçişini kolaylaştırır.

Lokal mikrosirkülasyondaki hidrostatik basıncın artışı DOS miktarını artırır. Bağ dokusunda perivasküler bölgede kollajen yapıda azalma, iltihabi hücreler ve serum proteinlerinde ise artış görülür. Başlangıç lezyonunda baskın hücre topluluğu olan PMNL'ler aracılığıyla IL-1 ve IL-17 sentezlenir.

IL-1; daha fazla PMNL'nin bölgeye kemotaksisini, makrofajların aktivasyonunu, T lenfositlerin çoğalması ve aktive olmasını, PG ve MMP gibi enflamatuvar enzimlerin ve diğer IL sentezini uyarıcı önemli bir enflamatuvar sitokindir.

IL-17; En önemli kemotaktik faktörlerden biri olan IL-8'in sentezini tetikler ve bu süreç, bölgeye daha fazla PMNL göçünü sağlayarak bakteriyel uyarılara karşı immün yanıtın güçlenmesine katkıda bulunur.

### **Erken Lezyon:**

Plak birikiminin 4-7 gün sonrasında, gingivitisin erken klinik belirtilerinin görüldüğü durumdur. Kılcal damarların çoğalması ve devam eden vazodilatasyon sonucunda postkapiller venüllerin oluşumu gözlemlenir. Doğal infiltrat karakterine sahip olan DOS, bu evrede enflamatuvar medyatörlerin baskın olduğu eksuda formunu alır.

Vasküler enflamatuvar değişiklikler belirginleşir ve perivasküler alanda enflamatuvar infiltrat artışı görülür. PMNL'lerden ve mast hücrelerinden salınımı artan IL-17 ve TNF- $\alpha$  aracılığıyla birleşim epitelinde endotel hücre lökosit adezyon molekülü-1 ve hücreler arası adezyon molekülü-1 gibi hücre adezyon molekülleri açığa çıkar. Bu süreç sonunda hücreler arası alanda genişlemeyle bakteriyel ürünlerin dış eti dokularına difüzyonu artar (Moughal ve ark. 1992). Birleşim epitelinde retepegler görülür, kollajen doku yıkımı %60-70 oranında artmıştır (Page ve Schroeder 1976). Adezyon molekülleri IL-8 sentezini tetikler ve bölgeye PMNL akışı devam eder. PMNL infiltrasyonu artarak devam etse de lenfosit ve makrofajlar bu evrenin baskın enflamatuvar hücreleridir (Seymour ve ark. 1983).

### **Yerleşmiş Lezyon:**

Plak birikiminin 2-3 hafta sonrasında kronik gingivitisin klinik bulguları gözlenir. Yerleşmiş lezyon bağ doku içinde plazma hücrelerinin baskın olması ile karakterizedir (Seymour ve Greenspan 1979). T hücre yoğunluğu artmaya devam

eder ancak spesifik antijenlere duyarlı olan B hücreli lenfositlerin yerleşmiş lezyonda daha baskın olduğu görülür.

*A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* gibi periodontopatojenlerin antijenlerine karşı yüksek B hücre antikor seviyeleri tespit edilmiştir. Bu antikor üretimini takiben başlıca immünoglobulin (Ig) G salgılanır. Ig G salınımını sırasıyla Ig M ve Ig A takip eder.

Periodontal doku yıkımında önemli bir mediyatör olan IL-1'in erken lezyonda kaynağı makrofajlar iken, yerleşmiş lezyonda B lenfosit kaynaklı olduğu görülmüştür (Dibart ve ark. 1998). B lenfosit kaynaklı IL-1 ile beraber pro-enflamatuar TNF- $\alpha$ , IL-8, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), MMP-8 salınımı da artar. Artan IL-1 ve TNF- $\alpha$  önemli bir kemik yıkım mediyatörü olan PGE2 sentezini artırır. Birleşim epiteli bağ dokusuna proliferasyon olarak apikale doğru migrasyon gerçekleştirir. Bu safhadan sonra sulkus epiteli periodontal cep epiteli adını almaktadır. Yerleşmiş lezyonda KAK ve RKK görülmez.

#### **İlerlemiş Lezyon:**

Enflamatuvar hücre yapısının aynı olmasına rağmen KAK ve RKK gözlenmesiyle diğer lezyonlardan ayrılır. Perivasküler alanlarda kollajen fibrillerde görülen kayıp periodontal bütünlüğü etkilediği için enflamasyon alveoler kemiğe ilerlemiştir. Kemik yıkım mekanizmasında TNF reseptör ailesinden nükleer faktör kapp B (NF- $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B'nin reseptör aktivatör (RANK) proteini, RANKL ve osteoprotegerin proteini temel mediyatörlerdir. RANK preosteoklast hücrelerde bulunur ve RANKL ile bağlanarak, N-terminal kinazı aktive eder. NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile osteoklast farklılaşmasını engeller (Bartold ve ark. 2010). Bu yolak ile kemikteki yapım yıkım dengesi sağlanır.

Fibroblastlar ve makrofajlar enflamatuvar yanıtta öncülük eden IL-1, TNF- $\alpha$ , PGE2 aracılığıyla MMP üretimini indükler. MMP'ler, hücre dışı alanda kollajen dokuyu fagosite eder ve lezyon ilerledikçe alveoler kemik kaybı belirginleşir. Doku yıkımına karşı PGE2, hem IL-1 hem de TNF- $\alpha$  üretimini baskılayarak tüm enflamatuvar yolak üzerinde bir kontrol sağlar. Transformasyon edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi diğer sitokinler ise, MMP'lerin üretimini baskılar (Page 1991). Periodontal hastalıklarda doku yıkım süreci IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  ve PGE2 gibi yapım ve yıkım molekülleri arasındaki denge sonucunda şekillenir.

## 2.2. Sitokinler

Sitokinler, enflamasyonun başlangıcında ve ileri safhalarında yer alan düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir (Cekici ve ark. 2014). Aktive olan hücrelerden sentezlenip salgılanan sitokinler, doku homeostazını, lokal ve sistemik bağışıklık yanıtını düzenler (Whicher ve Evans 1990). Genellikle geçici olarak üretilirler ve son derece güçlüdürler. Pikomolar konsantrasyonlarda etki ederler ve spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girerler (Bendtzen 1994; Gemmell ve ark. 1997). Sitokinler genellikle NF- $\kappa$ B transkripsiyonunun artışıyla ilişkili genetik düzenleme yoluyla salgılanır (Hanada ve Yoshimura 2002). Sitokinler etki mekanizmalarına göre pro-enflamatuvar sitokinler, anti-enflamatuvar sitokinler, kemotaktik sitokinler, lenfositlerin regulasyonu ve aktivasyonunda rol oynayan sitokinler ve büyüme faktörleri olarak sınıflandırılabilir (Bendtzen 1994).

### 2.2.1. Tümör Nekrotize Edici Faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ )

İmmün sistem üzerinde çeşitli etkileri olan TNF- $\alpha$ , aktive makrofaj, lenfosit, doğal katil gibi pek çok hücreden üretilen, hücre göçünden doku yıkımına kadar birçok işlevi olan önemli bir enflamatuvar sitokindir (Cekici ve ark. 2014). Membrana bağlı veya çözünür olmak üzere iki farklı TNF- $\alpha$  reseptörü mevcuttur.

Adezyon moleküllerinin salınımını, nötrofillerin damar duvarına yapışmasını, hücre göçünü indükler ve ekstrasvazasyona yol açar. Aynı zamanda IL-1  $\beta$  ve IL-6 üretimini artırır. MMP ve RANKL, ESM bozulması ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (Wajant ve ark. 2003; Cekici ve ark. 2014). TNF- $\alpha$  doğrudan osteoklast farklılaşmasını indüklemese de, osteoklast öncülerinde RANK, osteoblastlarda ise RANKL ekspresyonunu indükler (Kobayashi ve ark. 2000; Pan ve ark. 2019). Bu doğrultuda, TNF- $\alpha$  p55 reseptörü eksik olan deneysel periodontitis modeli oluşturulmuş farelerde, MMP ve RANKL ekspresyonunda önemli bir azalma ve periodontitise direnç gözlemlenmiştir (Garlet ve ark. 2007).

TNF- $\alpha$ 'nın diş eti epitel hücrelerinde, T hücrelerinde ve osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Kawai ve ark. 2006; Fujihara ve ark. 2014). Diş eti fibroblastları ve epitel hücrelerinin apoptozuna aracılık ettiği ve diş eti fibroblastlarında ESM üretimini engellediği bildirilmiştir. Bu da TNF' nin oral mukoza bariyerine zarar vererek periodontitisin başlamasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Arancibia ve ark. 2013; Basso ve ark. 2016).

### 2.2.2. İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ )

IL-1 ailesi, enflamatuvar yanıt ve doku yıkımının önemli mediyatörlerindendir. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1 reseptör antagonisti bu sitokin ailesinin en bilinen üyeleridir, son çalışmalarda ise bu ailenin on birden fazla üyesi olduğu düşünülmektedir (Barksby ve ark. 2007; Preshaw ve Taylor 2011). Bu mediyatörler, fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler, osteoblast, mononükleer fagositler gibi çeşitli hücreden üretilirler. Matsuki ve ark., çalışmalarında iltihaplı diş etinde IL-1 mRNA'sını eksprese eden hücrelerin makrofajlar olduğunu kesin olarak göstermiştir (Matsuki ve ark. 1993). Bu sitokinler, monosit ve makrofaj aktivasyonunda, kemotaksiste, MMP ve PG'lerin salınmasında, T hücre aktivasyonunda rol oynarlar.

### 2.2.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, aktif T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin yanı sıra keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çok çeşitli hücreler tarafından salgılanabilen bir lenfosit kemotaksis faktörüdür (Mazurek-Mochol ve ark. 2024).

IL-6, T hücre ve B hücre farklılaşmasını düzenler. IL-17 salgılayan Th hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla immünolojik yanıtta rol alır. C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz yanıt proteinlerinin sinyalizasyonunda önemli bir görev üstlenir.

Enflamasyon yokluğunda IL-6, TGF- $\beta$  ve düzenleyici T hücrelerini aktive eder. Bu durum ile IL-6 hem pro-enflamatuvar hem anti-enflamatuvar sitokin olma özelliği taşır. Ayrıca IL-6, IL-2 reseptör ekspresyonunu ve diğer pro-enflamatuvar IL kaskadını uyarır (Center ve Cruikshank 1982; Parada ve ark. 1998). Son çalışmalarda IL-6'nın periodontitis gibi immun yanıtla ilişkili hastalık durumlarındaki rolü açıklanmıştır (Nikiforov ve ark. 2023; Sitompul ve ark. 2023; Park ve ark. 2023).

IL-6'ya aşırı yanıtın, kronik enflamatuvar lezyon gelişimine katkıda bulunarak periodontal ligament ve alveoler kemik kaybına neden olabileceği gösterilmiştir (Nibali ve ark. 2012). Alveoler kemikte artmış osteoklastik aktivite ve periodontal patojenik bakterilerin sayıca fazlalığı yüksek IL-6 seviyesiyle ilişkilendirilmiştir (Ptasiewicz ve ark. 2022; Ptasiewicz ve ark. 2022).

IL-6, hem osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu indükleyerek hem de yeni kemik oluşumunu inhibe ederek periodontitis patogenezinde önemli bir

rol oynamaktadır. Osteoklastlar üzerindeki etkisine ek olarak mevcut çalışmalar serum IL-6 seviyeleri normalden yüksek olan periodontitis hastalarında ESM yıkımına neden olan MMP'lerin salınımınıyla ilişkisini göstermiştir (Rudick ve ark. 2019; Plemmenos ve ark. 2021; Apolinário Vieira ve ark. 2021; Isola ve ark. 2021; Mazurek-Mochol ve ark. 2024).

### **2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Son yörüngesinde eşleşmemiş veya eksik elektron bulunduran herhangi bir atom, iyon veya molekül serbest radikal olarak adlandırılır. Serbest radikaller kararsız yapıda olduklarından diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimi gösterirler (Karabulut ve Gülay 2016). Serbest radikaller kaynağını oksijen veya nitrojenden alabilmektedir. Oksijen kaynaklı serbest radikaller reaktif oksijen türleri (ROS) olarak, nitrojen kaynaklılar ise reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak isimlendirilmektedir (Valko ve ark. 2007).

Oksijen canlı hücrelerin başlıca elementidir. Oksijenin indirgenme tepkimesi sonucu oluşan ara ürünler oksidatif hasara sebep olabilir (Yin ve ark. 2011).

Biyolojik sistemlerde; süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), peroksil ( $ROO\cdot$ ), lipit peroksil ( $LOO\cdot$ ), alkoksil ( $RO\cdot$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) ROT olarak sayılabilir. Hipokloröz asit ( $HOCl$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve ozon ( $O_3$ ) ise canlılarda serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilen oksidanlardır, serbest radikaller arasında gösterilmezler (Karabulut ve Gülay 2016).

#### **2.3.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )**

Bir oksijen molekülünün elektron ilave olmuş halidir. Yüksek derecede reaktif özellik taşımaz bu sebeple direkt hücre hasarıyla ilişkilendirilmez. Elektron ilavesiyle doğrudan  $H_2O_2$  oluşturması açısından önem taşır.

#### **2.3.2. Tekli Oksijen ( $O_2$ )**

Eşlenmemiş elektron içermediğinden gerçek bir ROT olarak kabul edilmez. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonu ve bunu izleyen kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirilir. Fotodinamik tedavide, tekil oksijen aktif türdür (Patil ve ark. 2024).

### 2.3.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Temel bir serbest radikal olarak sayılmaz fakat biyolojik membranlara nüfuz edebilme özelliği sebebiyle önemli bir moleküldür. O<sub>2</sub><sup>-</sup> 'ye bir elektron ilavesiyle ya da O<sub>2</sub>'ye iki elektron eklenmesiyle doğrudan oluşur. Nötrofillerin fagozomunda miyeloperoksidaz enzimiyle HOCl'ye dönüştürülür. •OH oluşumuna da öncülük eden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin bir diğer önemli fonksiyonu hücre içi sinyal molekülü olmasıdır (Sundaresan ve ark. 1995; Rhee 1999; Flora 2007).

### 2.3.4. Hidroksil Radikali (•OH)

•OH, diğer ROT'lar ile karşılaştırıldığında biyomoleküllere karşı daha reaktif özellik gösterir, bu sebeple daha fazla doku hasarına sebebiyet verebilir. O<sub>2</sub> molekülünün üç serbest elektron eklenmiş halidir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, demir (Fe<sup>2+</sup>) ve bakır (Cu<sup>+</sup>) gibi geçiş elementleri varlığında indirgenerek •OH 'ye dönüştürülür (Betteridge 2000; Watts ve Teel 2019).

### 2.3.5. Hipokloröz Asit (HOCl)

HOCl nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller tarafından salınan, güçlü oksitleme kabiliyetiyle patojenleri ortadan kaldıran antibakteriyel özellikli oksidandır (Rayner ve ark. 2018). Bununla birlikte düşük dozlarda yüksek lipit peroksidasyonu (LPO), protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi zararlara yol açmaktadır (Boecker ve ark. 2023).

### 2.3.6. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

NO; lipofilik, kısa yarı ömürlü, suda eriyebilen, düşük konsantrasyonlarda toksisite göstermeyen ve pek çok fizyolojik olayın gerçekleşmesinde rol alan nitrojen kaynaklı serbest radikaldir (Palmer ve Moncada 1989; Moncada ve ark. 1989). Endojen NO; vazodilatasyon, bağışıklık tepkileri, nörotransmisyon, apoptoz, üreme, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, mRNA translasyonu ve proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonları gibi hücresel süreçte önemli bir efektör ve sinyal iletim molekülü olarak çalışır (O'Dell ve ark. 1991).

Endotel, nöronlar, düz kas, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, hepatositler, kondrositler ve sinoviyositler NO sentezleyen hücrelerdir (Patil ve ark. 2024). Nitrik

Oksit; L-Arginin'den sitokrom P450'nin bir analogu olan Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bu tepkimede NOS, oksijen ve dört tane kofaktör gereklidir. Bu kofaktörler FAD (flavinadenin dinukleotid), FMN (flavin mononükleotid), Hem, BH<sub>4</sub> (tetrahidrobiyopterin)'dir (Marletta 1993).

Üç farklı NOS izoformu vardır: endotelyal NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve indüklenebilir NOS (iNOS). eNOS temel olarak vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. nNOS nöronal sinapslar boyunca retrograd sinyallemede önemli bir rol oynar. iNOS, makrofajlar ve polimorfonükleer hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinde bulunur, enflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive olur (Kendall ve ark. 2001; Patil ve ark. 2024).

NO, diğer hücreler arası iletim sağlayan hormonlar ve nörotransmitterler gibi plazmadaki spesifik proteinlerine bağlanmak yerine direkt olarak hedeflediği hücreye ulaşır. Böylelikle oluşturmayı hedeflediği etkiyi direkt olarak gerçekleştirir. NO'nun LPO'da pro-oksidatif ve anti-oksidatif işlevleri vardır (Violi ve ark. 1999). 1993 yılında Bodis ve Haregewoin tükürükte NO varlığını tanımlamış ve böylece NO'nun oral biyolojide incelenmesi için zemin hazırlamıştır (Bodis ve Haregewoin 1993). NO seviyeleri, enflamasyona yanıt olarak artan iNOS aktivitesi nedeniyle agresif periodontitiste yükselme eğilimindedir.

#### **2.3.6.1. NO'nun Antibakteriyel Etkisi**

iNOS tarafından üretilen NO, *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi bakterileri etkili bir şekilde ortadan kaldırarak patojenlere karşı savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Tükürük bezlerinde bulunan NOS aracılığıyla salgılanan NO; tükürük vazoregülasyonunun ve salgılanmasının önemli bir düzenleyicisidir. Sağlıklı bireylerin ağız boşluğunda NO üretimi, tükürük nitrit seviyesi ve pH ile ilişkilidir. Araştırmalar, ağız içi pH'daki düşüşün NO üretimindeki artışla ilişkisini göstermiştir.

#### **2.3.6.2. NO'nun Konak Dokudaki Yıkım Etkisi**

Periodontitis tablosunda fibroblastlar ve makrofajlar siklooksijenaz (COX-2) ekspresyonunda artışa sebep olurlar. COX-2 enziminin indüklenebilir izoformu, periodontal hastalıklarda NO'nun konak dokular üzerindeki başlıca zararlı etkisiyle ilişkilidir. PG'ler bu hücre tipleri tarafından COX-2 aktivitesi yoluyla üretilir.

Kemik metabolizmasında osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu ile osteoblast aracılı kemik oluşumu arasında bir denge söz konusudur. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar NO üretebilir ve NO'ya tepki verebilir. NO'nun osteoblastlar üzerindeki etkileri iki fazlıdır: yüksek konsantrasyonlarda NO, nitroztatif stresi indükleyen güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşturmak için  $\text{O}_2^-$  anyonlarıyla reaksiyona girer. Osteoblast fonksiyonunu inhibe eder, proteinler, lipitler ve DNA gibi hücrenel bileşenlere zarar verir ve böylece osteoblast fonksiyonunu bozar. Düşük konsantrasyonlarda NO, oksidatif stresi azaltarak ve osteoblast fonksiyonu için uygun bir ortam yaratarak antioksidan özellikler sergileyebilir (Chapple 1996).

### **2.3.7. Total Oksidan Seviye (TOS)**

TOS ölçümü oksidan düzeylerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine vücuttaki toplam oksidan durumunun stabil, düşük maliyetli ve pratik hesaplanması yönünden önemlidir. 2005 yılında, çeşitli oksidan türlerin asidik ortamda demir iyonunun ( $\text{Fe}^{2+}$ ) oksidasyonu ile ilişkisine dayanan bir test yöntemi geliştirilerek TOS ölçmek için kullanılmıştır (Erel 2005). Yani bu ölçüm, mevcut oksidanların ferröz iyon-dianisidin kompleksini ferrik iyonla okside etmesi prensibine dayanmaktadır. Asidik Ph'da ferrik iyon renkli bir kompleks oluşturur. Açığa çıkan renk spektrofotometrik olarak ölçülürerek mevcut serum örneğindeki total oksidan moleküllerinin tayinini sağlar (Erel 2005).

### **2.3.8. Total Antioksidan Seviye (TAS)**

Oksidatif stres biyobelirteçlerinin değerlendirmesi, hem hastalık durumunun hem de antioksidanların etkilerinin tespiti için önemlidir (Rosa ve ark. 2021). TAS ölçümü, olası oksidan tamponlama kapasitesinin ölçülmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Antioksidan moleküller ayrı ayrı tayin edilebilir ancak vücuttaki endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanların sinerjistik etkileşimi TAS ölçümünü gerekli kılar.

TAS analizi hücre dışı enzimatik olmayan antioksidanların plazma konsantrasyonlarının tespitinde kullanılır. Doğrudan TAS ölçen analizler, bir molekülün oksidasyonu engelleme yeteneğine dayanır. En sık kullanılan doğrudan analiz, bir E vitamini analogu olan Trolox eşdeğer antioksidan kapasitesimtestidir. Testin sonuçları, ölçüm için kullanılan zaman aralığında (örneğin 1 dakika) oluşan

radikal miktarına dayanmaktadır. Doğrudan değer bildiren diğer yöntemler arasında oksijen radikal absorbans kapasitesi ve toplam radikal yakalama antioksidan parametresi analizleri bulunur. Dolaylı değer bildiren yöntemler arasında plazmanın ferrik indirgeme yeteneği ve bakır indirgeme antioksidan kapasitesi analizi sayılabilir (Silvestrini ve ark. 2023). TAS ölçümü de TOS gibi spektrofotometrik olarak yapılmaktadır (Erel 2004).

Periodontitisin lokal TAS azalmasıyla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Brock ve ark. 2004; Chapple ve Matthews 2007; Guentsch ve ark. 2008; D'Aiuto ve ark. 2010; Baltacıoğlu ve ark. 2014). Bu iki ölçüm, periodontal ve sistemik durumlar arasındaki etkileşimi ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirecek potansiyele sahiptir (Wang ve ark. 2017).

#### **2.4. Serbest Radikallerin Biyolojik Mekanizmaya Etkileri**

Düşük konsantrasyonlarda ROT ve RNT'nin yararlı etkilerinden söz edilebilir. Bunlara örnek olarak; fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma, hücrel sinyal iletimi, ATP üretimi, apoptoz, DNA ve proteinlerdeki hasarların onarımı, hücre büyümesi, gen transkripsiyonu sayılabilir (Karabulut ve Gülay 2016).

Serbest radikaller ve antioksidan moleküller arasındaki dengenin bozulması sonucunda organizmada oksidatif stres artışı görülür (Storz ve Imlay 1999). Bu durum hücrelerin karbonhidrat, protein, lipit bileşimleri ve enzimlerini etkileyerek mitokondri ve hücre membranının hasarı, apoptozun indüklenmesi ve bunu takiben hücre ölümüyle sonuçlanabilmektedir (Valko ve ark. 2006).

##### **2.4.1. Proteinler Üzerine Etkileri**

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etki derecesi proteinin yapısındaki aminoasit dizilimiyle ilişkilidir. Triptofan, metionin, histidin, tirozin, fenil alanin, sistein gibi yapısında doymamış bağ ve sülfür bulunan amino asitler serbest radikaller ile daha kolay reaksiyon gösterirler (Dean ve ark. 1997; Devasagayam ve ark. 2003).

ROT etkisiyle proteinde peptid zincirinin denatürasyonu, elektriksel yüklenme, çapraz bağların oluşumu, protein fragmentasyonu ve agregasyonu görülebilir. Bu durum proteinin proteolize daha duyarlı hale gelmesiyle sonuçlanır.

Protein oksidasyonu neticesinde peroksitler ve karboniller gibi yan ürünler oluşur (Reddy 2006). Zaman içerisinde kademeli olarak biriken bu protein oksidasyonu ürünleri, yaşlanma ve pek çok hastalıkla ilişkilendirilir (Devasagayam ve ark. 2004).

#### **2.4.2. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile okzoaldehitler ve peroksitler meydana gelir (Gutteridge 1981). Hyalüronik asit bağ dokusunun önemli bir bileşenidir. Enflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıdaki hyalüronik asitin,  $H_2O_2$  ve  $O_2^-$  etkisiyle parçalandığı bildirilmiştir (Monboisse ve Borel 1992; Winrow ve ark. 1993).

