

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİODONTİTİS
MODELİNDE *PETROSELİNUM CRİSPUM* (MAYDANOZ)
EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

MUHAMMED EMİN KALENDER

UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FATMA UÇAN YARKAÇ

KONYA 2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL PERİODONTİTİS
MODELİNDE *PETROSELİNUM CRİSPUM* (MAYDANOZ)
EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

MUHAMMED EMİN KALENDER

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. FATMA UÇAN YARKAÇ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından 24DU24006 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2025

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Görevlisi **Muhammed Emin KALENDER**'in “**Ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde *Petroselinum crispum* (maydanoz) ekstresinin etkilerinin incelenmesi**” başlıklı tezi tarafımdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği'nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 2025

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Zeynep TAŞTAN EROĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Mert KELEŞ

Lokman Hekim Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından 11/07/2025 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.

Muhammed Emin KALENDER



BENZERLİK RAPORU

ORJİNALLIK RAPORU

% 13 BENZERLİK ENDEKSİ	% 11 İNTERNET KAYNAKLARI	% 7 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	% 2
3	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	abakus.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

TEŞEKKÜR

Gerek bu tez çalışmasının her aşamasında gerek uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, akademik desteğini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ'a,

Eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın bölüm hocalarım Doç. Dr. Zeynep TAŞTAN EROĞLU, Doç. Dr. Dilek ÖZKAN ŞEN ve Dr. Öğr. Üyesi Osman BABAYİĞİT'e,

Tezime esnasında yardımları esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Naile YALDIZ KÖKBUDAK'a,

Eğitim sürecinde yalnızca akademik değil, insani anlamda da yanımda olan; birlikte yorulup birlikte güldüğümüz, her zorlukta birbirimize destek verdiğimiz kıymetli arkadaşlarım Kaan YILDIZ ve Ömer ÖĞÜTCEN'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, ayrıca destekleriyle her zaman yanımda olan ameliyathane hemşirelerimize ve değerli personelimize,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman varlıklarını arkamda hissettiğim sevgili anneme ve babama,

Üniversite yıllarında tanıştığımız günden bu yana her zaman yanımda olan, her başarıda sevincimi paylaşan, her zorlukta yanımda olmasıyla güç veren, en büyük destekçim, sırdaşım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Müberra KALENDER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
BEYANAT.....	iii
BENZERLİK RAPORU.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Histopatolojisi	4
2.1.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırması	6
2.1.3. Bakteriyel Dental Plak	10
2.1.4. Periodontal Hastalığın Patogenezi	13
2.2. Sitokinler	18
2.2.1. İnterlökin-1 (IL-1)	19
2.2.2. Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)	20
2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	21
2.3.1. Süperoksit.....	22
2.3.2 Hidrojen Peroksit	22
2.3.3. Hidroksil Radikali	22
2.3.4. Tekli Oksijen.....	23
2.3.5. Nötrofiller ve Oksidatif Patlama	23
2.3.6. Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri.....	25
2.3.7. Antioksidanlar.....	27
2.3.8. Reaktif Oksijen Türleri ve Periodontitis.....	29
2.3.9. Periodontitiste Oksidatif Stresin Ölçülmesi.....	31
2.3.10. Total Oksidan Seviye (TOS).....	31
2.3.11. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	32

2.3.12. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2).....	33
2.3.13. Peroksisom Proliferatör Aktifleştirici Reseptör γ Koaktivatör-1 α (PGC-1 α).....	34
2.4. Maydanoz (<i>Petroselinum Crispum</i>).....	35
2.5. Periodontitis ve Deney Hayvanı Modelleri.....	38
2.6. Hipotez ve Amaç.....	40
3. MATERYAL VE METOT.....	42
3.1. Deney İşleyişi.....	42
3.2. Deney Grupları.....	42
3.3. Çalışma Dizaynı ve Zaman Çizelgesi.....	43
3.4. Deneysel Periodontitis Oluşturulması.....	43
3.5. ME'nin Hazırlanması ve Uygulanması.....	44
3.6. Hayvanların Sakrifiye Edilmesi ve Doku Örneklerinin Alınması.....	46
3.7. Biyokimyasal Analizler.....	47
3.7.1. IL-1 β , TNF- α , PGC-1 α Kit Prosedürü.....	47
3.7.2. TOS, TAS ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Kit Prosedürü.....	47
3.8. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri.....	48
3.9. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT) İncelemelerin Yapılması.....	49
3.10. Histopatolojik İncelemelerin Yapılması.....	50
3.11. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	51
4. BULGULAR.....	53
4.1. Deney Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....	53
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	53
4.2.1. Serum IL-1 β , TNF- α , NRF2 ve PGC-1 α Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	53
4.2.2. Serum TOS, TAS ve OSİ Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	56
4.3. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	57
4.4. Maksillanın Mikro-BT ile Analizi.....	58
4.5. Histopatolojik İnceleme.....	60
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
7.KAYNAKLAR.....	78
8.EKLER.....	93
EK- 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı.....	93

SİMGELER VE KISALTIMA DİZİNİ

•OH	: Hidroksil radikali
¹O₂	: Tekli oksijen
4-HNE	: 4-hidroksinonenal
ABTS	: 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
AKT	: Protein kinaz B
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
APC	: Antijen sunan hücre
AP-1	: Aktivatör Protein-1
APA	: Amerika Periodontoloji Akademisi
APF	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ARE	: Antioksidan yanıt elemanı
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMD	: Kemik hacim yoğunluğu
CD14	: Başkalaşım kümesi 14
CMD-2	: Lenfosit antijen-96
CRP	: C reaktif protein
DICOM	: Digital Imaging and Communication in Medicine
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DPK	: Deneysel periodontitis kontrol
ESM	: Ekstraselüler matriks
ELAM-1	: Endotel lökosit adezyon molekülü-1
ELISA	: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay
ERK1/2	: Ekstraselüler sinyal ile ilişkili kinaz 1/2

<i>F. nucleatum</i>	: <i>Fusobacterium nucleatum</i>
GAG	: Glikozaminoglikan
GCL	: Glutasyon sistein ligaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HNE	: 4-hidroksi-2-nonenal
HO-1	: Heme oksijenaz-1
HOCl	: Hipokloröz asit
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü 1
Ig	: İmmüoglobulin
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-1RA	: IL-1 reseptör antagonisti
IL-6	: İnterlökin-6
KAK	: Klinik ataşman kaybı
KAT	: Katalaz
KMT	: Konak modülasyon terapisi
L•	: Karbon merkezli radikal
LOO•	: Lipid peroksil radikali
LOOH	: Lipid hidroperoksit
LPO	: Lipid peroksidasyon
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
LTA	: Lipoteikoik asit
MAMP	: Mikropla ilişkili moleküler paternler
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz

MDA	: Malondialdehit
ME	: Maydanoz ekstresi
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
Mikro-BT	: Mikro bilgisayarlı tomografi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPO	: Nötrofil miyeloperoksidaz
MSS	: Mine-sement seviyesi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NQO1	: NAD(P)H-kinon oksidoredüktaz 1
NSAİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
NRF2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
O₂•⁻	: Süperoksit anyonu
ONOO⁻	: Peroksinitrit
OPG	: Osteoprotegerin
Ort	: Ortalama
OSI	: Oksidatif stres indeksi
<i>P. gingivalis</i>	: <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	: <i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. loescheii</i>	: <i>Prevotella loescheii</i>
PDLC	: Periodontal bağ doku hücresi
PGE2	: Prostaglandin E2
PGC-1α	: Peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ koaktivatör-1α
PI3K	: Fosfatidilinozitol 3-kinaz
PMNL	: Polimorf nükleer lökosit

PRR	: Patern tanıma reseptörleri
RANK	: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü
RANKL	: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı
RNA	: Ribonükleik asit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
<i>S. sanguis</i>	: <i>Streptococcus sanguis</i>
SD	: Sondlama derinliği
SDD	: Subantimikrobiyal doz doksisisiklin
SK	: Sağlıklı kontrol
SOD	: Süperoksit dismutaz
SS	: Standart sapma
TAS	: Total antioksidan seviye
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T hücresi
TIMP	: Matris metalloproteinazların doku inhibitörü
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TOS	: Total oksidan seviye
<i>T. denticola</i>	: <i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	: <i>Tannerella forsythia</i>
UHPLC	: Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Serum IL-1 β düzeyleri	54
Grafik 4.2. Serum TNF- α düzeyleri	54
Grafik 4.3. Serum NRF2 düzeyleri.....	55
Grafik 4.4. Serum PGC-1 α düzeyleri	55
Grafik 4.5. Serum TOS düzeyleri.....	56
Grafik 4.6. Serum TAS düzeyleri.....	57
Grafik 4.7. OSİ düzeyleri	57
Grafik 4.8. Mezial kemik kaybı seviyeleri	59
Grafik 4.9. Distal kemik kaybı seviyeleri.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nrf2 Mekanizması.....	34
Şekil 2.2. PGC-1 α 'nın Etkileri	35
Şekil 3.1. Deney hayvanlarının barınması ve bakımı.....	42
Şekil 3.2. Deney akış şeması	43
Şekil 3.3. Genel anestezi altında sol üst 2. molar dişe ligasyon uygulanması	44
Şekil 3.4. Vorteks cihazıyla ekstrenin homojenize edilmesi.....	45
Şekil 3.5. Ekstrenin oral gavaj yoluyla uygulanması	45
Şekil 3.6. Kardiyak ponksiyonla kan alınması	46
Şekil 3.7. Soğuk santrifüj uygulanması.....	46
Şekil 3.8. Sol üst maksillanın çevresindeki dokularla beraber çıkarılması	46
Şekil 3.9. Mikro-BT yöntemiyle 2. molar dişin kemik kaybının incelenmesi	50
Şekil 3.10. Hematoksilen & Eozin boyama ile histolojik inceleme.....	51