#### **2.4.3. Nükleik Asit ve DNA'ya Etkileri**

DNA ile ROT üyelerinden  $\bullet OH$  reaksiyonu sonucunda DNA yapısındaki hidrojen atomlarının kaybı veya artışı gözlemlenebilir. Pirimidin bazındaki C4-C5 bağı özellikle  $\bullet OH$ 'ye karşı hassastır (Fang ve ark. 2002; Devasagayam ve ark. 2004). Nötrofil kaynaklı  $H_2O_2$  hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrenin fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne sebep olabilir. Bu hasarlar arasında baz çifti mutasyonları, zincir kırılmaları, delesyon ve dublikasyon sayılabilir (Wiseman ve Halliwell 1996; Chapple 1997).

#### **2.4.4. Lipitler Üzerine Etkileri**

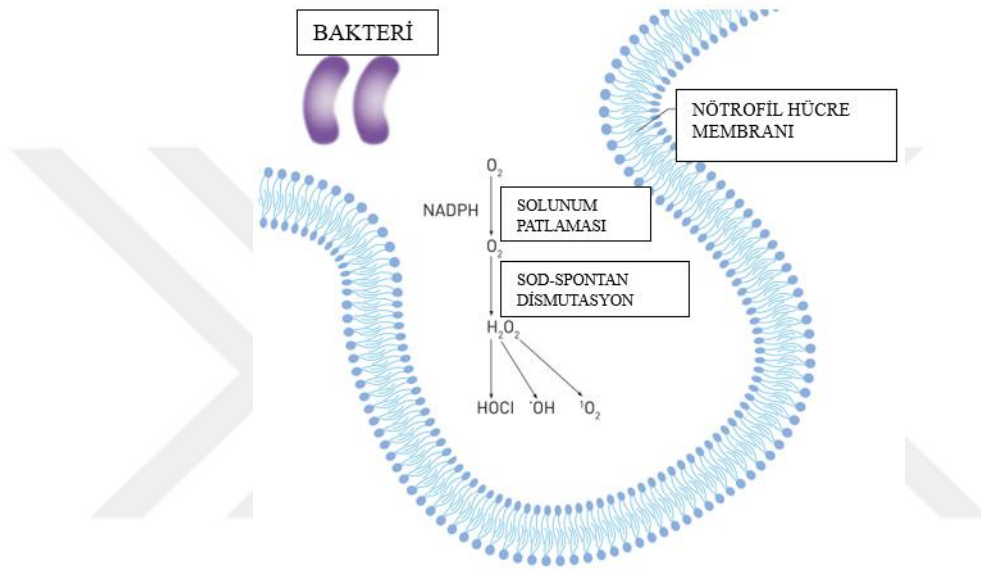
Hücre ve organellerin membranlarında yapı taşı olarak bulunan lipitler, serbest radikal hasarına karşı yüksek hassasiyet gösterirler. ROT ile reaksiyonları sonucunda LPO gerçekleşir, bu tepkime sonucunda fazla miktarda toksik yan ürünler açığa çıkar (Devasagayam ve ark. 2003).

LPO; hidroksil veya peroksitin memrana atağı sonucu bir hidrojen atomunun uzaklaşıp karbon merkezli ( $L\bullet$ ) bir radikalinin oluşmasıyla sonuçlanır. Bu aşamaya başlangıç adı verilir. Oluşan bu karbon radikali konjuge diene sabitlenir, ardından oksijenle reaksiyona girip lipit peroksil radikalini ( $LOO\bullet$ ) oluşturur. Bu radikalden hidrojen atomlarının ayrılması devam eder, daha çok lipit molekülüyle reaksiyona girilir ve lipit hidroperoksit ( $LOOH$ ) radikali oluşur. Bu safha yayılma olarak isimlendirilir. Yüzlerce lipit hidroperoksitin birikmesiyle hücre membran bütünlüğü

bozulur ve hücre yıkımıyla sonuçlanan yok etme evresi gerçekleşir (Batcioglu ve ark. 2009; Karabulut ve Gülay 2016).

#### 2.4.4.1. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS)

LPO sonucu ortaya çıkan malondialdehit kaynaklı düşük molekül ağırlığına sahip biyobelirteçtir. Temel olarak LPO artışını ifade eder. Bu reaksiyona olan özgülüğü ile ilgili tartışmalar olsa da LPO'nun hala en sık kullanılan belirteçdir (Hunnisett ve ark. 1995; Clarkson ve Thompson 2000).



**Şekil 2.1.** Periodontal hastalıkta ROT üretimi. Patojenle karşılaşılmasının ardından, nötrofiller NADPH oksidaz tarafından "solunum patlaması" adı verilen metabolik yol ile  $O_2^-$  üretir.  $O_2^-$  süperoksit dismutaz veya spontan dismutasyon yoluyla  $H_2O_2$  'ye dönüştürülebilir.  $H_2O_2$  ise daha sonra HOCl,  $\bullet OH$  ve  $O_2$  gibi farklı türevlerine dönüştürülebilir (Wang ve ark. 2017).

#### 2.5. Periodontitis Patogenezinde Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türlerinin Etkisi

Çoğunlukla hiperaktif nötrofiller tarafından aşırı üretilen ROT, periodontitis durumunda antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması halinde dokulara zarar verebilir. Bu durum, protein hasarı, DNA hasarı ve LPO metabolitlerinde artış şeklinde kendini gösterir (Patil ve ark. 2024). Oksidatif stres, Sies tarafından "prooksidan- antioksidan dengesinde prooksidan lehine potansiyel hasarla sonuçlanan bozulma" olarak tanımlanmıştır (Sies 1997). Son yıllarda yapılan çok

sayıdaki klinik araştırmada oksidatif stres ve periodontitis arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

ROT'un enflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolünü tanımlarken Halliwell dört kriterden söz etmiştir (Halliwell 2000).

- 1.Yaralanma bölgesinde ROT bulunmalı ve oksidatif hasara neden olmalıdır.
- 2.Doku hasarı, ROT üretimi veya oksidatif hasarın zaman döngüsü ile eşzamanlı veya öncesinde gerçekleşmelidir.
- 3.ROT'un dokulara in vivo olarak tespit edilen konsantrasyonlarda doğrudan uygulanması, hastalıklı dokuda görülen hasarı taklit etmelidir.
- 4.ROT'un ortadan kaldırılması doku hasarını bir dereceye kadar azaltmalıdır.

ROT; fizyolojik seviyelerde periodontal patojenleri yok etme potansiyeline sahiptir ve biyolojik süreçlere fayda sağlayan ikinci bir haberci olarak davranır. Bununla birlikte aşırı miktarda ROT, immünoenflamatuvar kaskad ile antagonistik bir etki göstererek doku hasarına sebep olur. Subgingival dental plakta bulunan patojenik bakteriler ve LPS, kendi DNA'ları aracılığıyla TNF-  $\alpha$  ve diğer toll like reseptörleri (TLR) tetikler. Enflamatuvar sitokinler, aşırı duyarlı PMNL'lerden ROT salınımına neden olur. Aktive edici proteinler-1 ve NF- $\kappa\beta$  ise osteoklastları aktive eder ve MMP konsantrasyonları yükselir. Sonuç olarak doku yıkımı gerçekleşir.

Patojenik biyofilmin başlattığı konak yanıtı sonrasında nötrofiller, periodontal doku ve diş eti oluğuunda toplanan en yaygın iltihap hücreleri haline gelir ve periodontitis durumunda ana ROT kaynağı olduklarına inanılır (Miyasaki 1991). Patojenler tarafından uyarıldıktan sonra, nötrofiller "solunum patlaması" olarak adlandırılan ve NADPH oksidaz tarafından katalize edilen metabolik yol aracılığıyla fagositoz sırasında  $O_2^-$  üretir (Chapple ve Matthews 2007).  $O_2^-$ , fagozomal ve ekstraselüler ortama salınabilir ve ardından  $H_2O_2$ , HOCl,  $OH\cdot$  ve  $O_2$  gibi çeşitli radikal ve radikal olmayan türevlerine dönüştürülebilir. Periodontitis hastalarının nötrofillerinin, sağlıklı kontrol nötrofillerine kıyasla daha fazla ekstraselüler ROT salgıladığı gösterilmiştir (Matthews ve ark. 2007; Ling ve ark. 2016). Periodontitis'teki artan ROT üretimini yalnızca patojenlerle uyarılma sonucunda değil, aynı zamanda genetik yatkınlıkla da ilişkili olabileceğini desteklemektedir (Giannopoulou ve ark. 2008).

In vitro çalışmaları, yalnızca nötrofillerin değil, aynı zamanda diğer fagositlerin ve periodontal dokuların hücrelerinin (örneğin monositler, diş eti fibroblastları ve periodontal ligament hücreleri) de periodontal patojenler ve/veya bunların bileşenleri tarafından uyarıldığında artmış ROT üretimi sergilediğini göstermektedir (Bullon ve ark. 2011; Chang ve ark. 2013; Gölz ve ark. 2014). ROT özellikle ESM üzerinde yıkıcı etkisini gösterir. ESM'nin yapıtaşı olan aminoasitlerin karboksilasyon, deaminasyon, hidroksilasyon, gibi reaksiyonlar sonucunda •OH yan ürün olarak açığa çıkar (Fu ve Dean 1997).

## 2.6. Uyku ve Oksidatif Stres

Uyku, tüm organizmanın işleyişi için son derece önemli olan hayati bir fizyolojik süreçtir. Sinir sisteminin gelişimi ve onarımı, metabolik ürünlerin uzaklaştırılması, enerji seviyesinin korunması, vücut ısısının düzenlenmesi, hemostazın sağlanması, öğrenme ve bellek gibi süreçlerde uyku önemli bir rol oynamaktadır (Aserinsky ve Kleitman 2003).

Günümüzde uyku bozuklukları bireyler arasında yaygın bir şekilde görülmektedir. Bu bozukluklar uykunun miktarı ve kalitesindeki değişiklikleri içermektedir (Mullington ve ark. 2010). Optimal uyku süresi bireyler arasında farklılık göstermektedir ve yetişkinler için ortalama uyku ihtiyacının 7-8 saat civarında olduğu belirtilmektedir (Van Cauter ve ark. 2008; Mullington ve ark. 2010).

Uyku yoksunluğunun yüksek kalori alımı, anabolik hormonlarda azalma, fırsatçı enfeksiyonların gelişmesi ve nihayetinde ölümün gerçekleştiği pek çok ciddi fizyolojik sorunu temsil ettiği bildirilmiştir (Rechtschaffen ve ark. 1983; Bergmann ve ark. 1989; Everson ve Wehr 1993; Shaw ve ark. 1998; Rechtschaffen 1998; Everson ve Toth 2000; Everson ve Crowley 2004). Bu durum, diğer fizyolojik zorluklarla birlikte, uyku yoksunluğunun önemli sağlık riskleri taşıdığını göstermektedir. Uyku yoksunluğu ile oksidatif hasar arasındaki bağlantı ise hala tartışmalıdır.

İlk olarak Reimund tarafından uykunun beyinde ve periferik organlarda biriken serbest radikallerin uzaklaştırılmasını sağlayabileceği iddia edilmiştir (Reimund 1994). Uyku sırasında açığa çıkan üridin ve glutatyonun beyin oksidatif detoksifikasyonunu kolaylaştırabileceği bildirilmiştir (Inoué ve ark. 1995). Uyku

yoksunluğunun tek başına LPO veya antioksidan savunmada değişikliklere neden olduğuna dair kesin kanıtlar bulunamamıştır (D'Almeida ve ark. 1997). Total uyku yoksunluğu durumunda antioksidan bir enzim olan Cu-Zn süperoksit dismutazın hipokampal ve beyin sapı aktivitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (Ramanathan ve ark. 2002).

Çoğunlukla mitokondriyal solunuma dayanan beyin enerji metabolizması, hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uykusuna göre uyanıklıkta daha yüksektir (Maquet 2000). Ayrıca, hücre dışı NO konsantrasyonu da spontan uyanıklıkta ve uyku yoksunluğunda NREM uykusuna göre artmaktadır (Williams ve ark. 1997; Leonard ve ark. 2001). Bununla birlikte, uyku yoksunluğunun oksidatif hasara neden olup olmadığı ayrıca uykunun neden oksidatif strese karşı koruma sağlayabileceği de henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Çoğu çalışma, uyku yoksunluğunu takiben bir stres tepkisinin varlığını ortaya koyar fakat uyku yoksunluğu sırasındaki stres yanıtının kaynağı ve etkisi net değildir. Uyku yoksunluğu protokolünün stres yanıtı üzerindeki etkisinin kesin olarak dışlanması mümkün değildir. Mevcut veriler ışığında, gözlemlenen bu stres yanıtının deneysel koşullar tarafından değil uyku yoksunluğunun kendisi tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.

## **2.7. Uyku Yoksunluğu ve Enflamasyon**

Enflamatuvar mekanizmaların pek çok tıbbi durumun riskine katkıda bulunduğu bilinmektedir. CRP ve IL-6 gibi enflamasyon belirteçlerinin dolaşımdaki artışları; kardiyovasküler olaylar (Ridker ve ark. 2002; Ridker ve ark. 2003), hipertansiyon (Sesso ve ark. 2003), kilo alımı (Barzilay ve ark. 2006) ve tip 2 diyabet (Brunner ve ark. 2008; M. R. Irwin ve Cole 2011) ile ilişkilidir.

Uyku yoksunluğu, Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal eksenini aktive ederek vücutta stres yanıtını artırır. Bu eksen, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerden oluşur ve kortizol gibi stres hormonlarının salgılanmasını düzenler. Kortizol, enflamasyonu düzenleyen önemli bir hormondur. Kısa süreli stres yanıtlarında enflamasyonu baskılayabilir, ancak kronik olarak yüksek seviyelerde enflamatuvar yanıtları artırabilir (M. R. Irwin 2015).

Beyindeki bağışıklık hücreleri olan mikroglial hücreler, uyku yoksunluğuna yanıt olarak aktive olabilir. Bu hücreler, enflamatuvar sitokinler ve nörotoksinler salgılayarak beyinde enflamasyonuna neden olabilir. Mikroglial aktivasyon ayrıca nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunabilir (Mullington ve ark. 2010). Uyku yoksunluğu ayrıca melatonin üretimini azaltarak enflamatuvar yanıtın artmasına neden olabilir (Besedovsky ve ark. 2012). Kronik uyku yoksunluğu, insülin direncine ve obeziteye katkıda bulunabilir, bu da enflamasyonun artmasına yol açar. Adipoz dokudan salınan pro-enflamatuvar sitokinler bu süreçte rol oynar (M. R. Irwin ve ark. 2016).

Uykunun enflamasyon üzerindeki etkileri hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde çoğunlukla CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üzerinde yoğunlaşıldığı görülmektedir. Yakın tarihli bir sistematik derlemede CRP için yaklaşık 34.000 katılımcı ve IL-6 için 3000'den fazla katılımcının verilerine göre uyku bozukluğunun daha yüksek CRP ve daha yüksek IL-6 seviyeleriyle ilişkili olduğu görülürken TNF ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (M. R. Irwin ve ark. 2016).

Uyku süresi ele alındığında, optimal uyku süresinin 7-8 saat olduğu kabul edilerek daha uzun uyku süresinin daha yüksek CRP seviyeleri ve daha yüksek IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu, ancak TNF ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Diğer yandan, uyku süresini nesnel olarak değerlendiren çok az çalışma olduğundan, uyku süresinin değerlendirilmesi için öznel ve nesnel yöntemler beraber kullanıldığı eklenmiştir.

Uzun süreli uyku yoksunluğunda başta metabolizma, termojenez ve bağışıklık sistemi olmak üzere beyin ve vücut fonksiyonunda bozukluklar görülmüştür (Rechtschaffen ve ark. 2002). Yoksunluğun ilerleyen dönemlerinde kanda fırsatçı mikroorganizmalar bulunmuş, ancak sistemik enfeksiyona karşı ateş veya konak yanıtı gözlenmemiştir (Everson ve Toth 2000).

Bağışıklık sisteminin uyku yoksunluğundan etkilemesi için şiddetli olması gerekmemektedir. 4-8 saat arasındaki uyku yoksunluğunda bile NK hücre aktivitesinde önemli ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir (M. Irwin ve ark. 1996).

Genel kanıda, uyku bozukluğunun enflamasyon üzerindeki etkilerinin yaşla ve cinsiyetle ilişkili olmadığı düşünölmektedir. Ancak bazı çalışmalarda uyku bozukluğunun etkilerine karşı kadınların erkeklere göre daha savunmasız olabileceği,

CRP ve IL-6' da daha fazla artış bildirilmiştir (M. R. Irwin ve ark. 2008; Suarez 2008; M. R. Irwin ve ark. 2010; Prather ve ark. 2013). Uyku bozukluğunun öznel semptomları kontrol altındayken bile, kadınlarda erkeklerden daha fazla kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Newman ve ark. 2000; Cappuccio ve ark. 2007). Sitokin seviyelerinin uyku yoksunluğuna yanıt olarak değiştiği gösterilmiş olsa da, sitokinlerin sağlıklı yetişkinlere doğrudan uygulanması da uyku kalitesini ve miktarını etkileyebilir (Opp 2005).

Uyku süresi ve mortalite ile ilgili metaanalitik bulgulara göre, uzun süre uyuyanların (gecede > 8 saat) %30 daha fazla ölüm riskine sahip olduğu, kısa süre uyuyanların (gecede < 7 saat) ise gecede 7 ila 8 saat uyuyanlara göre %12 daha fazla ölüm riskine sahip olduğu belirtilmiştir (Cappuccio ve ark. 2010).

## **2.8. Deneysel Uyku Yoksunluğu Oluşturma Yöntemleri**

Uyku yoksunluğu ile ilgili bildirilen ilk klinik deney 1896 yılına aittir. Üç gönüllü üzerinde yapılan çalışmada yaklaşık 90 saat kadar uyku yoksunluğu oluşturulmuştur (Morris ve ark. 1960). Bildirilen en uzun uyku yoksunluğu 266 saattir. Hayvanlar üzerinde total uyku yoksunluğunun oluşturulduğu ilk çalışma 1962 yılında bildirilmiştir (Webb 1962). Hayvan deneylerinde uyku yoksunluğunu oluşturmak için kullanılan üç model tanımlanmıştır. Bu modeller gentle handling yöntemi, disk-overwater flower pot yöntemi ve multipl modifiye platform modeli (MMPM) olarak sıralanabilir.

Gentle handling modelinde dışarıdan gelen bir uyarı söz konusudur. Kafesin sallanması, farklı araçlarla hayvana direkt temas veya sesli bir uyarı aracılığıyla hayvanların uyuması engellenmektedir. Deneylerde bu uyarıların hayvanlar üzerindeki stresi artırdığı, zamanla hayvanların bu uyarılara adapte olup tepkisiz kaldığı gözlenmiştir. Öte yandan araç ve insan bağımlı olması bu yöntemin dezavantajları olmuştur (Franken ve ark. 1991).

Disk-overwater flower pot yönteminde su dolu bir kaptaki deneğin üzerine çıkabileceği bir disk bulunur. Kas atonisinin görüldüğü REM uykusunda denek suya düşer veya suyla temas ederek uyanır. Özellikle REM uykusunun önüne geçilmesinin amaçlandığı çalışmalarda tercih edilebilir. Bu tekniğin dezavantajı deneğin immobilizasyon stresine girmesidir.

Bu hareket kısıtlılığını ortadan kaldırmak, tek bir hayvanın sosyal izolasyon stresinin önüne geçmek amacıyla daha büyük bir su dolu tankına birden çok diskin yerleştirildiği MMPM tanımlanmıştır (Erfanizadeh ve ark. 2020). Günümüzde MMPM en çok kullanılan mekanik yöntemdir (Villafuerte ve ark. 2015). MMPM’de ; bir tanka (40 × 30 cm) yerleştirilmiş birden fazla küçük platform (3–5 cm), platformların üst yüzeyinden 1–4 cm mesafeye kadar suyla doldurulmalı ve ortalama 7 cm aralıklı olmalıdır. Su ve yiyecek kısıtlanmamaktadır. Kas tonusunun kaybı hayvanların suya dokunmasına ve uyanmasına neden olur. Suyun derinliği deneğin yürümesini engellemez fakat denek suyun içinde kalmayı tercih etmez ve su içinde uyuması mümkün olmaz. Böylece denek platform üzerine çıkmak zorunda kalır (Villafuerte ve ark. 2015).

## **2.9. Amaç ve Hipotez**

Literatür bilgileri doğrultusunda periodontal hastalıkların oluşum mekanizmasında pro-enflamatuvar sitokinlerin açığa çıktığı, özellikle nötrofil kaynaklı ROT salınımıyla oksidatif stresin arttığı ve doku yıkımının gerçekleştiği bilinmektedir. Tez çalışmamızın amacı ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, hastalığın başlangıç evresiyle eş zamanlı olarak modellenen uyku yoksunluğunun biyokimyasal, histopatolojik ve histomorfometrik açıdan etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın hipotezi, uyku yoksunluğu oluşturulan grupların biyokimyasal, histopatolojik ve histomorfometrik parametrelerinde farklılıklar görülmesi ve bu değişimin korelasyon göstermesi yönündedir.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Araştırmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 15.09.2023 tarihli 2023-047 sayılı onayı alınarak yapılmıştır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilen çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 23DU24008 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### **3.1. Deney Hayvanı Temini**

Çalışmamızda kullanılacak deney hayvan sayısı belirlenirken G Power programı ile gerçekleştirilen (G\*Power 3.1 yazılımı; Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf,Almanya) güç analizi sonuçlarına göre; F test, Anova: Fixed effects, special, main effects and interactions analizi için, 4 alt grup (kontrol, deneysel periodontitis, uyku yoksunluğu, deneysel periodontitis ve uyku yoksunluğu) üzerinde gerçekleştirilecek çalışmanın  $\alpha$  (hata payı) = 0,05 ile, 0,50 etki (f) 0,85 güç (1- $\beta$ ) düzeyinde toplamda minimum 56 her bir alt grupta 14 örneğin olması gerektiği görülmüştür. Bu doğrultuda daha önce herhangi bir araştırmada kullanılmamış ve herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan sağlıklı 56 adet erkek, 4 - 5 aylık, 250 – 300 gr vücut ağırlıklı albino Wistar rat ile çalışılmıştır. Deney hayvanlarının temini Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden sağlanmıştır. Hayvanlar aynı merkezde bakılmış ve beslenmiştir. Ratlara 12 saat aydınlık – 12 saat karanlık periyodunun uygulandığı, saatte 15 defa havalandırılması yapılan, yaklaşık %50±3 nisbi nemli, ortalama 22±1 °C sıcaklığı olan odalarda her kafeste üçer veya dörder rat olacak şekilde yemek ve suya erişimleri kısıtlanmadan bakılmıştır. Hayvan deneyinin tüm aşamaları deneyimli bir araştırmacı tarafından yürütülmüştür.

#### **3.2. Deney Grupları**

Deney hayvanları rastgele 4 gruba ayrılmıştır.

Grup 1, n=14: Periodontal açıdan sağlıklı, herhangi bir müdahalede bulunulmayan kontrol grubu (C grubu).

Grup 2, n=14: Deneysel periodontitis oluşturulan, uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup (P grubu).

Grup 3, n=14: Periodontal açıdan sağlıklı, uyku yoksunluğuna maruz bırakılan grup (SU grubu). Bu grup günde 8 saat uyku yoksunluğu oluşturulacak kafeslere alınmıştır.

Grup 4, n=14: Deneysel periodontitis oluşturulan ve uyku yoksunluğuna maruz bırakılan grup (PU grubu). Bu grup deneysel periodontitis oluşturulduktan sonra günde 8 saat uyku yoksunluğu oluşturulacak kafeslere alınmıştır.

### 3.3. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

Deney protokolüne başlamadan önce genel anesteziyi sağlamak için ketamin-HCL (75 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) kombinasyonu intraperitoneal olarak ratlara enjekte edildi. Ratların diş etlerinin klinik kontrolü anestezi etkisi altına alındıktan sonra (Hu-friedy, PCP-12 USA) sondu kullanılarak yapıldı ve tüm hayvanların cep derinliği ölçülerek periodontal açıdan sağlıklı oldukları tespit edildi. Diş morfolojisi deneysel periodontitis oluşturulmasını engelleyecek düzeyde deforme olan, diş kaybı olan hayvanlar deney dışı bırakıldı.