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	7
Tablo 2.2. Periodontitisin evrelendirilmesi	9
Tablo 2.3. Periodontitisin derecelendirilmesi.....	10
Tablo 2.4. Radikal ve radikal olmayan ROT sınıflaması	22
Tablo 2.5. Antioksidanların çeşitli kriterlere göre sınıflandırılması	28
Tablo 2.6. Petroselinum crispum bitkisinin taksonomisi	36
Tablo 3.1. ME'nin UHPLC ile analizi.....	45
Tablo 4.1. Grupların deney sürecindeki vücut ağırlığı ölçümleri	53
Tablo 4.2. Grupların serum IL-1 β , TNF- α , NRF2 ve PGC-1 α değerlerinin sonuçları	53
Tablo 4.3. Grupların serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin sonuçları	56
Tablo 4.4. Grupların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları.....	58
Tablo 4.5. Grupların Mikro-BT ile yapılan sol üst 2. Molar dişin mezial ve distalindeki kemik kaybı miktarı ölçümlerinin sonuçları	58

ÖZET

RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSSEL PERIODONTİTİS MODELİNDE *PETROSELİNUM CRISPUM* (MAYDANOZ) EKSTRESİNİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Muhammed Emin KALENDER

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2025

Giriş: Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuların kronik enflamatuar süreçler sonucunda yıkıma uğradığı kompleks enfeksiyonlardır. Bu hastalıkların temel etkeni dental plak olsa da esas yıkım konak immün yanıtının dengesiz ve aşırı tepkisiyle ilişkilidir. Bu süreçte gram-negatif bakterilerin virülans faktörleri, enflamatuar sitokinlerin salınımı, kemik yapım-yıkım dengesi ve matriks metalloproteinazların aşırı ekspresyonu dokusal hasarı tetiklerken, reaktif oksijen türlerinin artışıyla oksidatif stres de hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Antioksidan savunma sistemlerinin bu zararlı etkileri baskılaması hedeflenmiş, özellikle doğal kaynaklı bitkisel antioksidanlar koruyucu ve tedavi edici potansiyelleriyle araştırılmıştır. Maydanoz (*Petroselinum crispum*), içerdiği flavonoidler sayesinde antioksidan ve antienflamatuar özellikler gösteren tıbbi bir bitki olarak ön plana çıkmaktadır, ancak periodontal hastalıklar üzerindeki etkisi literatürde yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında, ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, maydanoz ekstresinin periodontal enflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkilerinin histolojik, biyokimyasal ve radyografik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya toplam 30 rat dahil edilmiş ve dört gruba ayrılmıştır: Sağlıklı grup (S, n=6), Periodontitis grubu (P, n=8), Koruyucu grup (K, n=8) ve Tedavi grubu (T, n=8). Deneysel periodontitis, maksiller ikinci molar dişlerin etrafına ligatür yerleştirilerek oluşturulmuş ve 14 gün sonra ligatürler çıkarılmıştır. K grubunda, 200 mg/kg dozunda maydanoz ekstresi hastalık süreci boyunca (0-14. günler) oral gavaj yoluyla günlük olarak uygulanmıştır; T grubunda ise aynı doz ligatürlerin çıkarılmasından sonra, 15-28. günler arasında uygulanmıştır. Deneysel sonunda tüm ratlar sakrifiye edilmiş ve alınan serum örneklerinde İnterlökin-1 beta (IL-1 β), Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α), Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama Koaktivatörü-1 Alfa (PGC-1 α), Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2), Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) düzeyleri Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Sistemik toksisite ise karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri aracılığıyla Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Üre ve Kreatinin düzeyleriyle değerlendirilmiştir. Maksillar ikinci molar diş etrafında alveolar kemik kaybı mikrobilgisayarlı tomografi cihazı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada, IL-1 β , TNF- α , NRF2, PGC-1 α , TOS, TAS ve OSİ düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0.05). P grubunda, enflamatuar ve oksidatif stres belirteçlerinde olumsuz değişiklikler gösterirken, maydanoz ekstresi uygulanan K ve T gruplarında bu parametreler anlamlı şekilde iyileşmiştir (p<0.05). ALT ve AST P grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş (p<0.05); K ve T gruplarında bu düzeylerin yükselmediği gözlenmiştir (p>0.05). Üre ve kreatinin düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Mezial ve distal kemik kaybı açısından da K ve T gruplarında P grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir (p<0.05). Histopatolojik olarak, P grubuna kıyasla K ve T gruplarında enflamasyon skoru ve osteoklast sayısı belirgin şekilde azalırken, osteoblast sayısı daha yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Sonuçlar: Maydanoz (*Petroselinum crispum*) ekstresinin, deneysel periodontitis modelinde enflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini ve kemik kaybını azalttığı ve sistemik toksisite oluşturmadan olumlu etkiler gösterdiği bulunmuştur. Koruyucu ve tedavi edici uygulamalarda benzer iyileştirici etkiler gözlemlenmiştir. Bu bulgular, maydanoz bitkisinin periodontal hastalıkların yönetiminde destekleyici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: oksidatif stres, periodontal hastalık, petroselinum crispum

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PETROSELINUM CRISPUM (PARSLEY) EXTRACT IN AN EXPERIMENTAL PERIODONTITIS MODEL IN RATS

Muhammed Emin KALENDER

DEPARTMENT OF PERIODONTOLOGY

SPECIALIZATION THESIS / KONYA-2025

Introduction: Periodontal diseases are complex infections in which the supporting tissues surrounding the teeth are destroyed due to chronic inflammatory processes. Although dental plaque is the primary etiological factor, the actual tissue destruction is primarily associated with an imbalanced and excessive host immune response. In this process, virulence factors of gram-negative bacteria, the release of inflammatory cytokines, imbalance in bone remodeling, and overexpression of matrix metalloproteinases contribute to tissue damage, while increased reactive oxygen species (ROS) play a key role in disease progression through oxidative stress. Antioxidant defense systems aim to suppress these harmful effects, and especially plant-based natural antioxidants have been investigated for their protective and therapeutic potential. Parsley (*Petroselinum crispum*), due to its flavonoid content, exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties and is considered a medicinal plant. However, its effects on periodontal diseases have not been adequately studied in the literature. Therefore, this thesis aimed to investigate the effects of parsley extract on periodontal inflammation and oxidative stress at histological, biochemical, and radiographic levels in a rat model of experimental periodontitis.

Method: A total of 30 rats were included and divided into four groups: Healthy group (S, n=6), Periodontitis group (P, n=8), Preventive group (K, n=8), and Treatment group (T, n=8). Experimental periodontitis was induced by placing ligatures around the maxillary second molars, which were removed after 14 days. In the K group, 200 mg/kg of parsley extract was administered daily via oral gavage throughout the disease process (days 0–14); in the T group, the same dose was given from day 15 to day 28, after the ligature removal. At the end of the experiment, all rats were sacrificed, and serum samples were analyzed for Interleukin-1 beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha (PGC-1 α), Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (NRF2), Total Oxidant Status (TOS), Total Antioxidant Status (TAS), and Oxidative Stress Index (OSI) using the Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) method. Systemic toxicity was evaluated via liver and kidney function tests by measuring Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Urea, and Creatinine levels. Alveolar bone loss around the maxillary second molar was analyzed using micro-computed tomography.

Results: Statistically significant differences were found between groups regarding IL-1 β , TNF- α , NRF2, PGC-1 α , TOS, TAS, and OSI levels ($p < 0.05$). The P group showed adverse changes in inflammatory and oxidative stress markers, while these parameters significantly improved in the K and T groups treated with parsley extract ($p < 0.05$). ALT and AST levels were significantly higher in the P group ($p < 0.05$), but no elevation was observed in the K and T groups ($p > 0.05$). No significant differences were found in urea and creatinine levels ($p > 0.05$). In terms of mesial and distal bone loss, significant improvement was observed in the K and T groups compared to the P group ($p < 0.05$). Histopathologically, compared to the P group, the K and T groups exhibited significantly reduced inflammation scores and osteoclast numbers, while osteoblast numbers were higher ($p < 0.05$).