Deneysel periodontitis oluşturma aşamasında ratların sabit pozisyonda kalması ve molar dişlere daha rahat erişim sağlanabilmesi için bir ağız açıcı immobilizasyon aparatı kullanıldı. Maksiller birinci molar dişlerin etrafına 4-0 ipek suture yerleştirildi. Tüm dikişlerin submarjinal pozisyona yerleşimi kontrol edildi. Gevşemiş veya zarar görmüş dikişler değiştirildi. Tüm hayvanlar ev kafeslerine yerleştirildi ve yeterli miktarda su ve palet yeme erişimleri sağlandı.



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



**Şekil 3.2.** Genel anestezi altındaki ratlara ligatür işlemi yapılması

### 3.4. Uykusuzluk Modelinin Oluşturulması

Çalışmamızda uyku yoksunluğu oluşturmak için güncel olarak en çok kabul gören ve uygulanan yöntem olan MMPM kullanıldı (Erfanizadeh ve ark. 2020). Bu modeli oluşturabilmek için ratların talaşlı ev kafesleri kullanıldı. Standart ev kafeslerinin içerisine ratların oturmasını sağlayacak kadar geniş fakat uyumasına engel olacak kadar dar çapta (5 cm) platformlar yerleştirildi. Hayvanlar üzerinde izolasyon ve immobilizasyon stresini engellemek, bir platformdan diğerine geçerek hareket etmelerine olanak sağlayacak şekilde hayvan sayısından bir veya iki tane fazla sayıda platform yerleştirildi ve kafes tabanına sabitlendi. Modifiye edilen kafeslerin içi platformların boyundan 1 cm alçakta kalacak şekilde su ile dolduruldu. Araştırmamızın başında yaptığımız pilot çalışmadaki uyku yoksunluğu süresi 16.00-10.00 arasında günde 18 saat olacak şekilde planlandı. Bu pilot çalışmada deney hayvanlarından bazılarının uyku yoksunluğu esnasında telef olduğu, kafes içinde agresyon ve saldırganlık gösteren deneklerin olduğu görüldü. Bu aşamada literatür işığında deneysel uyku yoksunluğu protokolü günde 8 saat olacak şekilde yeniden planlandı. Uyku yoksunluğu oluşturulacak PU ve SU gruplarındaki ratlar saat 09.00-17.00 arasında ev kafeslerinden alınarak içi su dolu kafeslere alındı. 8 saatin sonunda kurutularak ev kafeslerine alındı. Her iki kafeste hayvanlara su ve yem kısıtlaması getirilmedi.



Şekil 3.3.a. Uykusuzluk oluşturulabilmesi için MMPM modelinin oluşturulması



Şekil 3.3.b. Ratların düzenekteki görüntüsü

### 3.5. Doku ve Serum Örneklerinin Toplanması

Deney prosedürünün son gününde saat 07.00 itibariyle deneklerin beslenmeleri durduruldu. Ketamin -Ksilazin (50 mg/kg – 10 g/kg) (Ketalar, Pfizer, Türkiye – Rompun, Bayer, Türkiye) ile genel anestezi uygulandı. Kapalı kardiyak ponksiyonla kanları alındı ve sakrifikasyon gerçekleştirildi. Ligatürlenmiş diş, komşu dişler, çevresindeki diş eti ve alveoler kemik doku beslenmesinin bozulmasını engellemek için sakrifikasyondan hemen sonra çıkarıldı. Örnekler her biri ayrı kapaklı kaptaki olacak şekilde %10' luk nötral formalin solüsyonuna atıldı. Alınan kanlar jelli ve pıhtı aktivatörlü biyokimya tüplerine alınarak oda sıcaklığında pıhtılaşmaları beklendi. 10 dakika 2000 G de santrifüj edilerek (NÜVE NF-800R) elde edilen serumlar eppendorf tüplerine aktararak biyokimyasal analizlerin yapılana kadar -80 °C de saklandı.



Şekil 3.4. Kapalı yöntemle kardiyak kan örneklerinin alınması



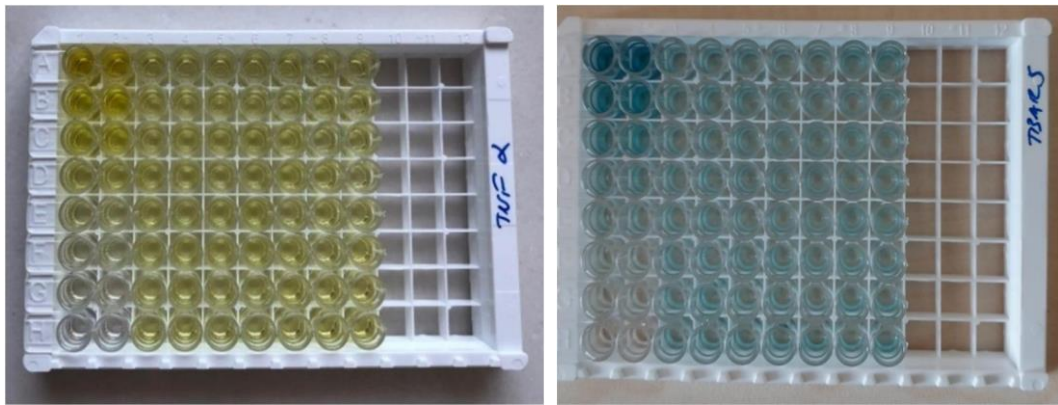
Şekil 3.5. Sakrifikasyondan sonra maksillanın doku incelemesi için çıkarılması

Rat IL-6 (BT LAB, Cat No: E0135Ra), Rat TNF- $\alpha$  (BT LAB, Cat No:E0764Ra), Rat IL-1 $\beta$  (BT LAB, Cat No:E0119Ra), Rat NO (BT LAB, Cat No:E0703Ra), Rat TBARS (BT LAB, Cat No:E1369Ra), Rat TAS (Elabscience, Cat No:E-BC-K801-M), Rat TOS (Elabscience, Cat No:E-BC-K802-M) test kitleri ile ELISA analizi yapıldı.

**IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TBARS değerlerinin ELISA protokolü:** Testler oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi ve kullanım için çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler 2-8°C'de saklandı. Standart kuyucuğuna 50 $\mu$ l standart eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 $\mu$ l örnek eklendi ve

ardından örnek kuyucuklarına 10µl antikor eklendi. Ardından örnek kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi, iyice karıştırıldı. Plakayı bir kapatici ile örtülerek 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Kapaticiyi çıkarıldı ve plaka yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Her yıkama için kuyucukları 300ul yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika arası bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Plaka kağıt havlu üzerinde kurulandı. Her bir kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi A eklendi ve ardından her bir kuyucuğa 50µl substrat çözeltisi B eklendi. Yeni bir kapatici ile kaplanmış plaka karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin hemen sarıya dönüştüğü görüldü. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikrolaka okuyucu kullanarak her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

**TAS ve TOS değerlerinin ELISA protokolü:** Standart kuyucuğuna 20 µL standart eklendi. Örnek kuyucuğuna 20 µL örnek eklendi. Her bir kuyucuğa 200 µL kromojenik ajan eklendi. Mikrolaka okuyucu ile 5 saniye boyunca tamamen karıştırıldı ve her bir kuyucuğun OD değerleri mikrolaka okuyucu ile 590 nm'de ölçüldü, A1 olarak kaydedildi. Her bir kuyucuğa 50 µL substrat eklendi. Mikrolaka okuyucu ile 5 saniye boyunca tamamen karıştırıldı ve 37°C'de 5 dakika boyunca inkübe edildi. Her bir kuyucuğun OD değerleri 590 nm'de mikrolaka okuyucu ile ölçüldü ve A2 olarak kaydedildi.



Şekil 3.6. ELISA örnekleri

### 3.6. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için örnekler %10'luk nötral buffered formalin solüsyonu içinde 24-48 saat süreyle fiksasyon uygulandıktan sonra dekalsifikasyon amacıyla %10'luk formik asit çözeltisine aktarıldı. Bistüri ucu ile yumuşama dereceleri kontrol edilerek ve haftada bir asit çözelti yenilenecek dokuların 4-6 hafta sonunda dekalsifikasyonu tamamlandı.

Diş, diş eti ve alveoler kemik dokularını içerecek şekilde örnekleme yapıldı ve otomatik doku takip cihazı (Sakura Tissue-Tek, Japan) içinde rutin doku takip işlemlerine alındı. Takip sonrasında doku gömme cihazında hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Leica RM2245, Germany) ile lam üzerine 4-5 mikron ( $\mu\text{m}$ ) kalınlığında kesitler alındı ve standart Hematoksilen/Eozin boyama uygulandı. Mikroskopik değerlendirmeye hazır hale gelen kesitlerde histolojik olarak periodontal yumuşak dokular, alveoler kemik, osteoklastlar, enflamatuvar hücreler, vaskülarizasyon değerlendirildi. Dijital kamera (Olympus SC50, Tokyo, Japan) ataşmanlı ışık mikroskopu (Olympus BX53, Tokyo, Japan) ile osteoklastlar, izlenen enflamatuvar hücreler sayılarak kaydedildi, vaskülarizasyon durumu skorlandı.

Alveoler kemik yüzeyindeki kıvrımlı kenarlı multinükleer hücreler osteoklast olarak kabul edildi (Karatas ve ark. 2020). Enflamatuvar hücreler olarak nötrofil, lenfosit, eozinofil ve plazmositler sayıldı. Hücre sayımı 10 büyük büyütme alanında yapıldı. Enflamatuvar hücrelerin varlığı ve düzeyine göre enflamatuvar hücre skorlaması yapıldı (Lins ve ark. 2008).

Bunun için aşağıdaki kriterler dikkate alındı:

Skor 0: Enflamatuvar hücrelerin olmaması

Skor 1: Minimum düzeyde enflamatuvar hücre olması

Skor 2: Orta düzeyde enflamatuvar hücre olması

Skor 3: Yüksek düzeyde enflamatuvar hücre olması.

Vaskülarizasyon değerlendirmesi için vasküler proliferasyon varlığı ve düzeyine göre skorlama yapıldı. Buna göre aşağıdaki şekilde skorlama uygulandı:

Skor 0: Damarlanma artışı olmaması

Skor 1: Hafif düzeyde damarlanma artışı olması

Skor 2: Orta düzeyde damarlanma artışı olması

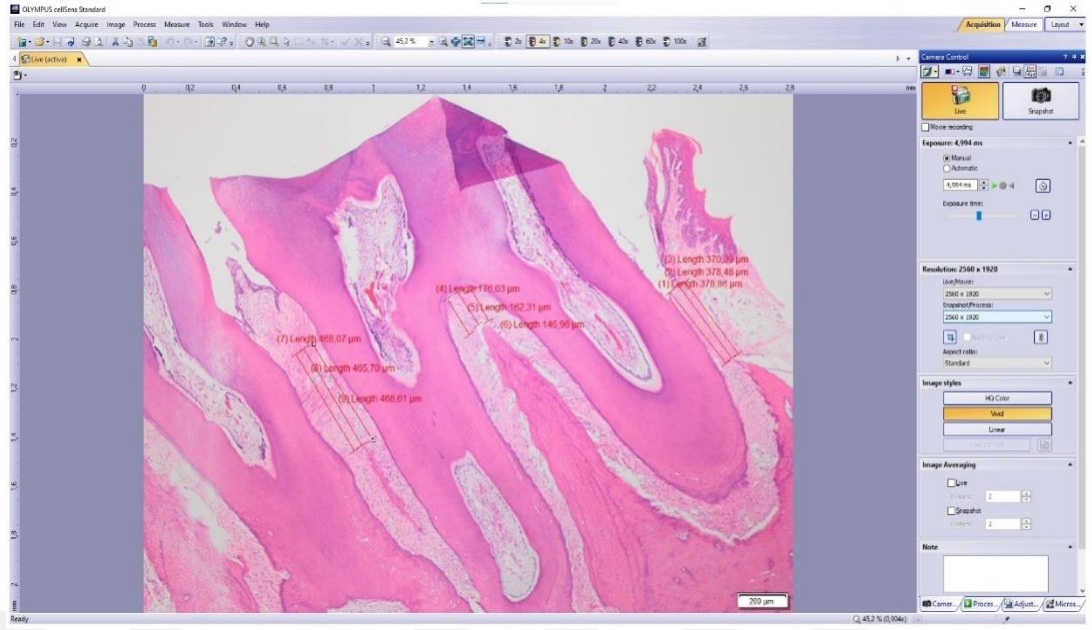
Skor 3: Belirgin damarlanma artışı olması

### 3.7. Histomorfometrik Değerlendirme

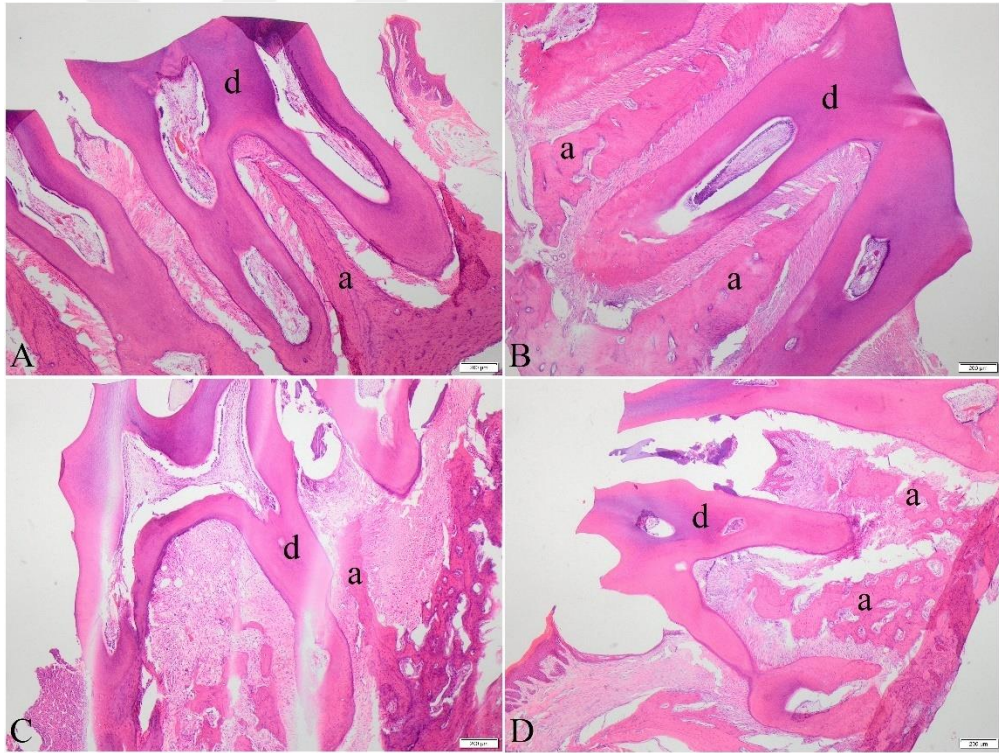
Histomorfometrik değerlendirme için mine-sement sınırı (MSS) ile alveoler kemik kret tepesi arasındaki mesafe ölçülerek alveoler kemik kaybı (AKK) belirlendi. Bunun için birinci azı dişin mezial, furkasyon ve distal bölgelerinden herbiri için 3 noktada ölçüm yapılarak aritmetik ortalamaları alındı. Bulunan değerler mezial, furkasyon ve distal AKK değerleri olarak kaydedildi (Grauballe ve ark. 2005). Ölçüm yapılabilecek kalitede elde edilebilmiş olan Hematoksilen/Eozin kesitler değerlendirmeye alındı, verimli kesit alınamayan örnekler, dökülmüş ya da katlantılı kesitler değerlendirme dışı bırakıldı. Dijital kamera ile elde edilen görüntüler imaj analiz sistemi (Olympus cellSens Standard 1.18) ile değerlendirildi.



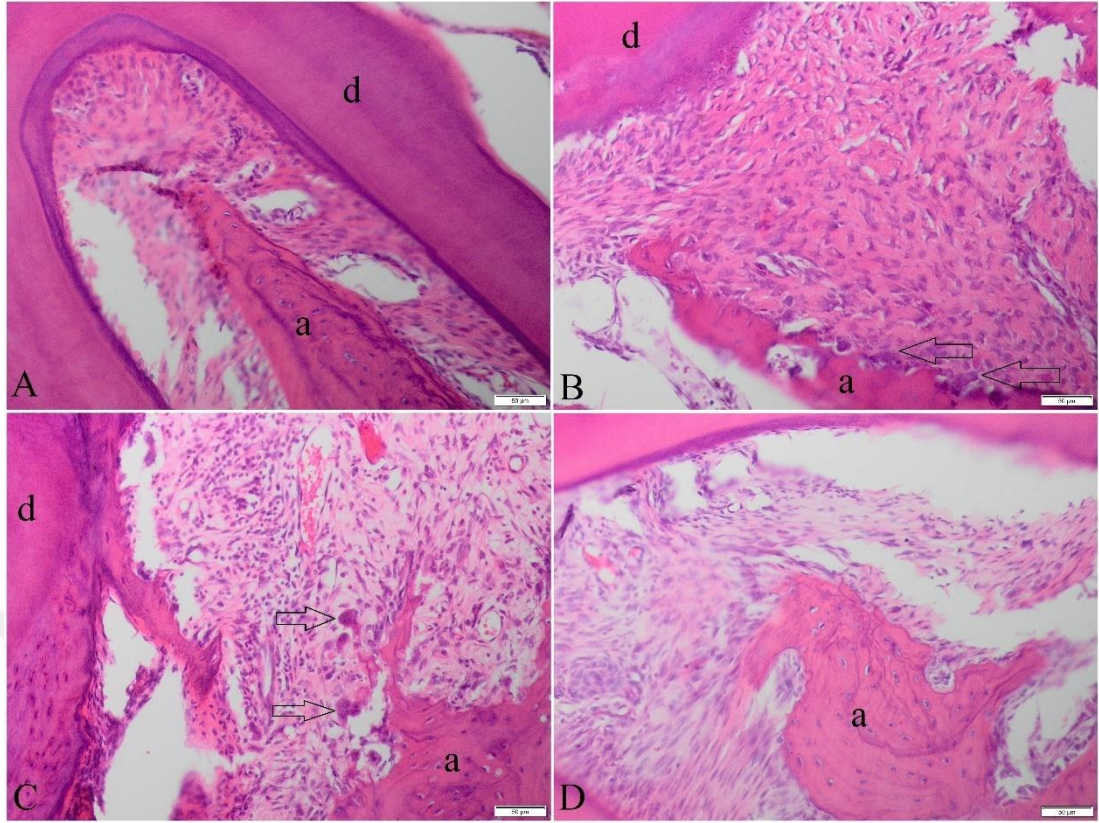
**Şekil 3.7.** Alveoler kemik kaybı ölçümü için belirlenen bölgeler izlenmekte. Mine sement sınırı seviyesindeki hayali çizgiler (siyah çizgiler)den alveoler kemik (a) kreti tepesi arasında mezial (1), furkasyon (2) ve distal (3) bölgelerin herbirinde birbirine paralel düzlemde 3'er hat boyunca belirlenen ölçüm traseleri (kırmızı çizgiler) izlenmekte. Molar dişin dentini "d" harfi ile gösterilmekte (Hematoksilen/Eozin, 40x).



**Şekil 3.8.** Belirlenen ölçüm traselerinin imaj analiz programında mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) olarak elde edilen değerleri izlenmekte.



**Şekil 3.9.** Gruplara ait diş, diş eti, alveoler kemik alanlarını içeren görüntüler izlenmekte. A. Grup C, B. Grup SU, C. Grup P, D. Grup PU. Alveoler kemik kreti "a" ile, dentin "d" ile işaretli (Hematoksilen/Eozin, 40x).



**Şekil 3.10.** Grupların daha büyük büyütmede görünümü. Osteoklastik hücreler ok ile işaretli multinükleer hücreler olarak görülmekte. C’de ve D’de alveoler kemik ve diş arasındaki alanda enflamatuvar hücreler ve genişlemiş vasküler yapılar izlenmekte. A. Grup C, B. Grup SU, C. Grup P, D. Grup PU. Alveol kemik kreti “a” ile, dentin “d” ile işaretli (Hematoksilen/Eozin, 200x).

### 3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS V23 ve IBM AMOS V24 programları ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testleri ile incelenmiştir. Gruplara göre normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Tukey Testi ile incelendi. Gruplara göre normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Katsayısı, normal dağılıma uymayan parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman’s rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi  $p < 0,050$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 56 adet erkek albino Wistar rat kullanılarak başlandı ve çalışma 56 rat ile tamamlandı. 28 adet ratın maksiller 1. molar dişlerinin servikali deneysel periodontitis oluşturmak amacıyla ligatürlendi. Uyku yoksunluğu gruplarındaki denekler günde sekiz saat boyunca MMPM oluşturulan kafeslere alındı. 14 gün sonunda deney sonlandırıldı.

### 4.1. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

#### 4.1.1. Serum Enflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 4 deney grubuna ait serum örneklerindeki enflamatuvar parametreler tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışma gruplarının IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerlerinin karşılaştırılması

		Grup (Hayvan)				P
		PU	SU	P	C	
TNF- $\alpha$ (ng/L)	Ort $\pm$ Ss	151,89 $\pm$ 11,48	128,77 $\pm$ 13,74	152,41 $\pm$ 9,86	127,61 $\pm$ 9,99	<0,001*
	Med (Min- Maks)	149,21 (140,26- 182,89) <sup>b</sup>	129,74 (103,42 - 146,05) <sup>a</sup>	149,21 (141,84 - 170,26) <sup>b</sup>	130,66 (106,58 - 137,63) <sup>a</sup>	
IL-1 $\beta$ (ng/ml)	Ort $\pm$ Ss	8,87 $\pm$ 0,68 <sup>b</sup>	8,04 $\pm$ 0,52 <sup>a</sup>	8,43 $\pm$ 0,66 <sup>ab</sup>	8,17 $\pm$ 0,52 <sup>a</sup>	0,008**
	Med (Min- Maks)	8,81 (7,92 - 9,92)	8,07 (7,28 - 8,79)	8,34 (7,28 - 9,46)	8,23 (7,31 - 8,98)	
IL-6 (ng/L)	Ort $\pm$ Ss	4,53 $\pm$ 0,29	3,8 $\pm$ 0,34	4,55 $\pm$ 0,61	3,99 $\pm$ 0,45	<0,001*
	Med (Min- Maks)	4,52 (4 - 5,04) <sup>c</sup>	3,91 (3 - 4,11) <sup>b</sup>	4,35 (3,9 - 5,65) <sup>ac</sup>	4,03 (3,22 - 4,87) <sup>ab</sup>	

\* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

\*Kruskal Wallis Testi; \*\*Tek Yönlü Varyans Analizi; Ortalama  $\pm$  standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); <sup>a-c</sup>: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

PU: Deneysel periodontitis ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

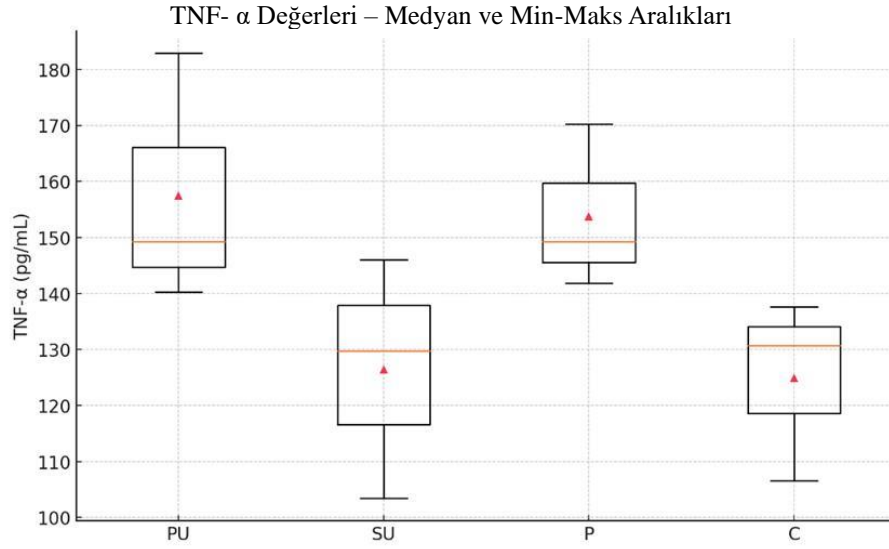
SU: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

P: Deneysel periodontitis oluşturulup uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup

C: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulmayan kontrol grubu

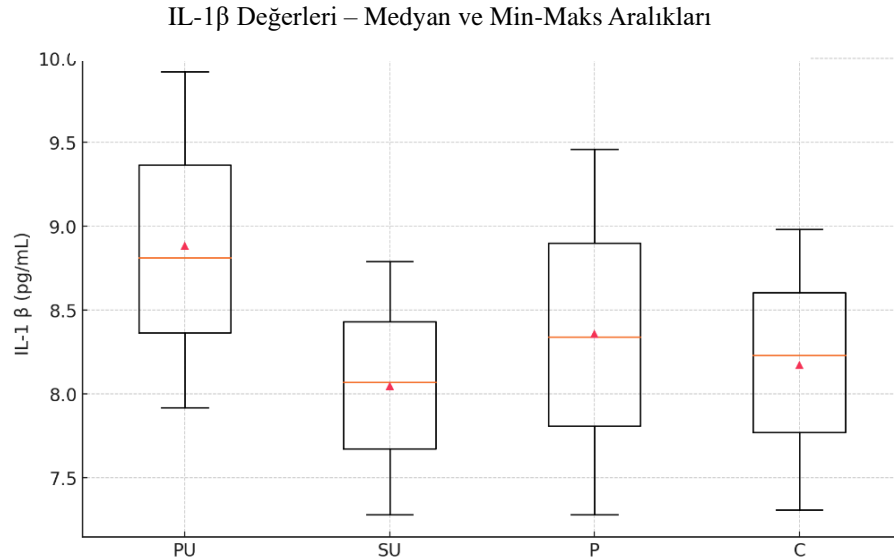
Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Ortanca, Min: minimum değer, Maks: maksimum değer

Çalışma gruplarının serum örneklerindeki TNF- $\alpha$  (ng/L) seviyeleri değerlendirildiğinde, PU grubunda (151,89  $\pm$  11,48 ng/L) SU grubuna (128,77  $\pm$  13,74 ng/L) ve C grubuna (127,61  $\pm$  9,99) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). PU grubu ile P grubundaki TNF- $\alpha$  düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,005).



**Grafik 4.1.** Çalışma gruplarındaki TNF- $\alpha$  sonuçları

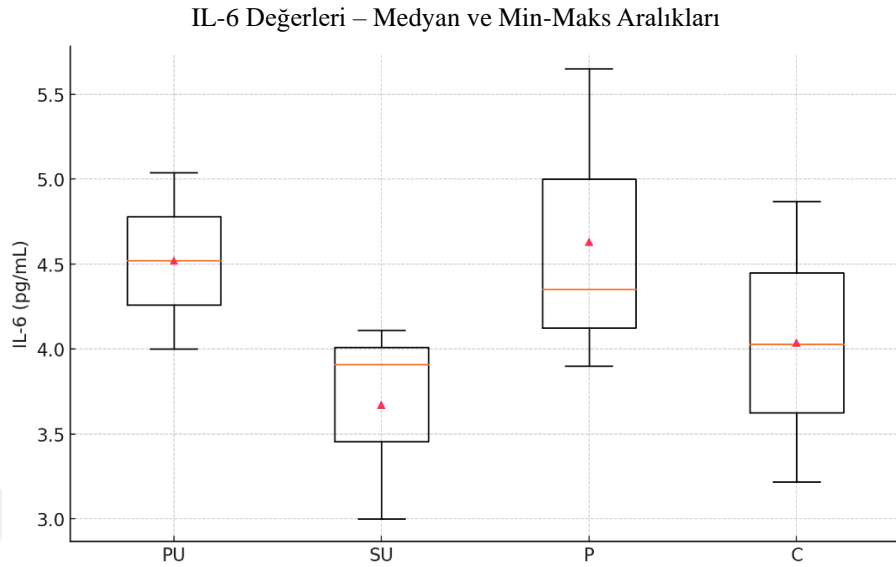
Çalışma gruplarının serum örneklerindeki IL-1 $\beta$  (ng/ml) seviyeleri değerlendirildiğinde PU grubu ( $8,87 \pm 0,68$  ng/ml), SU grubuna ( $8,04 \pm 0,52$  ng/ml) ve C grubuna ( $8,43 \pm 0,66$  ng/ml) kıyasla daha yüksek değerlere sahip bulunmuştur. IL-1 $\beta$  değeri açısından PU grubu ile P grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p > 0,005$ ).



**Grafik 4.2.** Çalışma gruplarındaki IL-1 $\beta$  sonuçları

Çalışma gruplarının serum örneklerindeki IL-6 (ng/L) seviyeleri açısından, PU grubu ( $4,53 \pm 0,29$  ng/L), SU grubuna ( $3,8 \pm 0,34$  ng/L) ve C grubu ( $4,55 \pm 0,61$

ng/L) göre anlamlı derecede yüksek IL-6 düzeylerine sahiptir ( $p < 0,001$ ). PU grubu ve P grubunun IL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p > 0,005$ ).



**Grafik 4.3.** Çalışma gruplarındaki IL-6 sonuçları

#### 4.1.2. Serum Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki 4 gruba ait serum örneklerindeki oksidatif stres parametreleri tablo 4.2’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Çalışma gruplarının oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

		Grup (Hayvan)				p
		PU	SU	P	C	
TOS ( $\mu\text{mol/L}$ )	Ort $\pm$ Ss	87,85 $\pm$ 47,43	44,99 $\pm$ 10,3	79,06 $\pm$ 42,3	46,34 $\pm$ 14,36	0,019*
	Med (Min-Maks)	89,98 (34,89 - 137,93)	41,13 (32,21 - 66,68)	61,77 (40,96 - 138,82)	41,5 (32,21 - 74,89)	
TAS (mmol/L)	Ort $\pm$ Ss	1,29 $\pm$ 0,19	1,4 $\pm$ 0,15	1,38 $\pm$ 0,11	1,37 $\pm$ 0,11	0,475**
	Med (Min-Maks)	1,39 (0,99 - 1,56)	1,44 (1,14 - 1,58)	1,36 (1,2 - 1,55)	1,35 (1,23 - 1,6)	
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	Ort $\pm$ Ss	85,36 $\pm$ 4,08	83,69 $\pm$ 13,79	85,22 $\pm$ 12,34	82,02 $\pm$ 4,85	0,310*
	Med (Min-Maks)	86,23 (77,93 - 89,75)	78,27 (68,61 - 114,3)	82,36 (67,7 - 112,02)	81,23 (74,75 - 89,75)	
TBARS (nmol/ml)	Ort $\pm$ Ss	12,27 $\pm$ 1,92	11,5 $\pm$ 1,3	12,56 $\pm$ 1,63	12,65 $\pm$ 0,96	0,262*
	Med (Min-Maks)	12,38 (9,56 - 14,68)	12,05 (9,05 - 12,81)	11,99 (10,31 - 15,76)	12,6 (10,36 - 14,12)	

\*  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

\*Kruskal Wallis Testi; \*\*Tek Yönlü Varyans Analizi; Ortalama  $\pm$  standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); <sup>a-c</sup>: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

PU: Deneysel periodontitis ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

SU: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

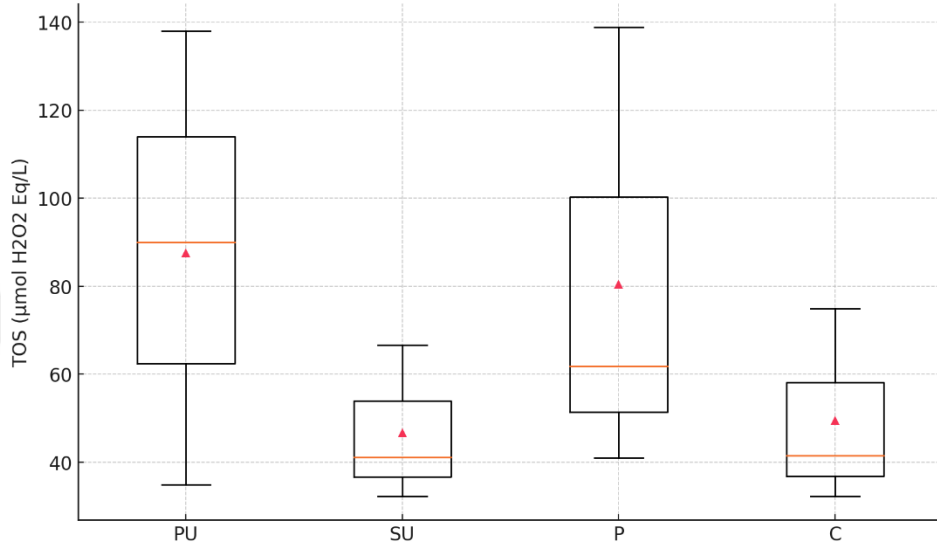
P: Deneysel periodontitis oluşturulup uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup

C: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulmayan kontrol grubu

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Ortanca, Min: minimum değer, Maks: maksimum değer

Çalışma gruplarının serum örneklerindeki TOS ( $\mu\text{mol/L}$ ) seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,019$ ). Özellikle PU grubunda ( $87,85 \pm 47,43 \mu\text{mol/L}$ ), SU grubuna ( $44,99 \pm 10,3 \mu\text{mol/L}$ ) ve C grubuna ( $79,06 \pm 42,3 \mu\text{mol/L}$ ) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,019$ ).

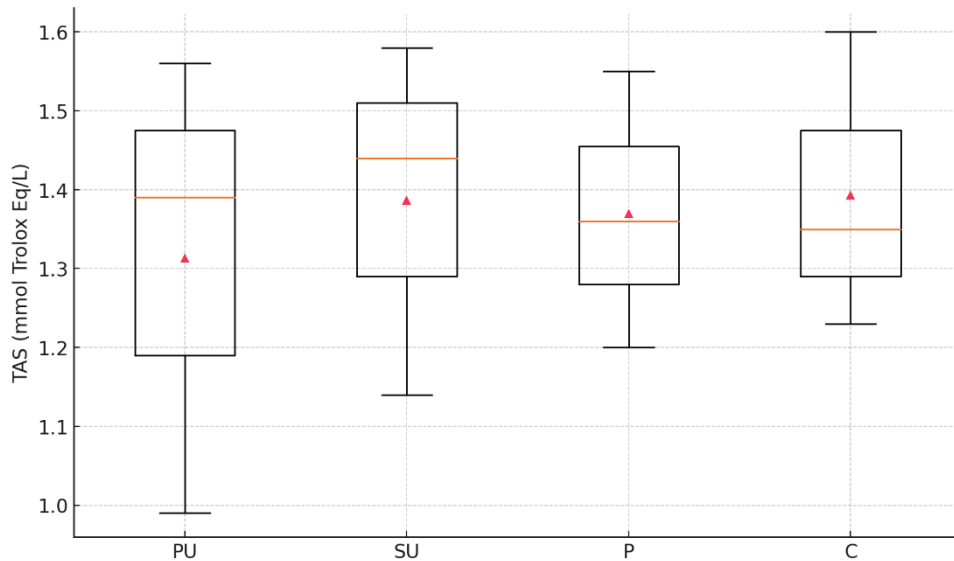
TOS Değerleri – Medyan ve Min-Maks Aralıkları



**Grafik 4.4.** Çalışma gruplarındaki TOS sonuçları

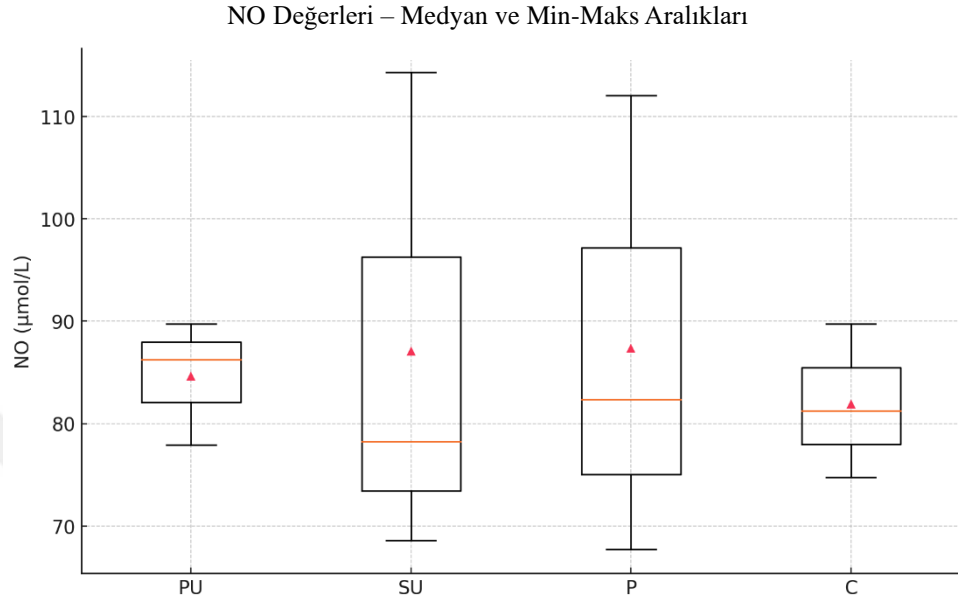
Çalışma gruplarının serum örneklerindeki TAS ( $\text{mmol/L}$ ) değerleri gruplar arasında benzerlik göstermektedir ve anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,475$ ).

TAS Değerleri – Medyan ve Min-Maks Aralıkları



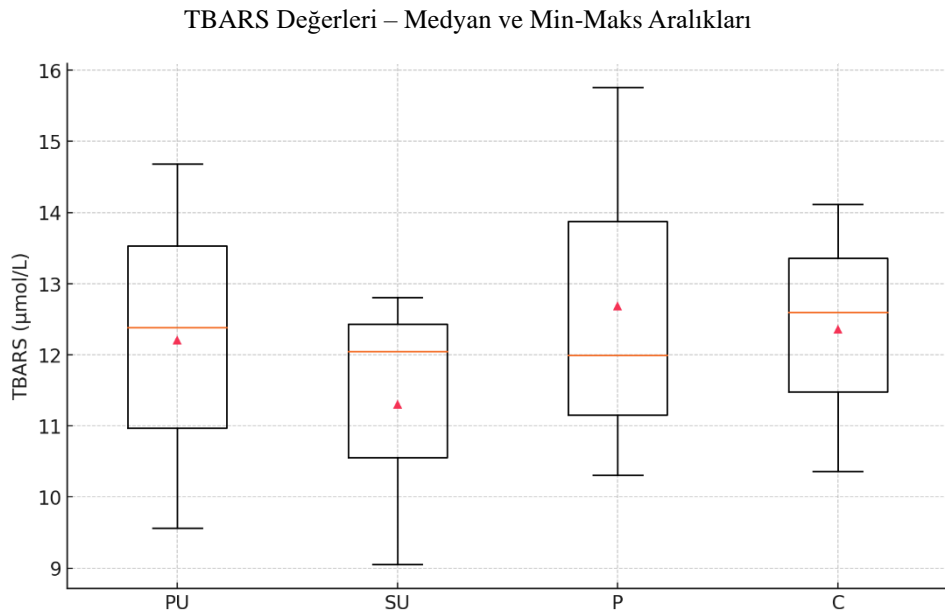
**Grafik 4.5.** Çalışma gruplarındaki TAS sonuçları

Çalışma gruplarının serum örneklerindeki NO (mmol/L) seviyeleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,310$ ). En yüksek ortalama NO değeri PU ( $85,36 \pm 4,08 \mu\text{mol/L}$ ), en düşük değer ise C ( $82,02 \pm 4,85 \mu\text{mol/L}$ ) grubunda bulunmuştur.



**Grafik 4.6.** Çalışma gruplarındaki NO sonuçları

Çalışma gruplarının serum örneklerindeki TBARS (nmol/ml) seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0,262$ ). PU grubunda TBARS seviyesi ( $12,27 \pm 1,92 \text{ nmol/ml}$ ) iken, SU grubunda ( $11,5 \pm 1,3 \text{ nmol/ml}$ ), C grubunda ise ( $12,56 \pm 1,63 \text{ nmol/ml}$ ) olarak gözlenmiştir.



**Grafik 4.7.** Çalışma gruplarındaki TBARS sonuçları

## 4.2. Histolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

### 4.2.1. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmamızdaki 4 gruba ait doku örneklerindeki enflamatuvar skorlama, osteoklast, nötrofil, lenfosit, eozinofil, plazmosit sayısı ve damarlanma skorlaması tablo 4.3.'de özetlendi.

**Tablo 4.3.** Çalışma gruplarının histopatolojik değerlerinin karşılaştırılması

		Grup (Hayvan)				
		PU	SU	P	C	
<b>Enflamatuvar Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	1,57 ± 0,76	0,09 ± 0,3	1,71 ± 0,73	0,29 ± 0,83	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	1 (1 - 3) <sup>b</sup>	0 (0 - 1) <sup>a</sup>	2 (1 - 3) <sup>b</sup>	0 (0 - 3) <sup>a</sup>	
<b>Osteoklast (sayı)</b>	<b>Ort±Ss</b>	5,86 ± 2,38	5,36 ± 2,29	7,64 ± 2,76	3,86 ± 1,96	<b>0,001*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	5 (3 - 11) <sup>ab</sup>	5 (3 - 11) <sup>ab</sup>	7,5 (3 - 14) <sup>b</sup>	3,5 (2 - 9) <sup>a</sup>	
<b>Nötrofil (sayı)</b>	<b>Ort±Ss</b>	38,57 ± 44,35	0,45 ± 1,51	49,79 ± 85,45	15,07 ± 47,57	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	22,5 (5 - 150) <sup>b</sup>	0 (0 - 5) <sup>a</sup>	15,5 (4 - 250) <sup>b</sup>	1,5 (0 - 180) <sup>a</sup>	
<b>Lenfosit (sayı)</b>	<b>Ort±Ss</b>	16,93 ± 13,43	2 ± 2,93	14,36 ± 19,82	9,64 ± 31,8	<b>&lt;0,001*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	10 (3 - 50) <sup>b</sup>	2 (0 - 10) <sup>a</sup>	7,5 (2 - 80) <sup>b</sup>	0 (0 - 120) <sup>a</sup>	
<b>Eozinofil (sayı)</b>	<b>Ort±Ss</b>	4,71 ± 7,05	0 ± 0	4,57 ± 13,2	1,57 ± 5,33	<b>0,017*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	2 (0 - 26) <sup>b</sup>	0 (0 - 0) <sup>a</sup>	0 (0 - 50) <sup>ab</sup>	0 (0 - 20) <sup>ab</sup>	
<b>Plazmosit (sayı)</b>	<b>Ort±Ss</b>	5 ± 5,74	0 ± 0	4,14 ± 6,97	1,57 ± 5,33	<b>0,002*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	5 (0 - 20) <sup>b</sup>	0 (0 - 0) <sup>a</sup>	1 (0 - 20) <sup>ab</sup>	0 (0 - 20) <sup>a</sup>	
<b>Damarlanma Skoru</b>	<b>Ort±Ss</b>	1,07 ± 0,27	0,82 ± 0,6	1,36 ± 0,63	0,5 ± 0,65	<b>0,002*</b>
	<b>Med (Min-Maks)</b>	1 (1 - 2) <sup>b</sup>	1 (0 - 2) <sup>ab</sup>	1 (1 - 3) <sup>b</sup>	0 (0 - 2) <sup>a</sup>	

\* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

\*Kruskal Wallis Testi; \*\*Tek Yönlü Varyans Analizi; Ortalama ± standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); <sup>a-c</sup>: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

PU: Deneysel periodontitis ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

SU: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

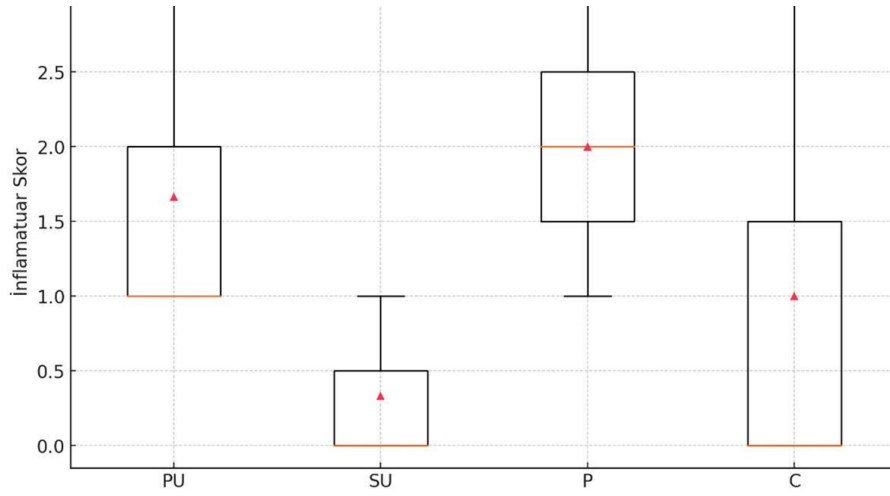
P: Deneysel periodontitis oluşturulup uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup

C: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulmayan kontrol grubu

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Ortanca, Min: minimum değer, Maks: maksimum değer

Çalışma gruplarındaki ratlardan elde edilen örnekler enflamatuvar skor açısından karşılaştırıldığında, PU ve P gruplarında (sırasıyla 1,57 ± 0,76 ve 1,71 ± 0,73) enflamatuvar skor oldukça yüksekken, SU ve C gruplarında bu skor daha düşük gözlemlenmektedir (sırasıyla 0,09 ± 0,3 ve 0,29 ± 0,83).

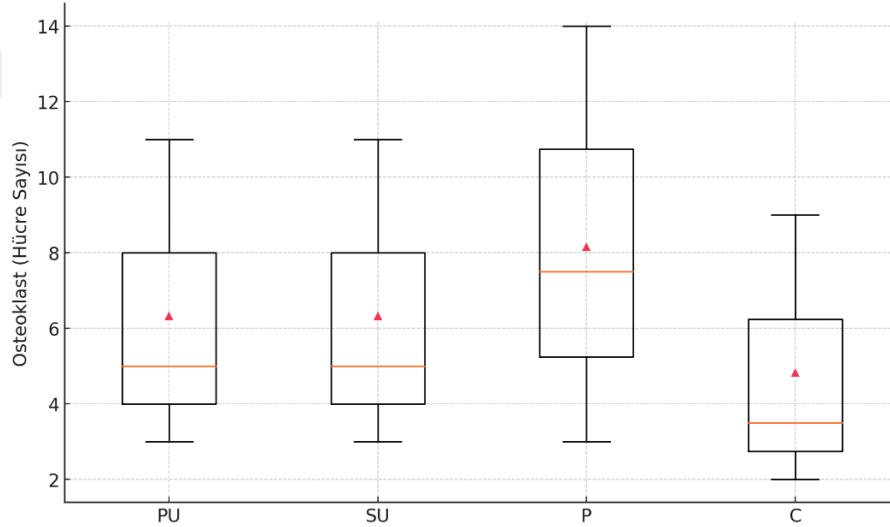
#### Enflamatuvar Skor Değerleri – Medyan ve Min-Maks Aralıkları Aralıkları



**Grafik 4.8.** Çalışma gruplarındaki enflamatuvar skor sonuçları

Gruplara göre osteoklast karşılaştırıldığında, P grubu ( $7,64 \pm 2,76$ ) diğer gruplardan daha yüksek osteoklast sayısına sahiptir ( $p = 0,001$ ). C grubunda ise osteoklast sayıları anlamlı şekilde daha düşüktür ( $3,86 \pm 1,96$ ).

#### Osteoklast Değeri – Medyan ve Min-Maks Aralıkları



**Grafik 4.9.** Çalışma gruplarındaki osteoklast sonuçları

Grupların nötrofil sayıları PU ve P gruplarında belirgin şekilde yüksek iken (PU:  $38,57 \pm 44,35$ ; P:  $49,79 \pm 85,45$ ), SU ve C gruplarında düşüktür. Bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$ ).

Lenfosit sayılarında da PU ve P grupları ile SU ve C grupları arasında anlamlı farklar bulunmaktadır ( $p < 0,001$ ). PU ve P gruplarında lenfosit sayıları yüksek olup, SU ve C gruplarında oldukça düşüktür.

Eozinofil ve plazmosit sayıları, PU grubunda diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır. Her iki parametre için p değerleri sırasıyla 0,017 ve 0,002 olup, anlamlı farklılıklar olduğu görülmektedir.

PU ve P gruplarında damarlanma skorları ( $1,07 \pm 0,27$  ve  $1,36 \pm 0,63$ ) daha yüksek olup, C grubunda ( $0,5 \pm 0,65$ ) en düşük bulunmuştur ( $p = 0,002$ ).

#### 4.2.2. Histomorfometrik Değerlendirme

Çalışma gruplarımızdaki alveoler kemik kaybı miktarları tablo 4.4.'te özetlendi.