Conclusion: Parsley (*Petroselinum crispum*) extract was found to reduce markers of inflammation and oxidative stress and bone loss in an experimental periodontitis model, demonstrating beneficial effects without systemic toxicity. Similar therapeutic effects were observed in both preventive and treatment applications. These findings suggest that parsley may be used as a supportive agent in the management of periodontal diseases.

Keywords: oxidative stress, periodontal disease, petroselinum crispum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen destek dokuları etkileyen enflamatuvar bir dizi kronik enfeksiyonu ifade etmektedir. Gingivitis ile başlayan bu süreç, tedavi edilmediğinde bağ dokusu ve alveolar kemik yıkımı ile karakterize olan periodontitise ilerlemektedir (Papapanou ve ark. 2018). Periodontitisin etiolojisinde dental plak kaynaklı mikroorganizmalar önemli rol oynasa da, asıl yıkım konak savunma mekanizmalarının dengesiz ve yıkıcı cevabına bağlı olarak gelişmektedir (Hajishengallis ve ark. 2020). Bu süreç hem lokal hem sistemik immün yanıtın karmaşık bir etkileşimiyle şekillenmektedir.

Periodontitisin patogenezinde bakteriyel plak içerisindeki gram-negatif bakteriler başlıca etiolojik faktörler olarak görev yapmaktadır. Bu bakteriler lipopolisakkarit (LPS), proteazlar ve fimbria gibi virülans faktörleri ile doğrudan doku hasarına neden olmakta veya konak immün yanıtını aktive ederek enflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (Feng ve Weinberg 2006). Özellikle *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), bu bağlamda "kilit patojen" olarak tanımlanmakta olup, konak savunma sistemini manipüle ederek mikrobiyotanın patojenik yönde şekillenmesini teşvik etmektedir (Hajishengallis ve ark. 2012).

Konak immün yanıtı, periodontal hastalığın ilerlemesinde belirleyici rol oynamaktadır. Enfeksiyona yanıt olarak epitel hücreleri, fibroblastlar ve immün hücreler tarafından salınan proenflamatuvar sitokinler (interlökin-1 beta (IL-1 β), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6)) periodontal dokularda lökosit infiltrasyonuna, vasküler geçirgenliğin artışına ve osteoklast aktivasyonuna neden olur (Goutoudi ve ark. 2004). Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK)/ Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL)/ Osteoprotegerin (OPG) sistemi üzerinden kemik yıkımı tetiklenirken, matriks metalloproteinazların (MMP'ler) aşırı ekspresyonu, periodontal bağ dokusunun yıkımında kritik rol oynar (Sojod ve ark. 2017; Checchi ve ark. 2020). Bu süreçlerde konak savunmasının aşırı aktivasyonu, doku rejenerasyonundan çok yıkım olaylarının baskın olduğu bir immün profil ortaya koymaktadır.

Enflamasyonun yanı sıra, periodontitisin patogenezinde oksidatif stresin de merkezi bir rolü bulunmaktadır. Enfeksiyona karşı başlatılan konak yanıtında, nötrofiller ve makrofajlar tarafından reaktif oksijen türleri (ROT) üretilir. Süperoksit anyonları ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi moleküller, fagositoz sırasında bakterileri öldürmede görev alsa da, aşırı üretimleri durumunda hem periodontal bağ dokuda hem de alveolar kemikte geri dönüşümsüz yıkıma neden olmaktadır (Sczepanik ve ark. 2020). Ayrıca ROT lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonu gibi mekanizmalarla hücresel düzeyde hasara yol açarak periodontitisin progresyonunu hızlandırmaktadır (D'aiuto ve ark. 2010). Periodontitisli bireylerde dişeti oluşu sıvısında total oksidan seviyelerinin (TOS) yükseldiği ve buna karşın total antioksidan seviyelerinin (TAS) azaldığı gösterilmiştir (Mohideen ve ark. 2023). Bu durum, periodontal yıkımda oksidatif stresin rolünü desteklemektedir.

Antioksidan sistem, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı savunma sağlamaktadır. Vücut, enzimatik (Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (KAT), Glutasyon Peroksidaz (GPx)) ve enzimatik olmayan (C ve E vitamini, glutasyon (GSH)) antioksidanlar aracılığıyla oksidan-antioksidan dengesini korumaya çalışır (Wang ve ark. 2017c). Ancak bu denge bozulduğunda, özellikle enflamatuar hastalıklarda, antioksidan desteklerin terapötik etkileri önemlidir. Bu bağlamda doğal kaynaklı antioksidanların, özellikle bitkisel flavonoidlerin, periodontal hastalık gibi enflamatuar süreçlerde koruyucu ya da tedavi edici potansiyele sahip olduğu öne sürülmüştür (Adameczyk ve ark. 2022).

Maydanoz (*Petroselinum crispum*), Apiaceae familyasına ait, tarihsel olarak hem gıda hem de geleneksel tıpta kullanılan aromatik bir bitkidir. Yapraklarında yüksek oranda flavonoid içeren bu bitki, luteolin, apigenin, quercetin gibi fenolik bileşikler sayesinde güçlü antioksidan ve antienflamatuar özellikler sergilemektedir (Wang ve ark. 2022b). Yapılan çalışmalar, maydanoz ekstresinin (ME) nitrik oksit (NO) giderici etkisi, membran stabilizasyonu, serbest radikal süpürücü kapasitesi ve Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2) sinyal yolunu aktive ederek hücresel antioksidan yanıtı artırabildiğini göstermektedir (Bolkent ve ark. 2004; Soliman ve ark. 2020). Ayrıca peroksizom proliferatör aktifleştirici reseptör γ

koaktivatör-1 α (PGC-1 α) ekspresyonunu modüle ederek mitokondriyal fonksiyonları koruyucu etkiler göstermektedir.

Literatürde maydanoz bitkisinin hepatoprotektif, antikanser ve antibakteriyel etkileri iyi belgelenmiş olmasına rağmen (Ozsoy-Sacan ve ark. 2006; Akıncı ve ark. 2017; de Menezes Epifanio ve ark. 2020; Wang ve ark. 2022b; Almutairi ve ark. 2023; Subaş ve ark. 2024), periodontal hastalık üzerine etkisini inceleyen yeterli bilimsel veri bulunamamıştır. Bu durumdan yola çıkarak, bu tez çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, ME'nin lokal ve sistemik düzeyde periodontal enflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerinin histolojik, biyokimyasal ve radyografik düzeyde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, diş destek dokularını etkileyen bir dizi enflamatuar durumu kapsamaktadır. Genellikle plak birikiminden kaynaklanan, alttaki bağ dokusu veya kemik kaybı olmaksızın diş etlerinin iltihaplanmasıyla karakterize edilen daha hafif, geri döndürülebilir formu olan gingivitisle ortaya çıkar. Tedavi edilmezse, gingivitis, önemli doku yıkımı, derinleşen periodontal cepler, potansiyel diş hareketliliği ve ileri vakalarda diş kaybı ile işaretlenen daha şiddetli bir form olan periodontitise ilerlemektedir (Saini ve ark. 2010; How ve ark. 2016).

2.1.1. Periodontal Hastalıkların Histopatolojisi

Periodontal hastalıkların histopatolojisinde sırasıyla başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşik lezyon ve ileri lezyon şeklinde 4 farklı aşama görülmektedir. Başlangıç ve erken lezyonlar, klinik olarak sağlıklı dişetin histopatolojik durumunu ve dişeti enflamasyonunun erken aşamalarını tanımlarken; yerleşik lezyon, kronik gingivitis evresini, ileri lezyon ise gingivitisin periodontitise ilerlediği aşamayı göstermektedir (Page ve Schroeder 1976).

2.1.1.1. Başlangıç Lezyonu

Başlangıç lezyonu plak akümülyasyonunun 2 ile 4. gün aralığında oluşmaktadır, ancak klinik olarak gözlenemez. Diş yüzeyinde dental plak birikimi başlamasıyla, enflamatuar yanıt kısa sürede gelişmektedir. Bu süreç genellikle 24 saat içinde belirgin hale gelmekte ve bölgedeki kan akışında artışa neden olmaktadır. Dentogingival birleşimde meydana gelen değişiklikler sonucunda, dişeti dokusunu besleyen arteriyoller ve kılcal damarlar da vazodilatasyon meydana gelmektedir. Artan mikrovasküler geçirgenlik, hidrostatik basıncın artmasına ve endotel hücreleri arasında boşluklar oluşmasına yol açmaktadır.

Bu aşamada dişeti oluğu sıvısı (DOS) miktarında artış gözlenmekte olup, bu sıvı antikorlar, proteaz inhibitörleri ve diğer bağışıklık bileşenlerini içermektedir. Biyofilmden salınan toksik metabolitler, dişeti dokusunda seyreltici bir etki oluştururken, bakteri ve ürünleri tükürük ile uzaklaştırılmaktadır. Plak birikiminin 2-4

gün içinde artması, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) bölgeye göçünü kolaylaştırmaktadır. PMNL'ler, mikrobiyal kemotaktik faktörler ve epitel hücrelerindeki adezyon molekülleri yoluyla lezyon bölgesine ulaşırken, lenfositler epitel dokusunda lokalize olarak ve sitokinlere bağlanarak immün yanıt oluşturmaktadır (Page ve Schroeder 1976).

2.1.1.2. Erken Lezyon

Erken lezyon devam eden plak akümülyasyonunun 1. haftasında gelişmekte ve klinik olarak gingivitisin erken bulgularını göstermektedir. Dişeti yüzeyinde lezyonlar daha belirgin hale gelmektedir. Bu süreçte, kapiller damar sayısında artış ve kılcak damar genişlemesine bağlı olarak dişeti dokusunda hiperemi ve eritem gözlenmektedir. PMNL'ler ve diğer enflamatuar hücreler bölgede artış gösterirken, fibroblast dejenerasyonu ve kollajen lif kaybı ilerleme gösterir. Bu durum, enflamatuar hücrelerin dokulara infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır.

Erken lezyon aşamasında, birleşim epiteli etkilenmekte ve epitel hücrelerinin dejenerasyonu sonucu mine yüzeyi ile epitel arasında boşluklar oluşmaktadır. Bu boşluklar, mikroorganizmaların tutunmasına ve biyofilm gelişimine elverişli bir ortam oluşturmaktadır. Bu aşamada klinik olarak sondlamada kanama gözlenir. Erken lezyon evresinde, plazma hücreleri sayıca artarken, enflamatuar süreç giderek belirgin hale gelmektedir (Lindhe ve Rylander 1975).

2.1.1.3. Yerleşik Lezyon

Bu evrede cep epiteli gelişimi gözlenmektedir. Plak birikimini takiben 2-3 hafta sonra görülür. DOS miktarında belirgin bir artış olurken, enflamatuar hücrelerin yoğunluğu da giderek artmaktadır. Plazma hücreleri baskın hale gelmekte, kollajen lif kaybı ve doku dejenerasyonu ilerlemektedir. Kollajen kaybının derin dokulara yayılmasıyla birlikte bağ dokusunda geçirgenlik artmakta, lökosit infiltrasyonu giderek belirginleşmektedir.

Yerleşik lezyon aşamasında, cep epitelinin birleşim epitelinin yerini almasıyla, periodontal cep oluşumu hız kazanmaktadır. Diş yüzeyine biyofilm göçü meydana gelirken, bağ dokusundaki enflamasyonun şiddeti artmaktadır. Bu süreçte, iki farklı yerleşik lezyon tipi tanımlanmaktadır: stabil lezyon (ilerlemeyen enflamasyon) ve

aktif lezyon (hızla ilerleyen ve doku yıkımı ile karakterize olan enflamasyon) (Fransson ve ark. 1996).

2.1.1.4. İleri Lezyon

İleri lezyon aşaması, periodontitisin geliştiği en ileri evreyi temsil etmektedir. Bu evrede, periodontal cep derinliği artmakta ve periodontal sondlamaya karşı direnç belirgin şekilde azalmaktadır. Yerleşik lezyon ile ileri lezyon arasındaki temel fark, bağ dokusunun ve alveolar kemiğin dejenerasyonu ile karakterize olmasıdır. Kollajen lifler tamamen parçalanırken, enflamasyon lokalize olmaktan çıkıp daha geniş bir alana yayılmaktadır.

İleri lezyon evresinde baskın hücre tipi plazma hücreleridir. Cep epiteli, mine-
sement birleşiminden bağ dokusunun derin bölgelerine doğru ilerlemekte, enflamatuar sürecin kemik yıkımı ile sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bu süreç, periodontal dokuların geri dönüşümsüz hasara uğramasıyla karakterizedir ve periodontal hastalık tedavi edilmediğinde diş kaybına kadar ilerleyebilmektedir.

2.1.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

2017 yılında Amerika Periodontoloji Akademisi (APA) ile Avrupa Periodontoloji Federasyonu (APF) tarafından bir periodontal hastalık sınıflaması yapılmıştır (Papapanou ve ark. 2018). Bu sınıflamayla önceki sınıflamalardan farklı olarak klinik sağlık tanımlanmış, periodontitisin tedavisinin sonucu vurgulanmış ve periodontitis evre ve derece şeklinde tanımlanmıştır. Periodontal hastalıklar periodontal sağlık, gingival hastalıklar, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere çeşitli başlıklar altında sınıflandırılmış olup detaylar Tablo 2.1’de sunulmuştur.

2.1.2.1. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar

2.1.2.1.1. Periodontal ve gingival sağlık

Sınıflandırmaya göre periodontal sağlık klinik olarak tespit edilebilir iltihabın olmaması, sondlamada kanama olmadan stabil dişeti dokuları ve en fazla 3 mm sondlama derinlikleri ile karakterizedir (Lang ve Bartold 2018). Periodontal sağlığın temel göstergelerinden biri, periodontal hastalığın başlamasını önleyen subgingival

mikrobiyotaya karşı konakçının bağışıklık tepkisi tarafından korunan biyolojik dengedir (Chapple ve ark. 2018). Klinik periodontal sağlık, sağlam bir periodonsiyumda ya da tedavisi tamamlanmış bir gingivitis ve periodontitis hastasında gözlemlenebilir.

Tablo 2.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

PERİODONTAL SAĞLIK, GİNGİVAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR	PERİODONTİTİS	PERİODONSİYUMU ETKİLEYEN DİĞER DURUMLAR
<ul style="list-style-type: none"> • Periodontal ve Gingival Sağlık • Plağa Bağlı Gingivitis • Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotizan Periodontal Hastalıklar • Periodontitis • Sistemik Hastalıkların Göstergesi Olan Periodontitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar • Periodontal Apseler ve Endoperio Lezyonlar • Mukogingival Deformiteler ve Durumlar • Travmatik Oklüzal Kuvvetler • Diş ve Protez Kaynaklı Durumlar

2.1.2.1.2. Gingivitis

Plağa bağlı gingivitis dental plağa bağlı olarak tetiklenen, dişetinin iltihabi bir durumu olarak tanımlanır. Dental plak, özellikle dişeti kenarı boyunca diş yüzeylerinde biriken karmaşık bir bakteri topluluğundan oluşur. Dental plak varlığı, konakçıdan immünolojik bir tepkiye yol açar ve bunun sonucunda kızarıklık, şişlik ve kanama olarak ortaya çıkan dişetlerinin lokalize iltihabı meydana gelmektedir (Jang ve ark. 2021). Klinik dişeti iltihabı, sondlamada kanama ve eşlik eden ataşman kaybı veya kemik rezorpsiyonu olmadan dişeti iltihabı gibi belirtilerle tanımlanır. İyileştirilmiş ağız hijyeni uygulamalarıyla etkili plak kontrolü, dişeti iltihabını tersine çevirebilir ve dişeti sağlığını geri kazandırabilmektedir (Lang ve ark. 2009).

Plağa bağlı olmayan gingivitis ise plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak uzaklaştırıldıktan sonra düzelmeyen çeşitli durumları içermektedir. Bu durum genetik/gelişimsel hastalıklar, spesifik enfeksiyonlar, enflamatuvar ve immün durumlar, reaktif lezyonlar, neoplazmlar, endokrin durumlar, beslenmeye bağlı ve metabolik hastalıklar, travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonları

kapsamaktadır. Tedavide altta yatan nedenin ortadan kaldırılması amaçlanır (Li ve ark. 2021).

2.1.2.2. Periodontitis

Periodontitis, esas olarak dişlerin destekleyici yapılarını etkileyen, periodontal ataşman kaybı ve derinleşen periodontal ceplerin varlığı ile karakterize doku yıkımına yol açan önemli bir kronik enflamatuvar hastalıktır (Pihlstrom ve ark. 2005). 2017 sınıflamasına göre ≥ 2 komşu olmayan dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) tespit edildiyse veya ≥ 2 dişte, bukkal veya palatinal KAK ≥ 3 mm ve cep derinliği > 3 mm tespit edilmişse periodontitis tanısı konulur. Ancak, bukkal ya da oral KAK, periodontal olmayan durumlardan ötürü olmamalıdır. Periodontal kaynaklı olmayan KAK durumları şu şekilde tanımlanabilir: travmatik kökenli dişeti çekilmesi, dişin servikal bölgesinde uzanan diş çürüğü, 3. molar dişin malpozisyonu veya çekimi nedeniyle 2. molar dişin distalinde KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik bir lezyon varlığı ve dikey yönde bir kök kırığının olmasıdır (Papapanou ve ark. 2018).