**Tablo 4.4.** Çalışma gruplarının histomorfometrik değerlerinin karşılaştırılması

		Grup (Hayvan)				
		PU	SU	P	C	
Mezial ( $\mu\text{m}$ )	Ort $\pm$ Ss	521,58 $\pm$ 242,98	404,54 $\pm$ 274,01	526,5 $\pm$ 247,84	385,67 $\pm$ 149,6	0,520**
	Med (Min- Maks)	475,24 (282 - 1006,17)	305,24 (98,56 - 816,47)	497,33 (211,61 - 1023,04)	378,2 (168,41 - 615,7)	
Furkasyon ( $\mu\text{m}$ )	Ort $\pm$ Ss	269,64 $\pm$ 116,31	184,49 $\pm$ 71,85	236,81 $\pm$ 111,45	241,46 $\pm$ 179,87	0,386*
	Med (Min- Maks)	211,25 (170,55 - 452)	183,72 (74,87 - 307,57)	218,68 (97,52 - 453,83)	157,7 (130,66 - 638,21)	
Distal ( $\mu\text{m}$ )	Ort $\pm$ Ss	613,9 $\pm$ 204,55	502,58 $\pm$ 225,44	513,97 $\pm$ 165	485,18 $\pm$ 243,81	0,551*
	Med (Min- Maks)	541,74 (381 - 985,1)	431,08 (279,7 - 899,14)	444,57 (325,39 - 824)	464,52 (157,15 - 860,35)	

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade eder.

\*Kruskal Wallis Testi; \*\*Tek Yönlü Varyans Analizi; Ortalama  $\pm$  standart sapma; Ortanca (minimum – maksimum); <sup>a-c</sup>: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

PU: Deneysel periodontitis ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

SU: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulan grup

P: Deneysel periodontitis oluşturulup uyku yoksunluğu oluşturulmayan grup

C: Periodontal olarak sağlıklı ve uyku yoksunluğu oluşturulmayan kontrol grubu

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Ortanca, Min: minimum değer, Maks: maksimum değer

Gruplardaki alveoler kemik kaybı miktarı incelendiğinde mezial ve furkasyon bölgesinde en yüksek kemik kaybı P grubunda, distal bölgede en yüksek kemik kaybı PU grubunda ölçülmüştür. Gruplar arasında mezial ( $\mu\text{m}$ ) ( $p=0,52$ ), furkasyon ( $\mu\text{m}$ ) ( $p=0,386$ ) ve distal ( $\mu\text{m}$ ) ( $p=0,551$ ) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,005$ ).

Gruplar arasındaki değişkenlerin korelasyonları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Gruplar arasındaki değişkenler

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1. TOS (µmol/L)	r	1																
	p	---																
2. TAS (mmol/L)	r	-0,097	1															
	p	0,512	---															
3. NO (µmol/L)	r	0,117	-0,159	1														
	p	0,430	0,279	---														
4. IL-6 (ng/L)	r	0,388	-0,129*	0,131	1													
	p	0,006	0,384	0,374	---													
5. TBARS (nmol/ml)	r	-0,045	-0,312*	0,371	0,180*	1												
	p	0,759	0,031	0,009	0,220	---												
6. TNF-α (ng/L)	r	0,472	-0,194*	0,303	0,678*	0,153*	1											
	p	0,001	0,186	0,036	<0,001	0,298	---											
7. IL-1β (ng/ml)	r	0,092	-0,077*	-0,250	0,302*	0,137*	0,232*	1										
	p	0,534	0,605	0,086	0,037	0,352	0,113	---										
8. Enflamatuvar Skor	r	0,361	0,014	0,123	0,480	0,015	0,685	0,190	1									
	p	0,015	0,927	0,420	0,001	0,920	<0,001	0,212	---									
9. Osteoklast	r	0,128	0,179	-0,069	0,198	-0,102	0,376	0,218	0,495	1								
	p	0,401	0,241	0,652	0,193	0,504	0,011	0,150	<0,001	---								
10. Nötrofil	r	0,362	0,053	0,100	0,504	0,077	0,675	0,309	0,930	0,456	1							
	p	0,015	0,729	0,513	<0,001	0,615	<0,001	0,039	<0,001	0,001	---							
11. Lenfosit	r	0,376	0,044	0,117	0,513	0,098	0,631	0,202	0,905	0,493	0,911	1						
	p	0,011	0,772	0,446	<0,001	0,521	<0,001	0,182	<0,001	<0,001	<0,001	---						
12. Eozinofil	r	0,177	0,059	0,041	0,257	-0,118	0,452	0,110	0,684	0,298	0,696	0,693	1					
	p	0,245	0,700	0,792	0,088	0,441	0,002	0,472	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	---					
13. Plazmosit	r	0,173	0,061	-0,014	0,263	-0,028	0,489	0,182	0,801	0,422	0,828	0,797	0,807	1				
	p	0,254	0,692	0,926	0,080	0,853	0,001	0,231	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	---				
14. Damarlanma	r	0,245	0,058	0,273	0,303	-0,036	0,464	0,030	0,618	0,288	0,571	0,646	0,455	0,480	1			
	p	0,105	0,706	0,069	0,043	0,814	0,001	0,845	<0,001	0,036	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	---			
15. Mezial (µm)	r	-0,071	0,224*	-0,236	0,019*	0,012*	0,186*	0,411*	0,361	0,185	0,262	0,270	0,146	0,240	-0,058	1		
	p	0,721	0,252	0,226	0,925	0,952	0,343	0,030	0,046	0,319	0,154	0,142	0,434	0,193	0,756	---		
16. Furkasyon (µm)	r	0,154	0,037	-0,028	0,020	0,046	0,123	0,444	0,219	0,231	0,282	0,229	0,394	0,184	0,041	0,162	1	
	p	0,433	0,853	0,886	0,921	0,816	0,534	0,018	0,237	0,211	0,124	0,215	0,028	0,323	0,827	0,385	---	
17. Distal (µm)	r	0,119	0,000*	0,030	-0,105*	-0,064*	0,076*	0,065*	0,267	0,021	0,208	0,239	0,177	0,185	0,166	0,432*	0,055	1
	p	0,547	0,998	0,880	0,595	0,745	0,701	0,741	0,147	0,910	0,261	0,194	0,342	0,319	0,372	0,015	0,770	---

r\*: Pearson Korelasyon Katsayısı; r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.5.'te gösterilerilen korelasyon analizine göre;

TAS ile TBARS arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardır ( $r = -0,312$ ,  $p = 0,031$ ). TOS ile enflamatuvar TNF-  $\alpha$  ( $r = 0,472$ ,  $p = 0,001$ ), IL-6 ( $r = 0,388$ ,  $p = 0,006$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır. NO ile TBARS arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,009$ ). IL-6 ile TNF- $\alpha$  arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlenmiştir ( $r = 0,678$ ,  $p < 0,001$ ). TNF- $\alpha$  ile TBARS arasında anlamlı olmayan düzeyde bir pozitif ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,153$ ,  $p = 0,298$ ). Osteoklast sayıları ile TNF- $\alpha$  arasında anlamlı bir pozitif ilişki vardır ( $r = 0,376$ ,  $p = 0,011$ ). Nötrofil sayısı ile enflamatuvar belirteçlerden IL-6 ( $r = 0,504$ ,  $p < 0,001$ ) ve TNF- $\alpha$  ( $r = 0,675$ ,  $p < 0,001$ ) arasında güçlü pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Damarlanma ile TNF- $\alpha$  ( $r = 0,464$ ,  $p = 0,001$ ) ve enflamatuvar skor ( $r = 0,618$ ,  $p < 0,001$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar mevcuttur.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda uyku yoksunluğunun periodonsiyum, enflamasyon ve oksidatif stres parametrelerine olan etkisi araştırılmıştır. Bilgilerimiz doğrultusunda bu çalışma, uyku yoksunluğunun deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda periodontal enflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini inceleyen ilk araştırmadır. Çalışmamızın bulguları uyku yoksunluğunun dental plak kaynaklı periodontal hastalıkta oksidatif stresi artırabileceği hipotezini desteklemektedir.

Periodontal hastalıklar bakteri biyofilmi ve gelişen konak yanıtı sonucunda diş etinin lokal iltihabı ile başlayıp, alveoler kemiğin kaybı ve klinik ataçman seviyesinin azalmasıyla devam edip nihayetinde dişin kaybı ile sonuçlanabilen hastalıklardır (Denis F. Kinane ve ark. 2017). Artan patojenik bakteri yüküne karşı gelişen konak yanıtı periodontal hastalık kaynaklı sert ve yumuşak doku yıkımında ana belirleyici faktördür. Enflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, sitokinlerin salınımı, ROT üretimi ve osteoklastik aktivite konak yanıtının mekanizmalarıdır. Periodontitis tablosunda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler artmaktadır (Cardoso ve ark. 2018).

Bireylerin periodontal enfeksiyonların yıkıcı etkilerine karşı duyarlılıkları ve geliştirdikleri doku yanıtı birbirlerinden farklıdır (Schenkein 2006). Periodontal hastalıklar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarındaki farklılık ve çelişkiler araştırmacıları deneysel prosedürlere yönlendirmiştir (Kador ve ark. 2011). Hayvan çalışmaları, mevcut hastalıkların ve yeni geliştirilen tedavi yöntemlerinin in vitro deneylerinin tamamlayıcı bir unsurudur (Struillou ve ark. 2010).

Çalışılacak deney hayvanı, deneğin fizyolojik ve anatomik özellikleri ile araştırmanın hedefleri göz önünde bulundurularak özenle belirlenmelidir. Periodontitisin patogenezi incelemek ve terapötik yaklaşımları değerlendirmek amacıyla farklı hayvan türleri kullanılmaktadır (Oz ve Puleo 2011).

Periodontal hastalıkların modellenmesinde dikkate alınması gereken bazı önemli hususlar vardır. Bu hususlar; standardizasyon, tekrarlanabilirlik, anatomik uygunluk, hastalık modelinin insanlarla benzerliği, deneklerin erişilebilirliği ve kullanım kolaylığı, etik konular ve maliyettir (Struillou, 2010).

Primat ve köpekler fizyolojik olarak insanlara daha yakın modellerdir. Diğer yandan bu boyuttaki büyük hayvanların kullanımındaki etik sorunlar kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Ratlar ve hamsterler gibi küçük hayvan modelleri; bakteri, diyet veya diğer faktörlerin periodontal enflamasyondaki rolünün değerlendirilmesinde yeterli olmaktadır (Struillou ve ark. 2010).

Ratlar, periodontal hastalıkların patogenezi ilgili çalışmalarda en çok kullanılan ve etik açıdan uygun modellerdir. Ratların her çene kadranında bir kesici ve üç molar diş bulunur, kesici dişleri köksüzdür (Weinberg ve Bral 1999). Ratlarda insanlardan farklı olarak gingival sulkus epiteli keratinizedir. Birleşim epiteli hücreleri arasındaki bağlantı ise desmozom tipidir. Ratlar sıg diş eti oluşuna sahip olmaları ve birleşim epitelinin diş yüzeyine tutunması yönünden insanlarla benzerlik gösterirler (Yamasaki ve ark. 1979). Ayrıca enflamatuvar hücre kaynaklı eksüdaya insanlarla benzer yanıt verirler. Bu özelliklerinden dolayı mevcut anatomik farklılıkları ratların deneysel periodontitis çalışmalarında kullanılmalarında engel oluşturmaz (Listgarten 1975). Literatürdeki bu bilgilere dayanarak çalışmamızda albino Wistar ratlar kullanılmıştır.

Ratlarda doğal yaşam döngüsü içinde spontan periodontal hastalık gelişimi insanlara kıyasla daha az gözlemlenir. Dişlerin etrafının ligatürlenmesi, spesifik bakteri aşularının enjekte edilmesi, defektin direkt oluşturulması gibi yöntemlerle deneysel periodontitis oluşturulabilir (Garant ve Cho 1979). Dişlerin çevresinin ligatürlenmesi, ratlarda periodontal hastalığı indüklemenin en yaygın yoludur. Çoğunlukla ipek kullanımı dikkat çekse de herhangi bir rezorbe olmayan sütür türü kullanılabilir. Ligatür yerleştirilmesi sonucunda sulkuler epitelde dental plak birikir. Oluşan ülserasyon alanları bakterilerin bağ dokusuna yayılmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak yoğun bir konak-plak etkileşimi ortaya çıkar. Mikrobiyal birikimin artması ile hızlı bir yıkım oluşur (Kuhr ve ark. 2004). Çalışmamızda, periodontal hastalığın plak birikimi yoluyla doğal sürecine daha uygun oluşturulabileceği düşünülmüştür. Ayrıca diğer yöntemlere kıyasla ligatürleme yönteminin erişilebilirlik ve maliyet avantajı nedeniyle çalışmamızda bu yöntemle deneysel periodontitis oluşturulmuştur.

Ligatürleme yöntemi hem mandibula hem de maksillada kullanılabilir. Ratlarda molar dişler periodontal hastalığın oluşturulması ve değerlendirilmesi için kesici dişlere göre daha uygundur. Ratların kesici ve molar dişlerindeki ligasyon yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kesici dişlerdeki ligasyonun molar dişlere

göre daha yüzeysel bir enflamasyon oluşturduğu gösterilmiştir (Tomina ve ark. 2022). Bu doğrultuda çalışmamızda molar dişler ligatürlenmiştir.

Hayvan deneyleri çalışmaları incelendiğinde deneysel periodontitisin farklı günlerde (7, 11 ve 14 gün) geliştiği bildirilmiştir (Bezerra ve ark. 2000; Kuhr ve ark. 2004; Goes ve ark. 2016). Kuhr ve ark., ratlarda ligatürleme yöntemiyle oluşturulan deneysel periodontitis modelinde 1, 15, 30 ve 60. günlerde morfometrik kesitler almışlardır. Kemik kaybının en fazla ilk 15 günde meydana geldiğini, 30. ve 60. günlerde ise kemik kaybının hafif bir artışla devam ettiğini belirtmişlerdir (Kuhr ve ark. 2004). Molon ve ark. ligatür yerleştirilmesinden 14 gün sonrasına kadar anlamlı kemik rezorpsiyonu gözlemlemiş, 21 gün sonra, başlangıç ve 7. güne göre kemik kaybında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar kaydetmişlerdir. 14 ve 21 gün arasında lineer kemik kaybında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu durum periodontal hastalığın ilerleyen günlerde stabilize olma eğiliminde olduğunu ve kronik enflamatuvar bir hastalığı karakterize ettiğini düşündürmüştür (de Molon ve ark. 2018). Bu doğrultuda çalışmamızda deneysel periodontitis modeli 14 günlük süreyle oluşturulmuştur. Ayrıca ratlardan DOS ve tükürük örneği almanın zorluğu ve yeterli miktarda örnek elde edilemeyeceği göz önünde bulundurularak çalışmamızda serum örnekleri incelenmiştir.

Periodontal hastalıkların patogenezinde ilk olarak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi doğal yanıt sitokinleri açığa çıkmaktadır (Garlet 2010). IL-1 $\beta$  ve IL-6 karakteristik olarak enflamatuvar hücre göçü ve osteoklastogenez ile ilişkilendirilen imza sitokinlerdir (Graves ve ark. 2008; Fonseca ve ark. 2009). TNF- $\alpha$ , hücre göçünden doku yıkımına kadar pek çok işlevi olan bir sitokindir. Nötrofil fonksiyonunun düzenlenmesinde, hücre adezyon moleküllerinin salgılanmasında ve hücre göçüyle ilişkili kemokinlerin uyarılmasında rol oynar (Wajant ve ark. 2003; Kindle ve ark. 2006). TNF- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$  ve IL-6 üretimini artırır (Okada ve ark. 1997; Dinarello 2000; Kwan Tat ve ark. 2004; Garlet ve ark. 2007; Graves ve ark. 2008; Musacchio ve ark. 2009). Ayrıca TNF- $\alpha$ , MMP ve RANKL salgılanması, ESM bozulması ve kemik rezorpsiyonu ile de ilişkilidir (Graves ve Cochran 2003; Garlet ve ark. 2004; Graves ve ark. 2008). Deneysel periodontitis modellerinde pro-enflamatuvar sitokin düzeylerinin yükseldiği rapor edilmiştir (de Molon ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda da periodontal enflamasyonun değerlendirilmesinde, deneklerin serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyeleri incelenmiştir.

Serbest radikaller ve antioksidan moleküller arasındaki dengenin bozulması sonucunda organizmada oksidatif stres artışı görülür (Storz ve Imlay 1999). ROT'un tip 2 diyabet (Allen ve ark. 2011), ateroskleroz, romatoid artrit (Cheng ve ark. 2017), kanser (Buczko ve ark. 2015) ve periodontitis (Carcuac ve Berglundh 2014) gibi çok çeşitli kronik enflamatuvar durumun patogenezinin altında yatan oksidatif stres ortamındaki rolü açıklanmıştır. ROT, periodontitis durumunda antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması halinde dokulara zarar verebilir. Subgingival dental plakta bulunan patojenik bakteriler ve LPS, TNF- $\alpha$  salınımını tetikler. Enflamatuvar sitokinler, aşırı duyarlı PMNL'lerden ROT salınımına neden olmaktadır.

NO, pek çok fizyolojik olayın gerçekleşmesinde rol alan nitrojen kaynaklı serbest radikaldir (Palmer ve Moncada 1989; Moncada ve ark. 1989). NO'nun hem oksidatif stres hem de enflamasyon üzerindeki etkileri iki fazlıdır. Bu denge NO'nun "nerede" ve "ne kadar" üretildiğine bağlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile reaksiyona girerek osteoblast fonksiyonunu inhibe eder. Proteinler, lipidler ve DNA'ya zarar verir (Chapple 1996). Düşük konsantrasyonlarda NO, antioksidan özellikler sergileyerek oksidatif stresi azaltabilir ve osteoblast fonksiyonu için uygun bir ortam yaratabilir. NO, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin patolojik etkilerine aracılık eder, lökosit ve epitel hücre adezyonunu düzenler, T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve bağışıklık ile ilgili diğer süreçlerin yanı sıra doğal öldürücü hücre aktivitesini geliştirir (Wang ve ark. 2019).

Hücre ve organellerin membranlarında yapı taşı olarak bulunan lipitler, serbest radikal hasarına karşı yüksek hassasiyet gösterirler. Bu reaksiyonlar LPO ile sonuçlanır. TBARS, LPO'nun en sık kullanılan belirteçlerindedir. TBARS ile IL-1 $\beta$  düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar olduğu görülmüştür (Tüter ve ark. 2001; Díaz ve ark. 2020).

Bu bilgilere dayanarak enflamatuvar süreçler ile oksidatif stres ilişkisini bir arada incelemek amacıyla çalışmamızda deneklerin serum örneklerindeki NO ve TBARS seviyeleri incelenmiştir.

Ligatürleme yöntemiyle oluşturulan deneysel periodontitis modelinde AKK gözlenmektedir. AKK düzeyleri iki veya üç boyutlu farklı yöntemler aracılığıyla tespit edilebilir (Lopes Castro ve ark. 2020; Paksoy ve ark. 2023). İki boyutlu histomorfometrik ölçüm bu yöntemlerden biridir (Al Bayaty ve ark. 2023). Bu yöntemde AKK tespiti, MSS ile alveoler kret tepesi arasındaki mesafenin

ölçülmesiyle elde edilir. Bu doğrultuda çalışmamızda AKK tespiti için histormorfometrik analiz yönteminden yararlanılmıştır.

Uyku, organizmanın fiziksel restorasyonunun yanı sıra hafıza, duygu ve bellek gibi beyin fonksiyonları için de önem teşkil eden fizyolojik bir süreçtir (de Bruin ve ark. 2017). Uygunun beyinin serbest radikallere karşı korunmasını destekleyen antioksidatif mekanizmaları tetikleyebileceği hipotezi de dahil olmak üzere birçok farklı teori öne sürülmüştür (Reimund 1994; Rechtschaffen ve Bergmann 2002). ROT ve diğer oksidatif stres belirteçleri uyanıklık sırasında beyin dokusunda birikebilir ve bir eşiğe ulaşıktan sonra uyku tetikleyici olarak davranabilirler (Inoué ve ark. 1995).

Lima ve ark. farelerde deneysel uyku yoksunluğunun NO ve TBARS seviyeleri üzerine etkisini incelemişlerdir (Lima ve ark. 2014). Ramanathan ve ark. çalışmalarında hipoksik ve total uyku yoksunluğu oluşturulan ratlarda beyin TBARS ve NO seviyelerini incelemişlerdir (Ramanathan ve Siegel 2011). Oliveira ve ark. uyku yoksunluğu oluşturulan ratların plazma TBARS seviyelerini incelemişlerdir (de Oliveira ve ark. 2002).

Uyku üzerine yapılan araştırmaların uzun yıllardır devam etmesinin yanı sıra, uyku incelenmesi karmaşık bir olgudur. Deneği uyanık tutarken zararlı etkilere neden olmayan, aynı zamanda kontrol deneğinin uyumasına izin veren bir uyaran elde etmekte zorluklar yaşanmıştır ve pek çok yöntem denenmiştir. Literatür incelendiğinde deneysel uyku yoksunluğu araştırmalarında total uyku kaybı ya da uygunun seçilen bir kısmının yoksunluğu üzerine çalışıldığı görülmüştür (Villafuerte ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda total uyku kaybı yerine gündelik hayatta daha sık karşılaşılan kısmı uyku yoksunluğunun oluşturulması amaçlanmıştır.

Ratlarda uyku kısıtlama yöntemlerinin sosyal izolasyon ve immobilizasyon stresini arttırabileceği düşünülmektedir. Çalışmaların sonuçlarında görülen farklılıklar uyku yoksunluğundan veya yöntemin kendisinden kaynaklanabilir, bu durum net olarak açıklığa kavuşmamıştır (Sucheckı ve Tufik 2000). Günümüzde MPM yöntemi uyku yoksunluğunu incelemek için en çok kullanılan mekanik yöntemdir (Rechtschaffen ve ark. 1983; Villafuerte ve ark. 2015). Bu yöntemde denekler üzerindeki hareketsizlik ve sosyal izolasyon stresinin önüne geçilmesi

hedeflenmiştir. Çalışmamızda avantajlarından dolayı MMPM yöntemi uyku yoksunluğu oluşturulması için kullanılmıştır.

MMMP yönteminin ratlarda kullanıldığı farklı araştırmalarda uyku yoksunluğu sürelerinde farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu süre 6 saat (Liu ve ark. 2022), 8 saat (Mhaidat ve ark. 2015), 14 saat (W. Zhang ve ark. 2018) 18 saat (Xu ve ark. 2016) gibi farklı uzunluklarda olabilmektedir. MMPM kullanılarak yapılan bir çalışmada, deneklerin uzamış uyku yoksunluklarında kaybedildikleri (23-66 gün arası) ve bunu açıklayabilecek anatomik bir neden bulunamadığı belirtilmiştir (Suchecki ve ark. 2000).

Bain ve ark. çalışmalarında deneysel periodontitis gruplarında periodontitis olmayan gruplara göre serum TNF- $\alpha$  seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Bain ve ark. 2009). Molon ve ark. deneysel periodontitis oluşturdukları ratlarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gen ekspresyonunda önemli bir artış gözlemlemişlerdir (de Molon ve ark. 2018). Chen ve ark. çalışmalarında deneysel periodontitisli farelerin TNF- $\alpha$  seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Chen ve Hu 2022). Benzer şekilde Endo ve ark. deneysel periodontitis grubunda daha yüksek serum TNF- $\alpha$  seviyesini bildirmişlerdir (Endo ve ark. 2010). Nakada ve ark. çalışmalarında TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gen ekspresyonunu deneysel periodontitisli ratlarda daha yüksek ölçmüşlerdir (Nakada ve ark. 2015). Ratlarda iki haftalık bir süre boyunca IL-1  $\beta$  uygulamasının ligatür kaynaklı periodontal doku enflamasyonunda alveoler kemik yıkımını hızlandırdığı bildirilmiştir (Koide ve ark. 1995). Altın ve ark. çalışmalarının sonuçlarına göre, deneysel periodontitisli ratların TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri kontrol gruplarına göre daha yüksek ölçülmüştür (Altın ve ark. 2023). Ayrıca deneysel periodontitis çalışmalarında TNF- $\alpha$  antagonistlerinin uygulanmasıyla doku hasarının azaldığı bildirilmiştir (Di Paola ve ark. 2007). Benzer bir başka çalışmada, IL-6 reseptörünün spesifik inhibisyonu deneysel periodontitiste enflamatuvar kemik kaybını hafifletmiştir (Apolinário Vieira ve ark. 2021). Çalışmamızda bu bulguları destekleyecek şekilde serum TNF- $\alpha$  seviyeleri PU ve P gruplarında diğer gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. IL-1 $\beta$  seviyesi sırasıyla PU ve P gruplarında en yüksek seviyede ölçülmüştür. Serum IL-6 seviyeleri PU ve P grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu iki grup arasında ise anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

TBARS lipid hasarının yan ürünleri olarak üretilirler. Ratlarda deneysel periodontitis gelişiminin 7. gününde, serum TBARS seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı seviyede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 14. günde, 7. güne göre TBARS seviyesinde kademeli bir düşüş olsa bile kontrol grubuna kıyasla hala anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür (Demkovych 2018). Lopes ve ark. ratlarda deneysel periodontitis oluşturdıkları çalışmalarında TBARS seviyeleri periodontitis gruplarında daha yüksek ölçülmüştür (Lopes Castro ve ark. 2020). Periodontitisin DOS ve diş eti dokusunda daha yüksek TBARS seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Becerik ve ark. 2017; Wang ve ark. 2017).