Periodontitisin evrelendirilmesi öncelikle hastalığın şiddetine, periodontal doku kaybının derecesine ve gereken tedavinin karmaşıklığına dayanmaktadır. Klinik ataşman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, sondlama derinliği, açıl kemik defektlerinin varlığı ve boyutu, furkasyon defekti varlığı, diş mobilitesi ve periodontitis nedeniyle diş kaybı faktörlerine bağlıdır (Tablo 2.2.) (Tonetti ve ark. 2018).

Tablo 2.2. Periodontitisin evrelendirilmesi

Periodontitis Evresi		Evre I Başlangıç Periodontitis	Evre II İlımlı=Orta şiddette periodontitis	Evre III İlave diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis	Evre IV Aşırı diş kaybı olan şiddetli periodontitis ve dentisyon kaybı için potansiyel mevcut
Şiddet	En fazla kayıp olan bölgedeki interdental KAK	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlüde <%15	Koronal üçlüde %15-%33	Kökün orta ve apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta ve apikal üçlüsüne uzanan
	Periodontal nedenli diş kaybı	Periodontitis nedenli diş kaybı yok		Periodontitis nedenli diş kaybı ≤4 diş	Periodontitis nedenli diş kaybı ≥5 diş
Karmaşıklık Faktörleri	Lokal	Maksimum sondalama derinliği ≤4 mm Çoğunlukla yatay kemik kaybı	Maksimum sondalama derinliği ≤5 mm Çoğunlukla yatay kemik kaybı	Evre II' nin kompleksliğine ilave olarak: Sondalama derinliği ≥6 mm Dikey kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II ve III furkasyon defekti Orta derece kret defekti	Evre III' ün kompleksliğine ilave olarak: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (Diş mobilite derecesi≥2) Şiddetli kret defekti Dikey boyut azalması 20'den az dişin kalmaması (10 karşıt eş)
Yaygınlık ve dağılım	Açıklayıcı faktörler	Her bir evre için: Lokale (%30'dan az diş ise) Generalize (%30'a eşit ve fazla diş ise) Molar-keser paterni			

Periodontitisin derecelendirmesi ise hastalığın ilerleme hızı ve olası tedavi sonuçları hakkında klinik bilgi sağlar. Son 5 yıldaki radyografik kemik kaybı veya KAK, % kemik kaybı/yaş oranı veya vaka fenotipi, sigara, diyabet ve enflamatuvar yüke bağlıdır (Tablo 2.3.). 2017 sınıflandırması, evreleme ve derecelendirmenin tedavi planlaması, sonuçları tahmin etme ve devam eden periodontal bakım ihtiyacı için temel hususlar olduğunu vurgular. Bir hastayı Evre IV, Derece C olarak tanımlamak, yalnızca kapsamlı periodontal yıkımı değil, aynı zamanda bu hastaların daha fazla

komplifikasyon ve diş kaybı açısından daha yüksek risk altında olduğunu da gösterir (Tonetti ve Sanz 2019).

Tablo 2.3. Periodontitisin derecelendirilmesi

Periodontitis Derecesi			Derece A Yavaş ilerleyen	Derece B Orta hızda ilerleyen	Derece C Hızlı ilerleyen
Primer Kriter	İlerlemenin direkt kanıtı	Radyografik kemik veya KAK kaybı	5 yıl boyunca kayıp olmamasının kanıtı	5 yıl boyunca <2 mm kayıp	5 yıl boyunca ≥ 2 mm kayıp
	İlerlemenin indirekt kanıtı	% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Fazla biyofilm birikimi ile yavaş yıkım	Biyofilm birikimi ile uyumlu yıkım	Biyofilm birikimini aşan yıkım
Modifiye Ediciler	Risk Faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	Günde 10'dan az (<10) sigara içen	Günde ≥ 10 sigara içen
		Diyabet	Diyabet teşhisi olmayan	HbA1c < %7 olan diyabet hastaları	HbA1c \geq %7 olan diyabet hastaları
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	hsCRP	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	KAK/kemik kaybının indikatörleri	Tükürük GCF Serum	?	?	?

2.1.2. Bakteriyel Dental Plak

Bakteriyel dental plak; diş üzerinde mikroorganizmalar, lökositler, makrofajlar, ölü epitelyum hücreleri, tükürük glikoproteinleri ve bir miktar yiyecek artıklarının oluşturduğu birikim olarak ifade edilmektedir (Socransky ve Haffajee 2002). Dental plak başlangıçta dişle bakteriyel etkileşimler ve daha sonra mikrobiyal kütle içindeki farklı türler arasındaki fizyolojik etkileşimler yoluyla oluşur (Newman ve ark. 2006). Ağız boşluğunda 700'den fazla farklı bakteri türünün yaşayabileceği ve bunların yaklaşık 300'ünün dental plakta yaygın olduğu söylenmiştir. Dental plaktaki toplam bakteri yükünü ölçmek zor olsa da plağın miligram biyofilm başına yaklaşık 10^9 ila 10^{10} bakteri barındırabileceği gösterilmiştir (Ge ve ark. 2013; Jakubovics 2015).

Dental plak, diş yüzeyindeki konumuna göre ikiye ayrılır. Supragingival plak, gingival marjinin üzerinde bulunur; gingival marjinle doğrudan temas halindedir. Gram pozitif, aerobik, hareketsiz ve karbonhidrat metabolize eden bakteriler

yoğunluktadır. Subgingival plak ise, gingival marjinin altında, diş ve gingival sulküler doku arasında bulunur. Gram negatif, anaerobik, hareketli ve protein metabolize eden bakterileri içermektedir (Abiko ve ark. 2010).

Supragingival plak; fermente organik asit, kükürt bileşenleri, dokuları sindiren enzimler, peptidoglikan ve LPS gibi birçok madde içerir. Bu bileşenler supragingival plaktan gingival epitelin yüzeyine yayılır ve periodontal dokudan DOS akışını artırır. DOS tarafından sağlanan bu yeni besin kaynağı, iltihaplı dişetine bitişik plağın ekosistemini değiştirir. Bu yeni ortam periodontal hastalığın başlamasına ve ilerlemesine yol açar. Pelikül kaplı diş yüzeyine gelen primer kolonizörler *Actinomyces viscosus* (*A. Viscosus*) ve *Streptococcus sanguis* (*S. Sanguis*) gibi gram pozitif fakültatif mikroorganizmalardır (Mergenhagen ve ark. 1987). Plak daha sonra atake türlerin büyümesi ve ek türlerin kolonizasyonu ve büyümesi yoluyla olgunlaşır. İkincil kolonizörler, başlangıçta temiz diş yüzeyine atake olamayan primer kolonizörler aracılığıyla dental plaka dahil olan mikroorganizmalardır; bunlar *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Prevotella loescheii* (*P. loescheii*), *Capnocytophaga spp.*, *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *P. gingivalis* gibi türlerdir (Kolenbrander ve London 1993). Erken kolonizörler oksijen kullanarak ortamın oksidasyon potansiyelini düşürür, bu da daha sonra anaerobik türlerin büyümesini desteklemektedir (Walden ve Hentges 1975).

Plak mikroorganizmaları, koagregasyon olarak bilinen bir süreçle birbirine yapışır ve ayrıca farklı tipte kompleksler oluştururlar. İkincil kolonizatörlerin erken kolonizatörlerle iyi karakterize edilmiş etkileşimleri arasında *F. nucleatum*'un *S. sanguis* ile, *P. loescheii*'nin *A. viscosus* ile ve *Capnocytophaga ochracea*'nın *A. viscosus* ile koagregasyonu yer alır. Plak oluşumunun sonraki aşamalarında, farklı gram negatif türler arasındaki koagregasyonun da etkisi görülmektedir. Bu tür etkileşimlere örnek olarak *F. nucleatum*'un *P. gingivalis* veya *Treponema denticola* (*T. denticola*) ile koagregasyonu verilebilir (Loesche ve ark. 1985).

Periodontal hastalığın mikrobiyolojik özellikleriyle alakalı 3 farklı hipotez ortaya koyulmuştur. Bunlardan spesifik olmayan plak hipotezi, dental plak içindeki toplam bakteri yükünün periodontal enflamasyona ve hastalığa yol açtığını öne sürmektedir. Bu hipotez, periodontitisin ağız boşluğunda yaygın olarak bulunan çeşitli bakteri türlerinin varlığında bile meydana gelebileceği gözlemiyle örtüşmektedir.

Genel bakteri yükü arttıkça ve bakteri popülasyonlarının dengesi patojenik türlerin baskınlığına doğru kaydııkça hastalığın sonunda ortaya çıktığını vurgular. Bu hipotez konak kaynaklı enflamatuvar yanıtın periodontitis gelişiminde etkili olduğunun görülmesiyle geçerliliğini yitirmiştir (Rosier ve ark. 2014).

Spesifik plak hipotezi, periodontal hastalıkların dental plakta bulunan spesifik patojenik bakterilerden kaynaklandığını öne sürer. Bu hipotez, özellikle "kırmızı kompleks" içinde sınıflandırılan belirli bakterilerin (*P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *T. denticola*), sağlıklı bireylere kıyasla periodontitisli bireylerde sürekli olarak daha yüksek oranlarda bulunduğu gözleminden ortaya çıkmıştır (Estrela ve ark. 2010). Bu sonuçlar, spesifik patojenlerin varlığının ve baskınlığının, doğrudan doku iltihabına ve yıkımına katkıda bulunan patolojik bir biyofilm oluşturduğunu öne sürmüştür. Ancak doku yıkımının daha spesifik bir doğası olduğunun, tüm gingivitislerin periodontitise ilerlemeyeceğinin anlaşılmasından sonra geçerliliğini yitirmiştir.

Ekolojik plak hipotezi, periodontal hastalığın patogenezi açıklamak için her ikisinin de unsurlarını entegre ederek, spesifik ve spesifik olmayan teorilerin bir sentezini sunar. Genellikle kötü ağız hijyeni, sigara kullanımı, diyabet veya hormonal değişiklikler gibi faktörler tarafından tetiklenen ekolojik bir dengesizliğin, diş plağında bulunan mikrobiyal topluluklarda bir değişime yol açtığını ileri sürer. Bu değişim, ağız sağlığını korumaya yardımcı olan kommensal organizmaların göreceli miktarını azaltırken patojenik bakterilerin aşırı büyümesini destekler (Jakubovics 2015). Bu hipoteze göre, konak faktörlerindeki veya davranışlarındaki değişiklikler tarafından yönlendirilen ağız boşluğu içindeki çevresel değişiklikler, belirli bakterilerin gelişmesine izin vererek hastalığın ilerlemesi için elverişli bir ortam yaratır ve hastalık gelişir. Günümüzde en geçerli hipotez ekolojik plak hipotezidir.

Periodontal hastalıkta bazı bakteriler plak içinde düşük miktarda bulunmasına rağmen mikrobiyata da orantısız bir etkiye sahiptir. Konak tepkilerini manipüle etmek için virülans faktörlerini kullanan ve mikrobiyal toplulukların dengesini sağlıklıdan hastalığa doğru etkili bir şekilde değiştiren bu patojenlere kilit patojen denir (Hajishengallis ve ark. 2012). Bu patojenlerden *P. gingivalis* oral mikrobiyomun bileşimini ve işlevini değiştirerek kommensal türler için elverişsiz bir ortamı teşvik eder ve enflamasyonu artırır (Hajishengallis ve ark. 2012). *P. gingivalis* hücrelere

invaze olabilmesi, IL-8'i inhibe etmesi, kompleman direncine sahip olması, proteazlar, LPS ve fimbria gibi virülans faktörleriyle periodontal hastalık gelişiminde bir kilit patojen görevi görmektedir (Darveau ve ark. 2012).

2.1.1. Periodontal Hastalığın Patogenezi

Periodontal hastalığın patogenezi bakteriyel floranın etkisi ve konak immün yanıtının arasında iki yönlü bir durumdur. Hastalığın başlaması ve ilerlemesi bu iki durumun birbiriyle ilişkisine bağlıdır.

2.1.4.1. Bakteriyel floraya bağlı patogenez

Periodontal hastalığın başlangıcında rol oynayan mikroorganizmaların patojenik etkilerini sürdürebilmeleri, doku yıkımına yol açan virülans faktörlerini üretme yeteneklerine bağlıdır. LPS'ler, bakteriyel enzimler ve zararlı ürünler, mikrobiyal invazyon, fimbriyalar, bakteriyel DNA ve hücre dışı DNA bakterilerin periodontal dokularda yıkım, kolonizasyon ve konak immün cevabından korunmasını sağlayan en önemli virülans faktörleridir.

LPS'ler, endotoksin olarak da bilinen büyük moleküllerdir ve lipid A ile polisakkarit bileşenlerinden oluşur. Gram-negatif bakterilerin dış zarında yer alan bu yapılar, bağışıklık sistemi tarafından patern tanıma reseptörleriyle (PRR) tanınır. PRR'ler immün sistem hücrelerinde (nötrofiller, makrofajlar, lenfositler gibi) bulunur ve patojenlerde ortak olarak bulunan korunmuş moleküler yapılar olan mikropla ilişkili moleküler paternleri (MAMP) tanır (Noh ve ark. 2013). Periodontal hastalıktaki en önemli PRR'ler olan toll-like reseptörler (TLR) (TLR-2 ve özellikle TLR-4), gram-negatif bakterilere özgü LPS'yi tanıyarak CD14 ve CMD-2 (lenfosit antijen-96) gibi hücre yüzeyi molekülleri ile etkileşim kurar. LPS'nin CD14/TLR-4/CMD-2 kompleksiyle bağlanması, proenflamatuar mediyatörlerin üretimini tetikler ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu sağlayarak patojenlere karşı etkin bir immün yanıt oluşumuna ve periodontal doku yıkımına sebep olur. Lipoteikoik asit (LTA) ise gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan bir bileşendir. LPS'ye kıyasla daha düşük düzeyde olsa da bağışıklık yanıtını uyarma kapasitesine sahiptir. LTA, sinyal iletimi için TLR-2 ile etkileşime girer. TLR-9 ise endozomlar içindeki bakteriyel nükleik asitleri tanımaktadır (Huang ve ark. 2022).

Plak bakterileri, doğrudan doku hasarına yol açabilen çeşitli metabolik enzimler ve ürünler üretmektedir. Bunlar arasında amonyak, hidrojen sülfür ve kısa zincirli karboksilik asitler (propiyonik asit gibi) toksik bileşenler yer almaktadır. Bu maddeler, konakçı hücreleri üzerinde çeşitli etkiler gösterir. Bütirik asit, T hücreleri, B hücreleri, fibroblastlar ve gingival epitel hücrelerinde apoptoz sürecini tetiklemektedir (Chang ve ark. 2013). Ayrıca sitokin salgılanmasını modüle ederek enflamatuar yanıtların şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bakteriyel proteazlar, kollajen, elastin ve fibronektin gibi temel yapısal proteinleri parçalama yeteneğine sahiptir. Bu enzimler, konakçı bağışıklık yanıtını bozarak doku bütünlüğünü zayıflatır ve mikroorganizmaların dokulara invazyonunu kolaylaştırır. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. Actinomycetemcomitans*), endotoksin ve lökotoxin salgılayarak patojenik etkisini gösterirken (Dahlen ve ark. 2019), *P. gingivalis*, LPS ve gingipain enzimleri aracılığıyla hastalık sürecinde rol oynamaktadır. Gingipainler, lizine özgü Kgp ve arginine özgü RgpA ile RgpB enzimlerinden oluşmaktadır. Bu proteazlar, hücre kültürü sistemlerinde sitokin seviyelerini düşürebilir ve TNF- α 'yı parçalayarak etkisiz hale getirebilmektedir (Jia ve ark. 2019).

Periodontal dokuların mikrobiyal invazyonu histolojik örneklerde, epitelin hücreler arası boşluklarında koklar, filamentler ve çubuklar dahil olmak üzere gözlenmiştir. Özellikle *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* ve *F. nucleatum* gibi önemli periodontal patojenlerin gingival dokuları istila ettiği gösterilmiştir (Dominiak ve ark. 2011).

P. gingivalis gibi bazı bakteriyel türlerin fimbriaları, periodontal patogeneizde önemli bir rol oynar. *P. gingivalis*'ten gelen Fim-A; NF- κ B, IL-6, monositler ve kompleman reseptör-3'ü uyararak sitokin salınımını tetikler. Bağışıklık yanıtlarını değiştirir ve uyarır (Baek ve ark. 2015).

Bakteriyel DNA, hipometillenmiş CpG bölgelerini tanıyan TLR-9 reseptörü aracılığıyla bağışıklık hücrelerini aktive eder. Ekstrasellüler DNA (eDNA), biyofilm matriksinin temel bileşenlerinden biri olup, genellikle bakteriyel hücre lizisi sonucu açığa çıkmakla birlikte lizis dışı mekanizmalarla da salınabilmektedir. eDNA, genetik çeşitliliği artırarak antijenik varyasyonu destekleyebilir ve bakteriyel direnç mekanizmalarının yayılmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, konak bağışıklık yanıtının

düzenlenmesinde rol oynayarak enfeksiyon süreçlerini etkileyebildiği söylenmiştir (Dominiak ve ark. 2011).