Borges ve ark. çalışmalarında sağlıklı ve periodontitisli bireylerin pro-enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerini incelemiştir. Periodontitisli bireylerin TBARS düzeyinin anlamlı seviyede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Borges ve ark. 2007). Bir başka klinik çalışmanın sonuçlarında periodontitisli bireylerde periodontitisli olmayan bireylere göre daha yüksek TBARS seviyeleri bulunmuştur (Díaz ve ark. 2020). Bañasová ve ark. kronik periodontitis hastalarının tükürük örneklerini incelemiştir. Hem kadın hem de erkek kronik periodontitisli bireylerin tükürük TBARS düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ölçülmüştür (Bañasová ve ark. 2015). Panjamurthy ve ark. hastaların plazma, eritrosit ve diş eti dokularındaki TBARS düzeylerini incelemiş, periodontitis hastalarının TBARS seviyesi sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür (Panjamurthy ve ark. 2005). Sağlıklı bireylerin ve periodontitis hastalarının TBARS düzeyleri arasındaki oransal olarak en büyük farkın eritrosit membranında olduğu görülmüştür. Dikkate değer bir nokta olarak, Celec ve ark. periodontitis hastalarında tükürük ve plazma TBARS seviyelerinin arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (Celec ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda TBARS düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu durum literatürdeki çalışmalarda da belirtildiği gibi, farklı dokulardaki TBARS seviyesinin birbiriyle korelasyon göstermediğini, serum örneğinden elde edilen değerin, periodonsiyum, DOS veya tükürük TBARS seviyesinin bir göstergesi olmayabileceğini düşündürmüştür.

Wadhwa ve ark. periodontal hastalığın ve şiddetinin tükürük NO konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Wadhwa ve ark. 2013). Bir başka çalışmada periodontitis gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla

istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek tükürük ve serum NO seviyeleri bulunmuştur. Aynı çalışmada kronik ve agresif periodontitiste tükürük ve serum NO seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (Sundar ve ark. 2013). Deneysel periodontitisin 7. gününde NO metabolitlerinde belirgin bir artış olduğu, 14. günde 7. güne kıyasla azaldığı ancak kontrol grubuna kıyasla yine de yüksek olduğu bildirilmiştir (Demkovich 2018). Wang ve ark. çalışmalarında ratlarda deneysel periodontitisin ilerlemesiyle (2., 4. ve 6. haftada) serumdaki NO içeriğinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (Wang ve ark. 2019). Bu bilgilerle tezat olarak, kronik ve agresif periodontitisli bireylerde tükürük NO seviyesinde azalma olduğu da belirtilmiştir (Aurer ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda PU ve P gruplarındaki NO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplardan daha yüksek ölçülmüştür.

Kapsamlı bir meta-analitik veriye göre; plazma, serum, DOS ve tükürükte TAS değerlerinin değerlendirildiği 39 çalışmadan 31'inde, klinik olarak sağlıklı periodonsiyumla karşılaştırıldığında periodontitisli hastaların TAS değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu kanıtlanmıştır (Mohideen ve ark. 2023). Sağlam ve ark., deneysel periodontitis oluşturdukları çalışmalarında oksidatif stres seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada serum TAS seviyesi periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (Sağlam ve ark. 2018). Zhang ve ark., periodontitis hastalarında tükürük TAS değerinin klinik ataşman kaybı ile anlamlı negatif korelasyonunu bildirmişlerdir. Periodontitis hastaları ve sağlıklı kontroller arasında tükürük TOS seviyesinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (T. Zhang ve ark. 2015). Aynı çalışmada TAS değişikliklerinin bakteriyel yükten ziyade konak bağışıklık tepkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (T. Zhang ve ark. 2015). Chapple ve arkadaşları, DOS ve tükürük TAS değerlerinin periodontitisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Chapple ve ark. 2007). Periodontitiste antioksidan yanıtındaki ilk artışın, periodontal enflamasyonla birlikte ortaya çıkan oksidatif patlamaya karşı geliştirilen lokal reaktif veya adaptif bir yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. ROT üretimi kronikleştikçe, adaptif antioksidan savunma zamanla azalabilir.

Klinik çalışmalarda tükürük ve serum TAS düzeyleri ile periodontitisin klinik parametreleri (plak indeksi, gingival indeks, SD ve klinik ataşman seviyesi) arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir (Wei ve ark. 2010; Baltacıoğlu ve ark. 2014).

Baser ve ark. yaptığı çalışmada, plazma ve tükürük TAS değerleri klinik periodontal parametrelerle korelasyon göstermiştir (Baser ve ark. 2015). Ratlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli ajanlar ile (borik asit, sumak ekstresi, düşük doz doksisisiklinin) TOS ile ifade edilen oksidatif stresi önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir (Yağan ve ark. 2014; Balci Yuce ve ark. 2014; Sağlam ve ark. 2015; Kose ve ark. 2016). Literatürle benzer olarak çalışmamızda her iki periodontitis grubunun TOS seviyesi diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. En yüksek TOS değeri anlamlı derecede PU grubunda ölçülmüştür. En düşük TOS değeri SU grubunda ölçülmüştür. Gruplar arasındaki TAS seviyeleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Literatür incelendiğinde TBARS ve TAS arasında negatif korelasyonlar bildirildiği görülmüştür. Hong ve ark. çalışmalarında, dislipidemi olan bireylerde TBARS'ın yükselmesiyle TAS seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir (Hong ve ark. 2022). Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda, TBARS seviyelerinin arttığı ve TAS'ın azaldığı bildirilmiştir (Peluso ve ark. 2016). Bir başka çalışmada hipoksinin oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiş, TBARS seviyelerinin zamanla arttığı, TAS'ın ise azaldığı bildirilmiştir (Strapazzon ve ark. 2016). Çalışmamızda bu bulgulara paralel olarak TAS ile TBARS arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur.

Sigara dumanına maruziyette TNF- $\alpha$ 'nın TBARS düzeyini yükselttiği bulunmuştur (Addissouky ve ark. 2024). Bir çalışmada, metabolik sendromlu kadınlarda egzersiz sonrası TNF- $\alpha$  ve TBARS seviyeleri incelenmiş, TNF- $\alpha$ 'nın artmasıyla birlikte TBARS seviyelerinin de yükseldiği gözlemlenmiştir (Farinha ve ark. 2015). Bizim çalışmamızın verilerine göre de TNF- $\alpha$  ile TBARS arasında anlamlı olmayan düzeyde bir pozitif ilişki bulunmaktadır. Bu durum, literatürle benzer şekilde enflamatuvar süreçlerin LPO yoluyla oksidatif strese katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Ogami ve ark., çalışmalarında TNF- $\alpha$ 'nın endotel hücrelerinde anjiyogenezisi teşvik ettiğini bildirmişlerdir (Ogami ve ark. 2012). Benzer bir başka çalışmanın sonuçlarına göre, TNF- $\alpha$  enflamasyonun geç safhasında endotel damarlanmasını arttırmıştır (Sainson ve ark. 2008). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre damarlanma ile TNF- $\alpha$  arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Bir çok çalışmada, periodontitis hastalarının nötrofilleri üzerine yoğunlaşmış ve bu hücrelerin ROT üretme aktivitesinin sağlıklı bireylerin nötrofillerine kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Gustafsson ve Asman 1996; Fredriksson ve ark. 1998; Gustafsson ve ark. 2006; Matthews ve ark. 2007; Aboodi ve ark. 2011; White ve ark. 2014; Ling ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda da bu bilgilere paralel olarak nötrofil sayısı ile TOS arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Wang yaptığı çalışmada deneysel periodontitisin ilerlemesiyle artan ataçman kaybını bildirmiştir (Wang ve ark. 2019). Nakada ve ark., ratlar üzerindeki çalışmalarında AKK miktarı periodontitis gruplarında istatistiksel olarak yüksek ölçülmüştür (Nakada ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda periodontitis oluşturulan gruplardaki AKK miktarı istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde uyku yoksunluğunun enflamatuvar parametreler üzerindeki etkisinin henüz netliğe kavuşmadığı dikkat çekmektedir. Nakada ve ark. aynı çalışmasında, en yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyini periodontitisli uyku kısıtlaması grubunda ölçmüşlerdir (Nakada ve ark. 2015). Farelerde zamana bağlı uyku yoksunluğunun etkisini inceleyen bir çalışmada, serum IL-1 $\beta$  seviyesi 24 saat uykusuz bırakılan farelerde kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmış, 72 saat uykusuz bırakılan farelerde ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Aynı çalışmada IL-6 seviyesi uykusuzluk süresiyle korelasyon göstermiştir (Periasamy ve ark. 2015). Bir başka çalışmada ise birkaç gün boyunca süren total uyku kısıtlamasında IL-6 veya TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı farklılığa rastlanmamıştır (M. R. Irwin ve ark. 2016). Shearer ve ark. insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, dört gün boyunca günde sadece iki saat uyumalarına izin verilen erkeklerde IL-6, TNF- $\alpha$  veya TNF- $\alpha$  reseptörlerinde artış olmadığını tespit etmiştir (Shearer ve ark. 2001). On gün boyunca gecede dört saat ile sınırlandırılan uyku yoksunluğunun etkilerini araştıran bir başka çalışmada, IL-6 artışına rağmen TNF- $\alpha$  ve çözünür tip I TNF- $\alpha$  reseptöründe herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (Haack ve ark. 2007). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda PU grubuyla P grubu arasında TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinde anlamlı farka rastlanmamıştır.

Stres ve fizyolojik faktörlerin periodontal hastalıklar üzerindeki olası risklerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemenin verilerinde iki durum arasında

pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Peruzzo ve ark. 2007). Ratlarda dört günlük uyku yoksunluğu sonrasında oksidatif stresin LPO veya antioksidan savunmada değişikliklere neden olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (D'Almeida ve ark. 1997). Bir başka deneysel uyku yoksunluğu çalışmasında NO seviyesi tüm uyku yoksunluğu gruplarında (24, 48 ve 72 saat) kontrollere kıyasla önemli ölçüde düşük çıkmıştır (Periasamy ve ark. 2015). Hsu ve ark. ratlarda uyku yoksunluğu oluşturdukları çalışmalarında NOS aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir (Hsu ve ark. 2003). Ratlarda kronik stresin deneysel periodontitis üzerini etkilerinin incelendiği bir çalışmada, en yüksek NO seviyesi kronik stres ve periodontitis grubunda ölçülmüştür. Strese maruz bırakılan hem sağlıklı hem de periodontitisli grupta diğer gruplara göre daha yüksek NO düzeyi ölçülmüştür (Lopes Castro ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda NO seviyesi istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek PU, en düşük SU grubunda ölçülmüştür.

Yakın tarihli bir sistematik derlemede, hem parsiyel hem de total uyku yoksunluğu protokollerinde yükselmiş LPO seviyeleri ortaya koyulmuştur (Neculicioiu ve ark. 2023). Bu derlemeye dahil edilen çalışmalarda hem beyinde hem de beyin dışı alanlardaki (serum, testisler, epididim, karaciğer, pankreas, aort, submandibular bezler, tiroid, eritrositler) oksidatif stres parametrelerindeki değişikliklere işaret edilmiş, ancak vücudun bazı bölgelerinde (serebellum ve beyin sapı , tükürük , böbrek ve plantar kas) oksidatif stres parametrelerinde değişiklik görülmemiştir. Bu durum, uyku yoksunluğunun vücudun her yerinde aynı düzeyde bir etki oluşturmayacağını düşündürmektedir. Turan ve ark. ratlarda 72 saat boyunca REM uyku kısıtlaması oluşturdukları çalışmalarında, gruplar arasında oksidatif stres parametreleri arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (Turan ve ark. 2021). Şahin ve ark. ratlarda 48 saat boyunca REM uyku kısıtlaması yaptıkları çalışmalarında LPO açısından gruplar arasında farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (Sahin ve ark. 2021). Başka bir çalışmada, 24 ve 48 saat REM uykusundan mahrum bırakılan epileptik ratlarda LPO artışı bildirilmiştir (Mohammed ve Khadrawy 2021). Yıldırım ve ark. ratlarda 21 gün boyunca REM uyku kısıtlaması oluşturdukları çalışmalarında IL-6 ve NOS-3 seviyelerinde gruplar arasında farklılık olmadığını bildirmişlerdir (Yıldırım ve ark. 2019). Lopes ve ark. ratlarda kronik stresin deneysel periodontitis üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, en yüksek TBARS düzeyini kronik strese maruz kalan deneysel periodontitis grubunda ölçmüşlerdir. Hem sağlıklı hem

de periodontitisli ratlarda kronik stres TBARS seviyelerini arttırmıştır (Lopes Castro ve ark. 2020).

Farelerde uyku yoksunluğunun incelendiği bir çalışmada serum LPO ve NO düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Miyokardiyal dokuların NO seviyesinin ise uyku yoksunluğunda azaldığı bildirilmiştir (Periasamy ve ark. 2015). Çalışmamızda gruplar arasında TBARS düzeylerinde anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. TOS seviyeleri incelendiğinde, PU grubunun TOS değeri P grubuna kıyaslı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç uyku yoksunluğunun periodontitis varlığında oksidatif yükü arttırıcı yönde etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Nakada ve ark. çalışmalarında periodontitis ve uyku yoksunluğuyla beraber periodontitis gruplarındaki AKK'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Uyku yoksunluğuyla beraber periodontitis oluşturulan grubun AKK miktarının, sadece periodontitis oluşturulan gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Nakada ve ark. 2015). Lopes ve ark. kronik stresin deneysel periodontitis ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, kronik stres uygulanan periodontitis grubundaki AKK'nin stres uygulanmayan periodontitis grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda deneysel periodontitis oluşturulmayan ama kronik strese maruz bırakılan grupta kontrol grubuna göre yüksek AKK olduğunu bildirmişlerdir (Lopes Castro ve ark. 2020).

Literatürde uyku yoksunluğunun deneysel periodontitis üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalar çok sınırlıdır. Çalışmamızda AKK tespiti amacıyla yapılan histomorfometrik analizlerde, mikrokesitlerin elde edilmesi esnasında dokulardaki döküntüler nedeniyle bazı örnekler değerlendirilememiştir. Bu aşamada değerlendirilebilen örneklem sayısı azalmıştır. Serumdaki biyokimyasal belirteçler dokulardaki seviyeleri yansıtamayabilir bu nedenle serum örneklerinin yanında farklı doku örneklerindeki biyokimyasal belirteçler de değerlendirilebilir. Pilot çalışmamızda 18 saat olarak planlanan uyku yoksunluğu süresi çalışmamızın sınırları dahilinde 8 saate kadar uygulanabilmiştir. Uyku yoksunluğunun daha uzun sürelerde oluşturulabildiği, deneysel periodontitis modelindeki AKK düzeyinin 3 boyutlu inceleme ile değerlendirildiği güncel çalışmaların yararlı olacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında; uyku yoksunluğunun periodontal dokular üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamız bilgilerimiz dahilinde deneysel periodontitis oluşturulan ratlarda uyku yoksunluğunun enflamatuvar, oksidatif stres ve alveoler kemik rezorpsiyonu parametreleri üzerine olan etkisinin incelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda kontrol, P, PU ve SU olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Elde edilen serum örneklerinde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NO, TBARS parametreleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Doku örneklerinden histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapıldı. Elde edilen bulgular incelendiğinde çalışmamızın sınırları dahilinde şu sonuçlara varılmıştır:

1. Uyku yoksunluğunun deneysel periodontitiste serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 seviyelerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.
2. Uyku yoksunluğu deneysel periodontitiste TOS seviyesini arttırmıştır.
3. TOS seviyeleri enflamatuvar belirteçler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir.
4. Enflamatuvar süreçler LPO yoluyla oksidatif strese katkıda bulunabilir.

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda uyku yoksunluğunun periodontitiste oksidatif stresi arttırabileceği, dolaylı olarak enflamatuvar süreçleri etkileyebileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Aboodi, G. M., M. B. Goldberg ve M. Glogauer (2011). "Refractory periodontitis population characterized by a hyperactive oral neutrophil phenotype." *J Periodontol* 82(5): 726-733.
- Addissouky, T. A., I. E. T. El Sayed, M. M. A. Ali, Y. Wang, A. El Baz, N. Elarabany ve A. A. Khalil (2024). "Oxidative stress ve inflammation: elucidating mechanisms of smoking-attributable pathology for therapeutic targeting." *Bulletin of the National Research Centre* 48(1): 16.
- Al Bayaty, F. H., S. A. Mahmood, M. M. Jamil Al-Obaidi, O. Emad Ibrahim, A. Dahir, F. A. Adam ve J. M. Albvear (2023). "Effect of osteoarthritis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats." *J Periodontal Res* 58(1): 22-28.
- Albandar, J. M. ve T. E. Rams (2002). "Global epidemiology of periodontal diseases: an overview." *Periodontol* 2000 29: 7-10.
- Allen, E. M., J. B. Matthews, O. H. DJ, H. R. Griffiths ve I. L. Chapple (2011). "Oxidative ve inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis." *J Clin Periodontol* 38(10): 894-901.
- Altın, A., M. Z. Korkmaz, M. Atak, T. Mercantepe ve H. K. Yılmaz (2023). "Celastrol restricts experimental periodontitis related alveolar bone loss by suppressing inflammatory cytokine response." *Biomedicine (Taipei)* 13(4): 44-50.
- Apatzidou, D. A. ve D. F. Kinane (2010). "Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease." *Dent Clin North Am* 54(1): 1-12.
- Apolinário Vieira, G. H., A. C. Aparecida Rivas, K. Figueiredo Costa, L. F. Ferreira Oliveira, K. Tanaka Suzuki, M. Reis Messora, M. Sprone Ricoldi, A. L. Gonçalves de Almeida ve M. Taba, Jr. (2021). "Specific inhibition of IL-6 receptor attenuates inflammatory bone loss in experimental periodontitis." *J Periodontol* 92(10): 1460-1469.
- Arancibia, R., A. Oyarzún, D. Silva, N. Tobar, J. Martínez ve P. C. Smith (2013). "Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits transforming growth factor- $\beta$ -stimulated myofibroblastic differentiation ve extracellular matrix production in human gingival fibroblasts." *J Periodontol* 84(5): 683-693.
- Armitage, G. C. (1996). "Periodontal diseases: diagnosis." *Ann Periodontol* 1(1): 37-215.
- Armitage, G. C. (2000). "Development of a classification system for periodontal diseases ve conditions." *Northwest Dent* 79(6): 31-35.
- Armitage, G. C. (2004). "Periodontal diagnoses ve classification of periodontal diseases." *Periodontol* 2000 34: 9-21.
- Aserinsky, E. ve N. Kleitman (2003). "Regularly occurring periods of eye motility, ve concomitant phenomena, during sleep. 1953." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15(4): 454-455.
- Aurer, A., J. Aleksić, M. Ivić-Kardum, J. Aurer ve F. Culo (2001). "Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis." *J Clin Periodontol* 28(6): 565-568.
- Bain, J. L., S. R. Lester, W. D. Henry, C. M. Bishop, A. A. Turnage, J. P. Naftel ve R. B. Johnson (2009). "Comparative gender differences in local ve systemic concentrations of pro-inflammatory cytokines in rats with experimental periodontitis." *J Periodontal Res* 44(1): 133-140.
- Balci Yuce, H., H. Toker ve F. Goze (2014). "The histopathological ve morphometric investigation of the effects of systemically administered boric acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in diabetic rats." *Acta Odontol Scve* 72(8): 729-736.
- Baltacıoğlu, E., P. Yuva, G. Aydın, A. Alver, C. Kahraman, E. Karabulut ve F. A. Akalın (2014). "Lipid peroxidation levels ve total oxidant/antioxidant status in serum ve saliva from patients with chronic ve aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?" *J Periodontol* 85(10): 1432-1441.
- Bañasová, L., N. Kamodyová, K. Janšáková, E. Tóthová, P. Stanko, J. Turňa ve P. Celec (2015). "Salivary DNA ve markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis." *Clin Oral Investig* 19(2): 201-207.