2.1.4.1. Konak immün yanıtına bağlı patogenezi

Periodontal cep tabanında oral mukozaya karşı bariyer görevi gören birleşim epiteli bulunmaktadır. Bu epitel dış kaynaklı bakteriyel ürünlere, komşu bağ dokuya ve kan dolaşımından gelen immün sistem hücrelerine (sitokinler, kompleman sistem ürünleri, lökositler vb.) karşı geçirgendir. Birleşim epitelinin konak savunmasına ek olarak bakteriyel plak ürünlerinden korunmak amacıyla dişeti marjiniinden DOS üretilir. DOS sağlıklı durumda serum ve PMNL içeren bir şeffaf bir transudadır. Hastalık sırasında ise enflamatuar reaksiyonlara bağlı olarak eksuda haline gelmektedir (Kinney ve ark. 2014).

Dişeti cebi içindeki bakteriyel biyofilmin varlığına verilen birincil yanıt, lokal enflamatuar reaksiyonun uyarılması ve doğuştan gelen immün yanıtın başlatılmasıdır. Doğal bağışıklık sisteminin ilk savunma hattı birleşim epitelinin hızlı döngüsünün yarattığı fiziksel bariyerin yanı sıra DOS ve PMNL'lere karşı geçirgenliğidir (Ebersole ve ark. 2016). Periodontal bağ dokusunda enflamatuar bir yanıtın başlatılması sırasında birleşim epiteli hücrelerinden, bağ dokusu fibroblastlarından, makrofajlardan ve PMNL'lerden; IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi proenflamatuar sitokinler salınır. Bu konak yanıtı ürünleri dişeti cebi içinde lokalize olan antijenlere karşı ikinci bir savunma hattı olarak nötrofil ve makrofaj kemotaksisini sağlamaktadır (Becerra-Ruiz ve ark. 2022). Ayrıca bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonuna yol açan hücre içi bir yolağı tetiklerler (Chen ve ark. 2022). Bu sitokinler, bakteriyel virülans faktörleri ile dendritik hücreler, doku makrofajları, fibroblastlar ve mast hücreleri gibi konak hücreleri uyararak proenflamatuar yanıtın ilerlemesine katkıda bulunur. Ayrıca IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂, lökotrienler (LTB₄) ve histamin gibi mediyatörlerin üretimini ve salınımını artırarak, mikrovasküler yataklardaki endotel hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Bu süreç, lökosit ekstravazasyonunda kritik rol oynayan yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetiklemektedir. (Yucel-Lindberg ve Båge 2013)

Hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve endotel lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) vasküler endotel hücrelerde eksprese edilir ve PMNL'lerin

epitelden dişeti cebine geçişine yardımcı olan tamamlayıcı PMNL reseptörlerine (selektinler ve integrinler) bağlanan önemli adezyon molekülleridir (Molé ve ark. 1998). Histamin ve PGE₂ gibi moleküller vazodilatasyona neden olarak hastalık bölgesine daha fazla kan hücresi ve plazma proteini getirilmesini sağlar. Buna ek olarak, bakteriyel LPS'lerin varlığı kompleman yolağının alternatif yolunu başlatır, C3a ve C5a mast hücrelerinden daha fazla histamin salınımına neden olarak enflamatuar yanıtı artırır ve C3b PMNL'nin bakterilere adezyonunu kolaylaştırarak fagositoza yardımcı olur (Hajishengallis ve ark. 2015). PMNL mukozal bakteriyel enfeksiyona karşı baskın konak immün yanıtıdır ve periodontitis etiyolojisinde önemli bir rol oynar. PMNL enfeksiyon bölgesine ulaştığında opsonize edilmiş bakterileri fagosite edebilir ya da patojeni ortadan kaldırmak için programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) uğramadan önce enzimlerini, antimikrobiyal proteinlerini ve reaktif oksijen ürünlerini serbest bırakarak hücre dışına degranüle edebilir. Langerhans hücreleri olarak dişeti epiteline giren monositler ölü bakterileri ve PMNL'leri fagosite eden temizleyiciler olarak görev alır. Ayrıca antijen sunan hücreler olarak hareket ederek kazanılmış bağışıklık yanıtının etkinleştirilmesinde önemli bir rol oynarlar (Van Dyke ve ark. 1980b).

Makrofajlar, periodontal patojenlerle karşılaştıklarında ilk savunma hattını oluşturarak onları fagosite etmektedir. Fagositoz sonrasında bu hücreler, yüzeylerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II molekülleri aracılığıyla antijenik peptidleri sunarak antijen sunan hücre (APC) görevini üstlenir. Bu antijen sunumu, özellikle CD4⁺ yardımcı T hücrelerinin aktive edilmesi için kritik bir adımdır. Böylece, lenfokin üretimi, B hücre aktivasyonu, hafıza hücrelerinin oluşumu ve enfekte hücrelerin hedef alınmasını sağlayan kazanılmış bağışıklık yanıtı başlatılmaktadır (Li ve ark. 2022a). CD4⁺ yardımcı T hücreleri, antijen sunan hücrelerin sunduğu antijenleri tanıyarak sitokin üretimini düzenlerken, CD8⁺ sitotoksik T hücreleri doğrudan enfekte hücreleri tanıyıp yok etme işlevini görmektedir. Bu iki hücre grubu birlikte çalışarak enfeksiyonun kontrol altına alınmasında etkili olur. Öte yandan düzenleyici T hücreleri, bağışıklık yanıtının aşırıya kaçmasını engelleyerek bağışıklık toleransını sağlar. Bu hücreler, özellikle otoimmüneyi önlemede ve periodontal dokunun gereksiz yıkımının önüne geçmede hayati bir rol oynar. Düzenleyici T hücrelerinin işlev bozukluğu, periodontitis gibi kronik enflamatuar hastalıkların ilerlemesine neden olmaktadır (Alvarez ve ark. 2018).

Kazanılmış bağışıklığın bir diğer önemli ayağını humoral yanıt oluşturur. B lenfositler, uygun sinyallerin ardından plazma hücrelerine farklılaşarak özgül antijenlere karşı immünoglobulin üretirler. Bu antikolar, patojenleri nötralize eder, opsonizasyonu kolaylaştırır ve kompleman sistemini aktive ederek mikrobiyal eliminasyonu destekler. Periodontal hastalık sürecinde özellikle IgG tipi antikolar baskındır ve hastalık bölgesindeki bakteriyel ajanlara karşı savunmada önemli görev üstlenir (Ebersole ve ark. 2016).

Periodontal hastalıkta dokuların yıkımında yalnızca bağışıklık hücreleri değil, aynı zamanda doku matriksini doğrudan etkileyen enzimatik mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır. MMP'ler, çinko iyonları içeren ve ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin parçalanmasında kritik rol oynayan kalsiyum bağımlı endopeptidazlardır. MMP'ler arasında kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13), jelatinazlar (MMP-2, MMP-9) ve stromelisinler önemli alt gruplardır (Verma ve Hansch 2007). Periodontal hastalıkta, MMP'lerin aşırı ekspresyonu enflamatuar yanıtı ve periodontal doku yıkımını hızlandırarak birleşim epitelinin dış yüzeyinden ayrılmasına ve periodontal cep oluşumuna neden olur. Özellikle MMP-9, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler gibi enflamatuar mediatörleri düzenleyerek hastalığın ilerleyişinde kritik bir rol oynamaktadır (Ghodpage ve ark. 2014). Bu süreçte MMP'lerin aktivitesi, matris metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından dengelenir. TIMP'ler, MMP aktivitesini inhibe ederek ECM dengesini korumanın yanı sıra hücre büyümesi, apoptoz, farklılaşma ve anjiyogenez gibi süreçleri modüle eden sinyal molekülleri olarak da işlev görürler. MMP ve TIMP arasındaki dengenin bozulması, periodontal hastalık gibi enflamatuar hastalıklarda aşırı doku yıkımına ve bağ dokusu kaybına yol açarak hastalığın şiddetlenmesine katkıda bulunur (Di Blasio ve ark. 2010).