- Barksby, H. E., S. R. Lea, P. M. Preshaw ve J. J. Taylor (2007). "The expveing family of interleukin-1 cytokines ve their role in destructive inflammatory disorders." *Clin Exp Immunol* 149(2): 217-225.
- Bartold, P. M., M. D. Cantley ve D. R. Haynes (2010). "Mechanisms ve control of pathologic bone loss in periodontitis." *Periodontol* 2000 53: 55-69.
- Bartova, J., P. B. Linhartova, S. Podzimek, T. Janatova, K. Svobodova, A. Fassmann, J. Duskova, J. Belacek ve L. I. Holla (2014). "The effect of IL-4 gene polymorphisms on cytokine production in patients with chronic periodontitis ve in healthy controls." *Mediators Inflamm* 2014: 185757.
- Barzilay, J. I., C. Forsberg, S. R. Heckbert, M. Cushman ve A. B. Newman (2006). "The association of markers of inflammation with weight change in older adults: the Cardiovascular Health Study." *Int J Obes (Lond)* 30(9): 1362-1367.
- Baser, U., H. Gamsiz-Isik, E. Cifcibasi, E. Ademoglu ve F. Yalcin (2015). "Plasma ve salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive ve chronic periodontitis patients." *Saudi Med J* 36(7): 856-861.
- Basso, F. G., T. N. Pansani, A. P. Turrioni, D. G. Soares, C. A. de Souza Costa ve J. Hebling (2016). "Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  ve Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, ve IL-8 Impair In Vitro Migration ve Induce Apoptosis of Gingival Fibroblasts ve Epithelial Cells, Delaying Wound Healing." *J Periodontol* 87(8): 990-996.
- Batcioglu, K., M. Gul, A. B. Uyumlu ve M. Esrefoglu (2009). "Liver lipid peroxidation ve antioxidant capacity in cerulein-induced acute pancreatitis." *Braz J Med Biol Res* 42(9): 776-782.
- Becerik, S., V. Öztürk, P. Celec, N. Kamodyova, G. Atilla ve G. Emingil (2017). "Gingival crevicular fluid ve plasma oxidative stress markers ve TGM-2 levels in chronic periodontitis." *Arch Oral Biol* 83: 47-54.
- Bendtsen, K. (1994). "Cytokines ve natural regulators of cytokines." *Immunol Lett* 43(1-2): 111-123.
- Bergmann, B. M., C. A. Everson, C. A. Kushida, V. S. Fang, C. A. Leitch, D. A. Schoeller, S. Refetoff ve A. Rechtschaffen (1989). "Sleep deprivation in the rat: V. Energy use ve mediation." *Sleep* 12(1): 31-41.
- Besedovsky, L., T. Lange ve J. Born (2012). "Sleep ve immune function." *Pflugers Arch* 463(1): 121-137.
- Betteridge, D. J. (2000). "What is oxidative stress?" *Metabolism* 49(2 Suppl 1): 3-8.
- Bezerra, M. M., V. de Lima, V. B. Alencar, I. B. Vieira, G. A. Brito, R. A. Ribeiro ve F. A. Rocha (2000). "Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats." *J Periodontol* 71(6): 1009-1014.
- Bodis, S. ve A. Haregewoin (1993). "Evidence for the release ve possible neural regulation of nitric oxide in human saliva." *Biochem Biophys Res Commun* 194(1): 347-350.
- Boecker, D., Z. Zhang, R. Breves, F. Herth, A. Kramer ve C. Bulitta (2023). "Antimicrobial efficacy, mode of action ve in vivo use of hypochlorous acid (HOCl) for prevention or therapeutic support of infections." *GMS Hyg Infect Control* 18: Doc07.
- Borges, I., Jr., E. A. Moreira, D. W. Filho, T. B. de Oliveira, M. B. da Silva ve T. S. Fröde (2007). "Proinflammatory ve oxidative stress markers in patients with periodontal disease." *Mediators Inflamm* 2007: 45794.
- Brock, G. R., C. J. Butterworth, J. B. Matthews ve I. L. Chapple (2004). "Local ve systemic total antioxidant capacity in periodontitis ve health." *J Clin Periodontol* 31(7): 515-521.
- Brunner, E. J., M. Kivimäki, D. R. Witte, D. A. Lawlor, G. Davey Smith, J. A. Cooper, M. Miller, G. D. Lowe, A. Rumley, J. P. Casas, T. Shah, S. E. Humphries, A. D. Hingorani, M. G. Marmot, N. J. Timpson ve M. Kumari (2008). "Inflammation, insulin resistance, ve diabetes--Mendelian rveomization using CRP haplotypes points upstream." *PLoS Med* 5(8): e155.
- Buczko, P., A. Zalewska ve I. Szarmach (2015). "Saliva ve oxidative stress in oral cavity ve in some systemic disorders." *J Physiol Pharmacol* 66(1): 3-9.
- Bullon, P., M. D. Cordero, J. L. Quiles, J. M. Morillo, M. del Carmen Ramirez-Tortosa ve M. Battino (2011). "Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as

- a possible link between cardiovascular disease ve periodontitis." *Free Radic Biol Med* 50(10): 1336-1343.
- Cappuccio, F. P., L. D'Elia, P. Strazzullo ve M. A. Miller (2010). "Sleep duration ve all-cause mortality: a systematic review ve meta-analysis of prospective studies." *Sleep* 33(5): 585-592.
- Cappuccio, F. P., S. Stranges, N. B. Kveala, M. A. Miller, F. M. Taggart, M. Kumari, J. E. Ferrie, M. J. Shipley, E. J. Brunner ve M. G. Marmot (2007). "Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent ve incident hypertension: the Whitehall II Study." *Hypertension* 50(4): 693-700.
- Carcuac, O. ve T. Berglundh (2014). "Composition of human peri-implantitis ve periodontitis lesions." *J Dent Res* 93(11): 1083-1088.
- Cardoso, E. M., C. Reis ve M. C. Manzanares-Céspedes (2018). "Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, ve interrelationship with other chronic diseases." *Postgrad Med* 130(1): 98-104.
- Caton, J. G., G. Armitage, T. Berglundh, I. L. C. Chapple, S. Jepsen, K. S. Kornman, B. L. Mealey, P. N. Papapanou, M. Sanz ve M. S. Tonetti (2018). "A new classification scheme for periodontal ve peri-implant diseases ve conditions - Introduction ve key changes from the 1999 classification." *J Periodontol* 89 Suppl 1: S1-s8.
- Cekici, A., A. Kantarci, H. Hasturk ve T. E. Van Dyke (2014). "Inflammatory ve immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease." *Periodontol* 2000 64(1): 57-80.
- Celec, P., J. Hodosy, V. Celecová, J. Vodrázka, T. Cervenka, L. Halcák, P. Bozek, M. Kopáni ve M. Kúdela (2005). "Salivary thiobarbituric acid reacting substances ve malondialdehyde--their relationship to reported smoking ve to parodontal status described by the papillary bleeding index." *Dis Markers* 21(3): 133-137.
- Center, D. M. ve W. Cruikshank (1982). "Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. I. Identification ve characterization of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated mononuclear cells." *J Immunol* 128(6): 2563-2568.
- Chang, M. C., Y. L. Tsai, Y. W. Chen, C. P. Chan, C. F. Huang, W. C. Lan, C. C. Lin, W. H. Lan ve J. H. Jeng (2013). "Butyrate induces reactive oxygen species production ve affects cell cycle progression in human gingival fibroblasts." *J Periodontal Res* 48(1): 66-73.
- Chapple, I. L. (1996). "Role of free radicals ve antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases." *Clin Mol Pathol* 49(5): M247-255.
- Chapple, I. L. (1997). "Reactive oxygen species ve antioxidants in inflammatory diseases." *J Clin Periodontol* 24(5): 287-296.
- Chapple, I. L., G. R. Brock, M. R. Milward, N. Ling ve J. B. Matthews (2007). "Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect?" *J Clin Periodontol* 34(2): 103-110.
- Chapple, I. L. ve J. B. Matthews (2007). "The role of reactive oxygen ve antioxidant species in periodontal tissue destruction." *Periodontol* 2000 43: 160-232.
- Chen, Y. ve Y. Hu (2022). "Therapeutic potential of PPAR $\alpha$  agonist in ligature-induced experimental periodontitis." *J Appl Oral Sci* 30: e20210648.
- Cheng, Z., J. Meade, K. Mankia, P. Emery ve D. A. Devine (2017). "Periodontal disease ve periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(1): 19-30.
- Clarkson, P. M. ve H. S. Thompson (2000). "Antioxidants: what role do they play in physical activity ve health?" *Am J Clin Nutr* 72(2 Suppl): 637s-646s.
- D'Aiuto, F., L. Nibali, M. Parkar, K. Patel, J. Suvan ve N. Donos (2010). "Oxidative stress, systemic inflammation, ve severe periodontitis." *J Dent Res* 89(11): 1241-1246.
- D'Almeida, V., D. C. Hipólido, L. A. Azzalis, L. L. Lobo, V. B. Junqueira ve S. Tufik (1997). "Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats." *Neurosci Lett* 235(1-2): 25-28.
- de Bruin, E. J., C. van Run, J. Staaks ve A. M. Meijer (2017). "Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review." *Sleep Med Rev* 32: 45-57.

- de Molon, R. S., C. H. Park, Q. Jin, J. Sugai ve J. A. Cirelli (2018). "Characterization of ligature-induced experimental periodontitis." *Microsc Res Tech* 81(12): 1412-1421.
- de Oliveira, A. C., V. D'Almeida, D. C. Hipólido, J. N. Nobrega ve S. Tufik (2002). "Sleep deprivation reduces total plasma homocysteine levels in rats." *Can J Physiol Pharmacol* 80(3): 193-197.
- Dean, R. T., S. Fu, R. Stocker ve M. J. Davies (1997). "Biochemistry ve pathology of radical-mediated protein oxidation." *Biochem J* 324 ( Pt 1)(Pt 1): 1-18.
- Demkovych, A. (2018). "Reactive oxygen ve nitrogen species role in experimental periodontitis development." *International Journal of Medicine ve Medical Research* 0.
- Devasagayam, T. P., K. K. Boloor ve T. Ramasarma (2003). "Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits ve demerits." *Indian J Biochem Biophys* 40(5): 300-308.
- Devasagayam, T. P., J. C. Tilak, K. K. Boloor, K. S. Sane, S. S. Ghaskadbi ve R. D. Lele (2004). "Free radicals ve antioxidants in human health: current status ve future prospects." *J Assoc Physicians India* 52: 794-804.
- Di Paola, R., E. Mazzon, C. Muià, C. Crisafulli, D. Terrana, S. Greco, D. Britti, D. Santori, G. Oteri, G. Cordasco ve S. Cuzzocrea (2007). "Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats." *Br J Pharmacol* 150(3): 286-297.
- Díaz, C. M., B. Bullon, R. J. Ruiz-Salmerón, P. Fernández-Riejos, A. Fernández-Palacín, M. Battino, M. D. Cordero, J. L. Quiles, A. Varela-López ve P. Bullón (2020). "Molecular inflammation ve oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction ve periodontitis." *J Periodontal Res* 55(4): 519-528.
- Dibart, S., C. Eftimiadi, S. Socransky, M. A. Taubman ve T. E. Van Dyke (1998). "Rapid evaluation of serum ve gingival crevicular fluid immunoglobulin G subclass antibody levels in patients with early-onset periodontitis using checkerboard immunoblotting." *Oral Microbiol Immunol* 13(3): 166-172.
- Dinarello, C. A. (2000). "Proinflammatory cytokines." *Chest* 118(2): 503-508.
- Endo, Y., T. Tomofuji, D. Ekuni, K. Irie, T. Azuma, N. Tamaki, T. Yamamoto ve M. Morita (2010). "Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver ve white adipose tissues in obesity." *J Periodontol* 81(4): 520-526.
- Erel, O. (2004). "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation." *Clin Biochem* 37(4): 277-285.
- Erel, O. (2005). "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status." *Clin Biochem* 38(12): 1103-1111.
- Erfanzadeh, M., A. Noorafshan, M. R. Namavar, S. Karbalay-Doust ve T. Talaei-Khozani (2020). "Curcumin prevents neuronal loss ve structural changes in the superior cervical (sympathetic) ganglion induced by chronic sleep deprivation, in the rat model." *Biol Res* 53(1): 31.
- Everson, C. A. ve W. R. Crowley (2004). "Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286(6): E1060-1070.
- Everson, C. A. ve L. A. Toth (2000). "Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278(4): R905-916.
- Everson, C. A. ve T. A. Wehr (1993). "Nutritional ve metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat." *Am J Physiol* 264(2 Pt 2): R376-387.
- Fang, Y. Z., S. Yang ve G. Wu (2002). "Free radicals, antioxidants, ve nutrition." *Nutrition* 18(10): 872-879.
- Farinha, J. B., F. M. Steckling, S. T. Stefanello, M. S. Cardoso, L. S. Nunes, R. P. Barcelos, T. Duarte, N. A. Kretzmann, C. B. Mota, G. Bresciani, R. N. Moresco, M. M. M. F. Duarte, D. L. dos Santos ve F. A. A. Soares (2015). "Response of oxidative stress ve inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome." *Sports Medicine - Open* 1(1): 19.
- Flora, S. J. (2007). "Role of free radicals ve antioxidants in health ve disease." *Cell Mol Biol (Noisy-le-grve)* 53(1): 1-2.
- Fonseca, J. E., M. J. Santos, H. Canhão ve E. Choy (2009). "Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation ve joint destruction." *Autoimmun Rev* 8(7): 538-542.

- Franken, P., D. J. Dijk, I. Tobler ve A. A. Borbély (1991). "Sleep deprivation in rats: effects on EEG power spectra, vigilance states, ve cortical temperature." *Am J Physiol* 261(1 Pt 2): R198-208.
- Fredriksson, M., A. Gustafsson, B. Asman ve K. Bergström (1998). "Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence ve intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming ve FcγR-stimulation." *J Clin Periodontol* 25(5): 394-398.
- Fu, S. L. ve R. T. Dean (1997). "Structural characterization of the products of hydroxyl-radical damage to leucine ve their detection on proteins." *Biochem J* 324 ( Pt 1)(Pt 1): 41-48.
- Fujihara, R., M. Usui, G. Yamamoto, K. Nishii, Y. Tsukamoto, Y. Okamatsu, T. Sato, Y. Asou, K. Nakashima ve M. Yamamoto (2014). "Tumor necrosis factor-α enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling." *J Periodontal Res* 49(4): 508-517.
- Garant, P. R. ve M. I. Cho (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.
- Garlet, G. P. (2010). "Destructive ve protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense ve tissue destruction viewpoints." *J Dent Res* 89(12): 1349-1363.
- Garlet, G. P., C. R. Cardoso, A. P. Campanelli, B. R. Ferreira, M. J. Avila-Campos, F. Q. Cunha ve J. S. Silva (2007). "The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced experimental periodontitis: host protection ve tissue destruction." *Clin Exp Immunol* 147(1): 128-138.
- Garlet, G. P., W. Martins, Jr., B. A. Fonseca, B. R. Ferreira ve J. S. Silva (2004). "Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors ve osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease." *J Clin Periodontol* 31(8): 671-679.
- Gemmell, E., R. I. Marshall ve G. J. Seymour (1997). "Cytokines ve prostaglandins in immune homeostasis ve tissue destruction in periodontal disease." *Periodontol* 2000 14: 112-143.
- Giannopoulou, C., K. H. Krause ve F. Müller (2008). "The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies." *Semin Immunopathol* 30(3): 273-278.
- Goes, P., N. A. Lima, J. A. Rodrigues, N. M. Benevides, G. A. Brito ve V. Lima (2016). "Anti-inflammatory ve Anti-resorptive Effects of Atorvastatin on Alveolar Bone Loss in Wistar Rats." *Braz Dent J* 27(3): 267-272.
- Gölz, L., S. Memmert, B. Rath-Deschner, A. Jäger, T. Appel, G. Baumgarten, W. Götz ve S. Frede (2014). "LPS from *P. gingivalis* ve hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts ve contributes to periodontitis." *Mediators Inflamm* 2014: 986264.
- Grauballe, M. C., B. H. Bentzen, M. Björnsson, D. Moe, T. E. Jonassen, K. Bendtzen, K. Stoltze ve P. Holmstrup (2005). "The effect of spironolactone on experimental periodontitis in rats." *J Periodontal Res* 40(3): 212-217.
- Graves, D. T. ve D. Cochran (2003). "The contribution of interleukin-1 ve tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction." *J Periodontol* 74(3): 391-401.
- Graves, D. T., D. Fine, Y. T. Teng, T. E. Van Dyke ve G. Hajishengallis (2008). "The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases." *J Clin Periodontol* 35(2): 89-105.
- Guentsch, A., P. M. Preshaw, S. Bremer-Streck, G. Klinger, E. Glockmann ve B. W. Sigusch (2008). "Lipid peroxidation ve antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking ve periodontal treatment." *Clin Oral Invest* 12(4): 345-352.
- Gustafsson, A. ve B. Asman (1996). "Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after FcγR stimulation." *J Clin Periodontol* 23(1): 38-44.
- Gustafsson, A., H. Ito, B. Asman ve K. Bergström (2006). "Hyper-reactive mononuclear cells ve neutrophils in chronic periodontitis." *J Clin Periodontol* 33(2): 126-129.
- Gutteridge, J. M. (1981). "Thiobarbituric acid-reactivity following iron-dependent free-radical damage to amino acids ve carbohydrates." *FEBS Lett* 128(2): 343-346.

- Haack, M., E. Sanchez ve J. M. Mullington (2007). "Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers." *Sleep* 30(9): 1145-1152.
- Halliwell, B. (2000). "Oral inflammation ve reactive species: a missed opportunity?" *Oral Dis* 6(3): 136-137.
- Hanada, T. ve A. Yoshimura (2002). "Regulation of cytokine signaling ve inflammation." *Cytokine Growth Factor Rev* 13(4-5): 413-421.
- Hernández, M., N. Dutzan, J. García-Sesnich, L. Abusleme, A. Dezerega, N. Silva, F. E. González, R. Vernal, T. Sorsa ve J. Gamonal (2011). "Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis." *J Dent Res* 90(10): 1164-1170.
- Holmstrup, P., J. Plemons ve J. Meyle (2018). "Non-plaque-induced gingival diseases." *J Periodontol* 89 Suppl 1: S28-s45.
- Hong, N., Y. Lin, Z. Ye, C. Yang, Y. Huang, Q. Duan ve S. Xie (2022). "The relationship between dyslipidemia ve inflammation among adults in east coast China: A cross-sectional study." *Front Immunol* 13: 937201.
- Hsu, J. C., Y. S. Lee, C. N. Chang, H. L. Chuang, E. A. Ling ve C. T. Lan (2003). "Sleep deprivation inhibits expression of NADPH-d ve NOS while activating microglia ve astroglia in the rat hippocampus." *Cells Tissues Organs* 173(4): 242-254.
- Hunnisett, A., S. Davies, J. McLaren-Howard, P. Gravett, M. Finn ve D. Gueret-Wardle (1995). "Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations." *Biol Trace Elem Res* 47(1-3): 125-132.
- Inoué, S., K. Honda ve Y. Komoda (1995). "Sleep as neuronal detoxification ve restitution." *Behav Brain Res* 69(1-2): 91-96.
- Irwin, M., J. McClintick, C. Costlow, M. Fortner, J. White ve J. C. Gillin (1996). "Partial night sleep deprivation reduces natural killer ve cellular immune responses in humans." *Faseb j* 10(5): 643-653.
- Irwin, M. R. (2015). "Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective." *Annu Rev Psychol* 66: 143-172.
- Irwin, M. R., C. Carrillo ve R. Olmstead (2010). "Sleep loss activates cellular markers of inflammation: sex differences." *Brain Behav Immun* 24(1): 54-57.
- Irwin, M. R. ve S. W. Cole (2011). "Reciprocal regulation of the neural ve innate immune systems." *Nat Rev Immunol* 11(9): 625-632.
- Irwin, M. R., R. Olmstead ve J. E. Carroll (2016). "Sleep Disturbance, Sleep Duration, ve Inflammation: A Systematic Review ve Meta-Analysis of Cohort Studies ve Experimental Sleep Deprivation." *Biol Psychiatry* 80(1): 40-52.
- Irwin, M. R., M. Wang, D. Ribeiro, H. J. Cho, R. Olmstead, E. C. Breen, O. Martinez-Maza ve S. Cole (2008). "Sleep loss activates cellular inflammatory signaling." *Biol Psychiatry* 64(6): 538-540.
- Isola, G., A. Lo Giudice, A. Polizzi, A. Alibrvei, P. Murabito ve F. Indelicato (2021). "Identification of the different salivary Interleukin-6 profiles in patients with periodontitis: A cross-sectional study." *Arch Oral Biol* 122: 104997.
- Kador, P. F., J. D. O'Meara, K. Blessing, D. B. Marx ve R. A. Reinhardt (2011). "Efficacy of structurally diverse aldose reductase inhibitors on experimental periodontitis in rats." *J Periodontol* 82(6): 926-933.
- Karabulut, H. ve M. Ş. Gülay (2016). Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute 4(1): 0-0.
- Karatas, O., H. Balci Yuçe, M. M. Taskan, F. Gevrek, C. Alkan, G. Isiker Kara ve C. Temiz (2020). "Cinnamic acid decreases periodontal inflammation ve alveolar bone loss in experimental periodontitis." *J Periodontal Res* 55(5): 676-685.
- Kawai, T., T. Matsuyama, Y. Hosokawa, S. Makihira, M. Seki, N. Y. Karimbux, R. B. Goncalves, P. Valverde, S. Dibart, Y. P. Li, L. A. Mirvea, C. W. Ernst, Y. Izumi ve M. A. Taubman (2006). "B ve

- T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease." *Am J Pathol* 169(3): 987-998.
- Kendall, H. K., R. I. Marshall ve P. M. Bartold (2001). "Nitric oxide ve tissue destruction." *Oral Dis* 7(1): 2-10.
- Kinane, D. F. (2001). "Causation ve pathogenesis of periodontal disease." *Periodontol* 2000 25: 8-20.
- Kinane, D. F., P. G. Stathopoulou ve P. N. Papapanou (2017). "Periodontal diseases." *Nature Reviews Disease Primers* 3(1): 17038.
- Kinane, D. F., P. G. Stathopoulou ve P. N. Papapanou (2017). "Periodontal diseases." *Nat Rev Dis Primers* 3: 17038.
- Kindle, L., L. Rothe, M. Kriss, P. Osdoby ve P. Collin-Osdoby (2006). "Human microvascular endothelial cell activation by IL-1 ve TNF-alpha stimulates the adhesion ve transendothelial migration of circulating human CD14+ monocytes that develop with RANKL into functional osteoclasts." *J Bone Miner Res* 21(2): 193-206.
- Kobayashi, K., N. Takahashi, E. Jimi, N. Udagawa, M. Takami, S. Kotake, N. Nakagawa, M. Kinoshita, K. Yamaguchi, N. Shima, H. Yasuda, T. Morinaga, K. Higashio, T. J. Martin ve T. Suda (2000). "Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction." *J Exp Med* 191(2): 275-286.
- Koide, M., S. Suda, S. Saitoh, Y. Ofuji, T. Suzuki, H. Yoshie, M. Takai, Y. Ono, Y. Taniguchi ve K. Hara (1995). "In vivo administration of IL-1 beta accelerates silk ligature-induced alveolar bone resorption in rats." *J Oral Pathol Med* 24(9): 420-434.
- Kose, O., T. Arabaci, A. Kara, H. Yemenoglu, E. Kermen, A. Kizildag, S. Gedikli ve S. Ozkanlar (2016). "Effects of Melatonin on Oxidative Stress Index ve Alveolar Bone Loss in Diabetic Rats With Periodontitis." *J Periodontol* 87(5): e82-90.
- Kuhr, A., A. Popa-Wagner, H. Schmoll, C. Schwahn ve T. Kocher (2004). "Observations on experimental marginal periodontitis in rats." *J Periodontal Res* 39(2): 101-106.
- Kwan Tat, S., M. Padriñes, S. Théoleyre, D. Heymann ve Y. Fortun (2004). "IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology." *Cytokine Growth Factor Rev* 15(1): 49-60.
- Lang, N. P. ve P. M. Bartold (2018). "Periodontal health." *J Periodontol* 89 Suppl 1: S9-s16.
- Lang, N. P., M. A. Schätzle ve H. Loe (2009). "Gingivitis as a risk factor in periodontal disease." *J Clin Periodontol* 36 Suppl 10: 3-8.
- Leonard, C. S., E. K. Michaelis ve K. M. Mitchell (2001). "Activity-dependent nitric oxide concentration dynamics in the laterodorsal tegmental nucleus in vitro." *J Neurophysiol* 86(5): 2159-2172.
- Lima, A. M., V. M. de Bruin, E. R. Rios ve P. F. de Bruin (2014). "Differential effects of paradoxical sleep deprivation on memory ve oxidative stress." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 387(5): 399-406.
- Ling, M. R., I. L. Chapple ve J. B. Matthews (2016). "Neutrophil superoxide release ve plasma C-reactive protein levels pre- ve post-periodontal therapy." *J Clin Periodontol* 43(8): 652-658.
- Lins, R. D., C. R. Figueiredo, L. M. Queiroz, E. J. da Silveira ve A. Freitas Rde (2008). "Immunohistochemical evaluation of the inflammatory response in periodontal disease." *Braz Dent J* 19(1): 9-14.
- Listgarten, M. A. (1975). "Similarity of epithelial relationships in the gingiva of rat ve man." *J Periodontol* 46(11): 677-680.
- Liu, H., X. Huang, Y. Li, K. Xi, Y. Han, H. Mao, K. Ren, W. Wang ve Z. Wu (2022). "TNF signaling pathway-mediated microglial activation in the PFC underlies acute paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors in mice." *Brain Behav Immun* 100: 254-266.
- Lopes Castro, M. M., P. C. Nascimento, D. Souza-Monteiro, S. M. Santos, M. B. Arouck, V. B. Garcia, R. F. Araújo, Jr., A. A. de Araujo, G. S. Balbinot, F. M. Collares, C. K. Rosing, M. C.

- Monteiro, C. S. Ferraz Maia ve R. R. Lima (2020). "Blood Oxidative Stress Modulates Alveolar Bone Loss in Chronically Stressed Rats." *Int J Mol Sci* 21(10).
- Maquet, P. (2000). "Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography." *J Sleep Res* 9(3): 207-231.
- Mariotti, A. (1999). "Dental plaque-induced gingival diseases." *Ann Periodontol* 4(1): 7-19.
- Marletta, M. A. (1993). "Nitric oxide synthase structure ve mechanism." *J Biol Chem* 268(17): 12231-12234.
- Matsuki, Y., T. Yamamoto ve K. Hara (1993). "Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva ve IL-1 activity in gingival crevicular fluid." *J Periodontal Res* 28(1): 35-42.
- Matthews, J. B., H. J. Wright, A. Roberts, P. R. Cooper ve I. L. Chapple (2007). "Hyperactivity ve reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis." *Clin Exp Immunol* 147(2): 255-264.
- Mazurek-Mochol, M., T. Bonsmann, M. Mochol, A. Poniewierska-Baran ve A. Pawlik (2024). "The Role of Interleukin 6 in Periodontitis ve Its Complications." *Int J Mol Sci* 25(4).
- Mhaidat, N. M., K. H. Alzoubi, O. F. Khabour, N. H. Tashtoush, S. A. Banihani ve K. K. Abdul-razzak (2015). "Exploring the effect of vitamin C on sleep deprivation induced memory impairment." *Brain Res Bull* 113: 41-47.
- Miyasaki, K. T. (1991). "The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria." *J Periodontol* 62(12): 761-774.
- Mohammed, H. S. ve Y. A. Khadrawy (2021). "Electrophysiological ve neurochemical evaluation of the adverse effects of REM sleep deprivation ve epileptic seizures on rat's brain." *Life Sci* 273: 119303.
- Mohideen, K., K. Chandrasekaran, H. Veeraraghavan, S. H. Faizee, S. Dhungel ve S. Ghosh (2023). "Meta-Analysis of Assessment of Total Oxidative Stress ve Total Antioxidant Capacity in Patients with Periodontitis." *Dis Markers* 2023: 9949047.
- Monboisse, J. C. ve J. P. Borel (1992). "Oxidative damage to collagen." *Exs* 62: 323-327.
- Moncada, S., R. M. Palmer ve E. A. Higgs (1989). "Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function ve communication." *Biochem Pharmacol* 38(11): 1709-1715.
- Morris, G. O., H. L. Williams ve A. Lubin (1960). "Misperception ve disorientation during sleep deprivation." *A.M.A. Archives of General Psychiatry* 2: 247-254.
- Moughal, N. A., E. Adonogianaki, M. H. Thornhill ve D. F. Kinane (1992). "Endothelial cell leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) ve intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health ve experimentally-induced gingivitis." *J Periodontal Res* 27(6): 623-630.
- Mullington, J. M., N. S. Simpson, H. K. Meier-Ewert ve M. Haack (2010). "Sleep loss ve inflammation." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(5): 775-784.
- Musacchio, E., C. Valvason, C. Botsios, F. Ostuni, A. Furlan, R. Ramonda, V. Modesti, L. Sartori ve L. Punzi (2009). "The tumor necrosis factor- $\alpha$ -blocking agent infliximab inhibits interleukin 1beta (IL-1beta) ve IL-6 gene expression in human osteoblastic cells." *J Rheumatol* 36(8): 1575-1579.
- Nakada, T., T. Kato ve Y. Numabe (2015). "Effects of fatigue from sleep deprivation on experimental periodontitis in rats." *J Periodontal Res* 50(1): 131-137.
- Neculicioiu, V. S., I. A. Colosi, C. Costache, D. A. Toc, A. Sevastre-Berghian, H. A. Colosi ve S. Clichici (2023). "Sleep Deprivation-Induced Oxidative Stress in Rat Models: A Scoping Systematic Review." *12(8): 1600.*
- Newman, A. B., C. F. Spiekerman, P. Enright, D. Lefkowitz, T. Manolio, C. F. Reynolds ve J. Robbins (2000). "Daytime sleepiness predicts mortality ve cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group." *J Am Geriatr Soc* 48(2): 115-123.

- Nibali, L., S. Fedele, F. D'Aiuto ve N. Donos (2012). "Interleukin-6 in oral diseases: a review." *Oral Dis* 18(3): 236-243.
- Nikiforov, N. G., T. V. Kirichenko, M. V. Kubekina, Y. S. Chegodaev, A. D. Zhuravlev, L. A. Ilchuk, M. A. Nikolaeva, A. S. Arefieva, M. A. Popov, S. S. Verkhova, M. Bagheri Ekta ve A. N. Orekhov (2023). "Macrophages derived from LPS-stimulated monocytes from individuals with subclinical atherosclerosis were characterized by increased pro-inflammatory activity." *Cytokine* 172: 156411.
- O'Dell, T. J., R. D. Hawkins, E. R. Kveel ve O. Arancio (1991). "Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger." *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(24): 11285-11289.
- Ogami, K., R. Yamaguchi, S. Imoto, Y. Tamada, H. Araki, C. Print ve S. Miyano (2012). "Computational gene network analysis reveals TNF-induced angiogenesis." *BMC Systems Biology* 6(2): S12.
- Okada, N., M. Kobayashi, K. Mugikura, Y. Okamatsu, S. Hanazawa, S. Kitano ve K. Hasegawa (1997). "Interleukin-6 production in human fibroblasts derived from periodontal tissues is differentially regulated by cytokines ve a glucocorticoid." *J Periodontal Res* 32(7): 559-569.
- Opp, M. R. (2005). "Cytokines ve sleep." *Sleep Med Rev* 9(5): 355-364.
- Oz, H. S. ve D. A. Puleo (2011). "Animal models for periodontal disease." *J Biomed Biotechnol* 2011: 754857.
- Page, R. C. (1991). "The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease." *J Periodontal Res* 26(3 Pt 2): 230-242.
- Page, R. C. ve K. S. Kornman (1997). "The pathogenesis of human periodontitis: an introduction." *Periodontol* 2000 14: 9-11.
- Page, R. C. ve H. E. Schroeder (1976). "Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work." *Lab Invest* 34(3): 235-249.
- Paksoy, T., G. Ustaoglu, A. Şhirli, R. B. K. Ünsal, S. Saymer, K. Orhan, N. B. Aycı, Ş. Çetinel, U. Aksoy ve A. V. Ögünç (2023). "Effect of bromelain on periodontal destruction ve alveolar bone in rats with experimental periodontitis." *Int Immunopharmacol* 121: 110446.
- Palmer, R. M. ve S. Moncada (1989). "A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells." *Biochem Biophys Res Commun* 158(1): 348-352.
- Pan, W., Q. Wang ve Q. Chen (2019). "The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis." *Int J Oral Sci* 11(3): 30.
- Panjamurthy, K., S. Manoharan ve C. R. Ramachandran (2005). "Lipid peroxidation ve antioxidant status in patients with periodontitis." *Cell Mol Biol Lett* 10(2): 255-264.
- Papapanou, P. N., M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D. H. Fine, T. F. Flemmig, R. Garcia, W. V. Giannobile, F. Graziani, H. Greenwell, D. Herrera, R. T. Kao, M. Kerschull, D. F. Kinane, K. L. Kirkwood, T. Kocher, K. S. Kornman, P. S. Kumar, B. G. Loos, E. Machtei, H. Meng, A. Mombelli, I. Needleman, S. Offenbacher, G. J. Seymour, R. Teles ve M. S. Tonetti (2018). "Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal ve Peri-Implant Diseases ve Conditions." *J Periodontol* 89 Suppl 1: S173-s182.
- Parada, N. A., D. M. Center, H. Kornfeld, W. L. Rodriguez, J. Cook, M. Vallen ve W. W. Cruikshank (1998). "Synergistic activation of CD4+ T cells by IL-16 ve IL-2." *J Immunol* 160(5): 2115-2120.
- Park, S., I. Kim, S. J. Han, S. Kwon, E. J. Min, W. Cho, H. Koh, B. N. Koo, J. S. Lee, J. S. Kwon, K. Y. Seo, J. W. Ha ve Y. M. Park (2023). "Oral Porphyromonas gingivalis infection affects intestinal microbiota ve promotes atherosclerosis." *J Clin Periodontol* 50(11): 1553-1567.
- Patil, R. T., P. V. Dhadse, S. S. Salian ve S. D. Punse (2024). "Role of Oxidative Stress in Periodontal Diseases." *Cureus* 16(5): e60779.
- Peluso, I., A. Cavaliere ve M. Palmery (2016). "Plasma total antioxidant capacity ve peroxidation biomarkers in psoriasis." *Journal of Biomedical Science* 23(1): 52.

- Pentón-Rol, G., M. Cervantes-Llanos, G. Martínez-Sánchez, J. A. Cabrera-Gómez, C. M. Valenzuela-Silva, O. Ramírez-Nuñez, M. Casanova-Orta, M. A. Robinson-Agramonte, I. Lopategui-Cabezas ve P. A. López-Saura (2009). "TNF- $\alpha$  ve IL-10 downregulation ve marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica." *Journal of Inflammation* 6(1): 18.
- Periasamy, S., D. Z. Hsu, Y. H. Fu ve M. Y. Liu (2015). "Sleep deprivation-induced multi-organ injury: role of oxidative stress ve inflammation." *Excli j* 14: 672-683.
- Peruzzo, D. C., B. B. Benatti, G. M. Ambrosano, G. R. Nogueira-Filho, E. A. Sallum, M. Z. Casati ve F. H. Nociti, Jr. (2007). "A systematic review of stress ve psychological factors as possible risk factors for periodontal disease." *J Periodontol* 78(8): 1491-1504.
- Pihlstrom, B. L., B. S. Michalowicz ve N. W. Johnson (2005). "Periodontal diseases." *Lancet* 366(9499): 1809-1820.
- Plemmenos, G., E. Evangeliou, N. Polizogopoulos, A. Chalazias, M. Deligianni ve C. Piperi (2021). "Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis ve Targeting Options." *Curr Med Chem* 28(15): 3032-3058.
- Prather, A. A., E. S. Epel, B. E. Cohen, T. C. Neylan ve M. A. Whooley (2013). "Gender differences in the prospective associations of self-reported sleep quality with biomarkers of systemic inflammation ve coagulation: findings from the Heart ve Soul Study." *J Psychiatr Res* 47(9): 1228-1235.
- Preshaw, P. M. ve J. J. Taylor (2011). "How has research into cytokine interactions ve their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?" *J Clin Periodontol* 38 Suppl 11: 60-84.
- Ptasiewicz, M., D. Bębnowska, P. Małkowska, O. Sierawska, A. Poniewierska-Baran, R. Hryniewicz, P. Niedźwiedzka-Rystwej, E. Grywalska ve R. Chałas (2022). "Immunoglobulin Disorders ve the Oral Cavity: A Narrative Review." *J Clin Med* 11(16).
- Ptasiewicz, M., E. Grywalska, P. Mertowska, I. Korona-Głowniak, A. Poniewierska-Baran, P. Niedźwiedzka-Rystwej ve R. Chałas (2022). "Armed to the Teeth-The Oral Mucosa Immunity System ve Microbiota." *Int J Mol Sci* 23(2).
- Ramanathan, L., S. Gulyani, R. Nienhuis ve J. M. Siegel (2002). "Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus ve brainstem." *Neuroreport* 13(11): 1387-1390.
- Ramanathan, L. ve J. M. Siegel (2011). "Sleep deprivation under sustained hypoxia protects against oxidative stress." *Free Radic Biol Med* 51(10): 1842-1848.
- Rayner, B. S., Y. Zhang, B. E. Brown, L. Reyes, V. C. Cogger ve C. L. Hawkins (2018). "Role of hypochlorous acid (HOCl) ve other inflammatory mediators in the induction of macrophage extracellular trap formation." *Free Radic Biol Med* 129: 25-34.
- Rechtschaffen, A. (1998). "Current perspectives on the function of sleep." *Perspect Biol Med* 41(3): 359-390.
- Rechtschaffen, A. ve B. M. Bergmann (2002). "Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper." *Sleep* 25(1): 18-24.
- Rechtschaffen, A., B. M. Bergmann, C. A. Everson, C. A. Kushida ve M. A. Gillilve (2002). "Sleep deprivation in the rat: X. Integration ve discussion of the findings. 1989." *Sleep* 25(1): 68-87.
- Rechtschaffen, A., M. A. Gillilve, B. M. Bergmann ve J. B. Winter (1983). "Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats." *Science* 221(4606): 182-184.
- Reddy, P. H. (2006). "Amyloid precursor protein-mediated free radicals ve oxidative damage: implications for the development ve progression of Alzheimer's disease." *J Neurochem* 96(1): 1-13.
- Reimund, E. (1994). "The free radical flux theory of sleep." *Med Hypotheses* 43(4): 231-233.
- Rhee, S. G. (1999). "Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger." *Exp Mol Med* 31(2): 53-59.


- Ridker, P. M., J. E. Buring, N. R. Cook ve N. Rifai (2003). "C-reactive protein, the metabolic syndrome, ve risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women." *Circulation* 107(3): 391-397.
- Ridker, P. M., N. Rifai, L. Rose, J. E. Buring ve N. R. Cook (2002). "Comparison of C-reactive protein ve low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events." *N Engl J Med* 347(20): 1557-1565.
- Rosa, A. C., D. Corsi, N. Cavi, N. Bruni ve F. Dosio (2021). "Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses." *Molecules* 26(7).
- Rudick, C. P., M. S. Lang ve T. Miyamoto (2019). "Understveing the pathophysiology behind chairside diagnostics ve genetic testing for IL-1 ve IL-6." *Oral Dis* 25(8): 1879-1885.
- Saglam, E., C. F. Canakci, S. O. Sebin, N. Saruhan, M. Ingec, H. Canakci ve U. Sezer (2018). "Evaluation of oxidative status in patients with chronic periodontitis ve polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study." *J Periodontol* 89(1): 76-84.
- Sağlam, M., S. Köseoğlu, M. Hatipoğlu, H. H. Esen ve E. Köksal (2015). "Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system ve alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats." *J Appl Oral Sci* 23(1): 33-41.
- Sahin, L., O. S. Cevik, K. Cevik, C. Guven, E. Taskin ve S. Kocahan (2021). "Mild regular treadmill exercise ameliorated the detrimental effects of acute sleep deprivation on spatial memory." *Brain Res* 1759: 147367.
- Sainson, R. C., D. A. Johnston, H. C. Chu, M. T. Holderfield, M. N. Nakatsu, S. P. Crampton, J. Davis, E. Conn ve C. C. Hughes (2008). "TNF primes endothelial cells for angiogenic sprouting by inducing a tip cell phenotype." *Blood* 111(10): 4997-5007.
- Schenkein, H. A. (2006). "Host responses in maintaining periodontal health ve determining periodontal disease." *Periodontol* 2000 40: 77-93.
- Sesso, H. D., J. E. Buring, N. Rifai, G. J. Blake, J. M. Gaziano ve P. M. Ridker (2003). "C-reactive protein ve the risk of developing hypertension." *Jama* 290(22): 2945-2951.
- Seymour, G. J. ve J. S. Greenspan (1979). "The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulations in established human periodontal disease." *J Periodontal Res* 14(1): 39-46.
- Seymour, G. J., R. N. Powell ve J. F. Aitken (1983). "Experimental gingivitis in humans. A clinical ve histologic investigation." *J Periodontol* 54(9): 522-528.
- Shaw, P. J., B. M. Bergmann ve A. Rechtschaffen (1998). "Effects of paradoxical sleep deprivation on thermoregulation in the rat." *Sleep* 21(1): 7-17.
- Shearer, W. T., J. M. Reuben, J. M. Mullington, N. J. Price, B. N. Lee, E. O. Smith, M. P. Szuba, H. P. Van Dongen ve D. F. Dinges (2001). "Soluble TNF-alpha receptor 1 ve IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight." *J Allergy Clin Immunol* 107(1): 165-170.
- Sies, H. (1997). "Oxidative stress: oxidants ve antioxidants." *Exp Physiol* 82(2): 291-295.
- Silvestrini, A., E. Meucci, B. M. Ricerca ve A. Mancini (2023). "Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects ve Clinical Significance." *Int J Mol Sci* 24(13).
- Sitompul, S. I., B. S. Pikir, Aryati, C. D. Kencono Wungu, S. K. Supvei ve M. E. Sinta (2023). "Analysis of the Effects of IL-6 -572 C/G, CRP -757 A/G, ve CRP -717 T/C Gene Polymorphisms; IL-6 Levels; ve CRP Levels on Chronic Periodontitis in Coronary Artery Disease in Indonesia." *Genes (Basel)* 14(5).
- Socransky, S. S. ve A. D. Haffajee (2005). "Periodontal microbial ecology." *Periodontol* 2000 38: 135-187.
- Storz, G. ve J. A. Imlay (1999). "Oxidative stress." *Curr Opin Microbiol* 2(2): 188-194.
- Strapazzon, G., S. Malacrida, A. Vezzoli, T. Dal Cappello, M. Falla, P. Lochner, S. Moretti, E. Procter, H. Brugger ve S. Mrakic-Spota (2016). "Oxidative stress response to acute hypobaric hypoxia ve its association with indirect measurement of increased intracranial pressure: a field study." *Scientific Reports* 6(1): 32426.

- Struillou, X., H. Boutigny, A. Soueidan ve P. Layrolle (2010). "Experimental animal models in periodontology: a review." *Open Dent J* 4: 37-47.
- Suarez, E. C. (2008). "Self-reported symptoms of sleep disturbance ve inflammation, coagulation, insulin resistance ve psychosocial distress: evidence for gender disparity." *Brain Behav Immun* 22(6): 960-968.
- Suchecki, D., B. Duarte Palma ve S. Tufik (2000). "Sleep rebound in animals deprived of paradoxical sleep by the modified multiple platform method." *Brain Res* 875(1-2): 14-22.
- Suchecki, D. ve S. Tufik (2000). "Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat." *Physiol Behav* 68(3): 309-316.
- Sundar, N. M., V. Krishnan, S. Krishnaraj, V. T. Hemalatha ve M. N. Alam (2013). "Comparison of the salivary ve the serum nitric oxide levels in chronic ve aggressive periodontitis: a biochemical study." *J Clin Diagn Res* 7(6): 1223-1227.
- Sundaresan, M., Z. X. Yu, V. J. Ferrans, K. Irani ve T. Finkel (1995). "Requirement for generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for platelet-derived growth factor signal transduction." *Science* 270(5234): 296-299.
- Tomina, D. C., A. Petruțiu Ș, C. M. Dinu, B. Crișan, V. S. Cighi ve I. A. Rațiu (2022). "Comparative Testing of Two Ligature-Induced Periodontitis Models in Rats: A Clinical, Histological ve Biochemical Study." *Biology (Basel)* 11(5).
- Tonetti, M. S., H. Greenwell ve K. S. Kornman (2018). "Staging ve grading of periodontitis: Framework ve proposal of a new classification ve case definition." *J Periodontol* 89 Suppl 1: S159-s172.
- Turan, I., H. Sayan Ozacmak, V. H. Ozacmak, M. Ergenc ve T. Bayraktaroğlu (2021). "The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, ve anxiety- ve depression-like behavior induced by REM sleep deprivation." *Brain Res Bull* 174: 194-202.
- Tüter, G., B. Kurtiş ve M. Serdar (2001). "Interleukin-1beta ve thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase I periodontal therapy in patients with chronic periodontitis." *J Periodontol* 72(7): 883-888.
- Valko, M., D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. Cronin, M. Mazur ve J. Telsler (2007). "Free radicals ve antioxidants in normal physiological functions ve human disease." *Int J Biochem Cell Biol* 39(1): 44-84.
- Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic ve M. Mazur (2006). "Free radicals, metals ve antioxidants in oxidative stress-induced cancer." *Chem Biol Interact* 160(1): 1-40.
- Van Cauter, E., K. Spiegel, E. Tasali ve R. Leproult (2008). "Metabolic consequences of sleep ve sleep loss." *Sleep Med* 9 Suppl 1(0 1): S23-28.
- Villafuerte, G., A. Miguel-Puga, E. M. Rodríguez, S. Machado, E. Manjarrez ve O. Arias-Carrión (2015). "Sleep deprivation ve oxidative stress in animal models: a systematic review." *Oxid Med Cell Longev* 2015: 234952.
- Violi, F., R. Marino, M. T. Milite ve L. Loffredo (1999). "Nitric oxide ve its role in lipid peroxidation." *Diabetes Metab Res Rev* 15(4): 283-288.
- Wadhwa, D., A. Bey, M. Hasija, S. Moin, A. Kumar, S. Aman ve V. K. Sharma (2013). "Determination of levels of nitric oxide in smoker ve nonsmoker patients with chronic periodontitis." *J Periodontal Implant Sci* 43(5): 215-220.
- Wajant, H., K. Pfizenmaier ve P. Scheurich (2003). "Tumor necrosis factor signaling." *Cell Death Differ* 10(1): 45-65.
- Wang, Y., O. Verukhov ve X. Rausch-Fan (2017). "Oxidative Stress ve Antioxidant System in Periodontitis." *Front Physiol* 8: 910.
- Wang, Y., X. Huang ve F. He (2019). "Mechanism ve role of nitric oxide signaling in periodontitis." *Exp Ther Med* 18(5): 3929-3935.
- Watts, R. J. ve A. L. Teel (2019). "Hydroxyl radical ve non-hydroxyl radical pathways for trichloroethylene ve perchloroethylene degradation in catalyzed H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> propagation systems." *Water Res* 159: 46-54.


- Webb, W. B. (1962). "Some effects of prolonged sleep deprivation on the hooded rat." *J Comp Physiol Psychol* 55: 791-793.
- Weï, D., X. L. Zhang, Y. Z. Wang, C. X. Yang ve G. Chen (2010). "Lipid peroxidation levels, total oxidant status ve superoxide dismutase in serum, saliva ve gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before ve after periodontal therapy." *Aust Dent J* 55(1): 70-78.
- Weinberg, M. A. ve M. Bral (1999). "Laboratory animal models in periodontology." *J Clin Periodontol* 26(6): 335-340.
- Whicher, J. T. ve S. W. Evans (1990). "Cytokines in disease." *Clin Chem* 36(7): 1269-1281.
- White, P., P. Cooper, M. Milward ve I. Chapple (2014). "Differential activation of neutrophil extracellular traps by specific periodontal bacteria." *Free Radic Biol Med* 75 Suppl 1: S53.
- Williams, J. A., S. R. Vincent ve P. B. Reiner (1997). "Nitric oxide production in rat thalamus changes with behavioral state, local depolarization, ve brainstem stimulation." *J Neurosci* 17(1): 420-427.
- Winrow, V. R., P. G. Winyard, C. J. Morris ve D. R. Blake (1993). "Free radicals in inflammation: second messengers ve mediators of tissue destruction." *Br Med Bull* 49(3): 506-522.
- Wiseman, H. ve B. Halliwell (1996). "Damage to DNA by reactive oxygen ve nitrogen species: role in inflammatory disease ve progression to cancer." *Biochem J* 313 ( Pt 1)(Pt 1): 17-29.
- Xu, X., L. Wang, Y. Zhang, T. Su, L. Chen, Y. Zhang, W. Ma, Y. Xie, T. Wang, F. Yang, L. He, W. Wang, X. Fu, H. Hao ve Y. Ma (2016). "Effects of chronic sleep deprivation on glucose homeostasis in rats." *Sleep Biol Rhythms* 14(4): 321-328.
- Yağan, A., S. Kesim ve N. Liman (2014). "Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, ve alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats." *J Periodontol* 85(3): 478-489.
- Yamasaki, A., H. Nikai, K. Niitani ve N. Ijuhin (1979). "Ultrastructure of the junctional epithelium of germfree rat gingiva." *J Periodontol* 50(12): 641-648.
- Yildirim, G., K. M. Ozcan, O. Keskin, F. Tekeli ve A. A. Kaymaz (2019). "Effects of chronic REM sleep deprivation on lipocalin-2, nitric oxide synthase-3, interleukin-6 ve cardiotrophin-1 levels: an experimental rat model." *Sleep ve Biological Rhythms* 17(3): 305-310.
- Yin, H., L. Xu ve N. A. Porter (2011). "Free radical lipid peroxidation: mechanisms ve analysis." *Chem Rev* 111(10): 5944-5972.
- Yuce, H. B. (2017). "Animal Studies in Field of Periodontology: Experimental Periodontal ve Periimplant Disease Induction." 20(1): 62-71.
- Zambon, J. J. (1996). "Periodontal diseases: microbial factors." *Ann Periodontol* 1(1): 879-925.
- Zhang, T., O. Verukhov, H. Haririan, M. Müller-Kern, S. Liu, Z. Liu ve X. Rausch-Fan (2015). "Total Antioxidant Capacity ve Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load." *Front Cell Infect Microbiol* 5: 97.
- Zhang, W., W. Zhang, N. Dai, C. Han, F. Wu, X. Wang, L. Tan, J. Li, F. Li ve Q. Ren (2018). "A Rat Model of Central Fatigue Using a Modified Multiple Platform Method." *J Vis Exp*(138).

## 8. EKLER

EK-A: Etik Kurul Onay Belgesi



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



**Karar Sayısı: 2023 – 047** **Karar Tarihi: 15.09.2023**

**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TAŞTAN EROĞLU, Arş. Gör. Hilal Gülcan SEYFİOĞLU Tıp Fakültesi Patoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ ve Tıbbi Biyoloji ABD'den Doç. Dr. Canan EROĞLU GÜNEŞ' in sunduğu "**Deneysel Periodontitis Oluşturulan Ratlarda Uyku Yoksunluğunun Periodonsiyum ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi**" başlıklı tez projesi 8 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 4 grupta toplam 56 adet sıçan kullanılacağı ve anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel 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 deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "**Uygun**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Tugrul YILMAZ  
Başkan

---

**Adres** : Meram Tıp Fakültesi Eski Yerleşkesi 42080 Akyokuş — Meram / KONYA  
**Tel** : +90 332 223 71 11 **e-posta** : konudam@konya.edu.tr  
**Faks** : +90 332 223 71 24 **Elektronik Ağ** : <https://www.konya.edu.tr/deneyseltip>