Periodontal hastalıkların patogenezinde yalnızca enflamasyon değil, aynı zamanda kemik yıkımını düzenleyen moleküler sinyaller de belirleyici rol oynamaktadır. RANK/RANKL/OPG yolu, kemik homeostazının düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan temel mekanizmalardan biridir ve osteoklast oluşumu ile kemik rezorpsiyonunu kontrol etmektedir. Osteoblastlar, fibroblastlar, T ve B lenfositleri tarafından üretilen RANKL, osteoklast ve preosteoklast hücrelerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini uyarır. Buna karşılık

OPG, RANKL'a bağlanarak RANK-RANKL etkileşimini engeller ve osteoklast oluşumunu inhibe eder. Bu denge, kemiğin yıkım hızını belirlerken, RANKL artışı ve OPG azalması kemik kaybını hızlandırarak periodontitis gibi hastalıklarda alveolar kemik rezorpsiyonuna yol açar (Liu ve ark. 2010). Mikrobiyal plak ve iltihaplı süreçler RANKL ekspresyonunu artırırken, OPG seviyelerini azaltarak osteoklast aktivitesini güçlendirir ve kemik yıkımını tetikler. Bu nedenle, periodontal tedavilerde RANKL/OPG oranını dengelemek ve osteoklast aktivitesini sınırlamak, kemik kaybının önlenmesi açısından önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir (Sojod ve ark. 2017). Ayrıca periodontal hastalıkta kemik rezorpsiyonunun bir sonucu olarak piridinolin çapraz bağlı karboksi terminal telopeptid (ICTP) ve osteokalsin miktarında artış görülmektedir (Dabra ve Singh 2012).

2.2. Sitokinler

Sitokinler, hücre sinyalizasyonu ve iletişimleri yoluyla bağışıklık tepkisinin belirlenmesi ve düzenlenmesinden sorumlu salgılanan peptid mediyatörleridir. İşlevleri hücre göçünün uyarılması, hücre çoğalması, bağışıklık tepkisinin kontrolü veya ifadesidir. Çeşitli sitokinler, kendi salgıladığı hücre üzerindeki etki (otokrin), yakındaki hücreler üzerindeki etki (parakrin) veya salgılanan moleküller yoluyla uzak bir hücre üzerinde etki etme (endokrin) gibi aktivitelerine ve gerçekleştirdikleri eylemlere göre sınıflandırılır. Bu biyomoleküller, enflamasyonun akut fazında ve erken kronik fazında epitel hücreleri, fibroblastlar, fagositler (nötrofiller ve makrofajlar) ve lenfositler gibi farklı hücre türleri tarafından salgılanmaktadır (Ramani ve ark. 2015).

Proenflamatuar sitokinler, enfeksiyon, doku hasarı veya patojenlere karşı erken immün yanıtın başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlayarak enflamasyonu teşvik eden moleküllerdir; bunlar arasında TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler yer alır. Bu sitokinler, nötrofillerin enflamasyon bölgesine göçünü artırır, endotel hücrelerini aktive eder ve bağışıklık hücrelerinin uyarılmasını sağlayarak enfeksiyonlarla savaşmada önemli bir rol oynar. Öte yandan, anti-enflamatuar sitokinler, aşırı enflamasyonun doku hasarına yol açmasını önlemek amacıyla immün yanıtı baskılar ve enflamatuar süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olur. IL-10, TGF- β ve IL-4, başlıca anti-enflamatuar sitokinler olup, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini azaltarak doku onarımını ve homeostazı destekler. Sitokinler arasındaki denge, sağlıklı bir

immün yanıtın sürdürülmesi ve enflamasyon kaynaklı hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Dengenin bozulması periodontal hastalığın başlamasına neden olmaktadır (Sánchez ve ark. 2013).

2.2.1. İnterlökin 1 (IL-1)

Polipeptit yapıya sahip IL-1, vücudun mikrobiyal invazyon, enflamasyon, immünolojik reaksiyonlar ve doku hasarına karşı verdiği yanıtın temel düzenleyicilerinden biridir. IL-1, proenflamatuar özellikte bir sitokin olup, siklooksijenaz-2, fosfolipaz A tip 2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz gibi enflamasyon ve otoimmün hastalıklarla ilişkili birçok genin ekspresyonunu sağlamaktadır (Marchesan ve ark. 2020).

IL-1 ailesi içerisinde biyokimyasal olarak farklı, ancak yapısal olarak ilişkili iki ana molekül tanımlanmıştır: IL-1 β ve IL-1 α . Periodontal enflamasyon sürecinde, IL-1 β öncelikli olarak makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanmaktadır; ancak fibroblastlar ve osteoklastlar da IL-1 β üretiminde rol alabilmektedir. DOS'ta IL-1 β , IL-1 α ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) seviyelerinin, özellikle diabetes mellituslu hastalar dahil olmak üzere birçok hastalıkta arttığı, bununla birlikte periodontal hastalıklarda da bu sitokin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Ishihara ve ark. 1997). Ayrıca, IL-1 seviyelerinin, sağlıklı ve gingivitisten etkilenen bireylere kıyasla periodontitisli bireylerin dişetlerinde ve aktif lezyon bölgelerinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve periodontal tedavi sonrasında ise IL-1 seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. (Yoshinari ve ark. 2004; Toker ve ark. 2008).

IL-1 β özellikle dişeti ve periodontal ligament bağ dokusunun yıkımına neden olmaktadır. Dişeti fibroblastlarında MMP ekspresyonunu uyararak periodontal dokuların yıkım sürecine aracılık etmektedir (Lee ve ark. 2018). Bunun yanı sıra, in vitro ve in vivo çalışmalarda IL-1 β 'nin, osteoklastik aktiviteyi ve kemik yıkımını en güçlü şekilde indükleyen sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir. IL-1 β , osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklast oluşumunu dolaylı yoldan teşvik etmekte ve böylece kemik yıkım sürecini hızlandırmaktadır (Marchesan ve ark. 2020). Doğrudan yolla ise IL-1'in bağlandığı IL-1 reseptör tip I (IL-1RI), MyD88 aracılı sinyal iletimiyle hücre içi bir dizi sinyal yolunu aktive eder. Bu süreçte özellikle PI3K (fosfatidilinozitol 3-kinaz) /AKT (protein kinaz B) ve ERK1/2 (Ekstraselüler

sinyal ile ilişkili kinaz 1/2) yolları ön plana çıkmaktadır. PI3K aktivasyonu, AKT fosforilasyonunu indükleyerek hücre farklılaşması ve kemik yıkımını kolaylaştıran gen ekspresyonlarını destekler. Öte yandan ERK1/2, MAPK (Mitojen Aktive Protein Kinaz) ailesinin bir üyesi olup, hücre proliferasyonu ve osteoklast öncüllerinin olgunlaşmasında kritik rol oynar. Bu iki yolun IL-1 tarafından eşzamanlı aktive edilmesi, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini artırarak alveolar kemik rezorpsiyonunu hızlandırmakta ve periodontitisin doku yıkımıyla seyreden klinik tablosunu şekillendirmektedir (Matsuki ve ark. 1991; Diomedea ve ark. 2017).

IL-1 β 'nin periodontitis sürecinde kemik kaybına neden olmasının bir diğer mekanizması, dişeti fibroblastlarında, periodontal ligament hücrelerinde ve osteoblastlarda PGE₂ üretimini artırmasıdır (Gündoğar ve ark. 2021). IL-1 β dişeti fibroblastları, periodontal ligament hücreleri ve osteoblastlar ile etkileşime girerek bradikinin, PGE₂ ve prostaglandin I₂ üretimini indükleyerek RANKL ekspresyonunu artırmaktadır. Bu durum, periodontitisin ilerlemesinde kemik kaybını hızlandıran sinerjik bir etkiye neden olmaktadır (Thunell ve ark. 2010).

IL-1RA ise, IL-1 reseptörlerine bağlanarak belirgin bir hücrel aktivasyon oluşturmadan IL-1 sinyali yolunu inhibe etmektedir (Zhao ve ark. 2021a). Monositler ve PMNL tarafından üretilen IL-1RA'nın, dişetinde keratinositler tarafından eksprese edilen hücre içi bir varyantı da bulunmaktadır. Periodontitisli bireylerde, dişeti oluşu sırasında yüksek IL-1RA seviyeleri tespit edilmiş ve enflamasyondan koruyucu etkilerinin olabileceği söylenmiştir (Zhao ve ark. 2021a).

2.2.2. Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)

TNF- α , bağışıklık sisteminin hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan ve enflamatuar yanıtın oluşumunu teşvik eden proenflamatuar bir sitokindir. Bu sitokin, transmembran proteinlerden oluşmakta olup, bağışıklık hücreleri tarafından enflamasyon yanıtının düzenlenmesinde kullanılmaktadır. *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontopatojenlerin virülans faktörlerine karşı bağışıklık sistemi tarafından verilen yanıtta, aktive olmuş makrofajlar, lenfositler ve diğer immün hücreler tarafından salgılanmaktadır. Ayrıca, TNF- α 'nın endotel hücreleri üzerinde etki göstererek PMNL ve monositlerin enflamasyon bölgesine göçünü artırdığı bildirilmiştir. Kronik enflamatuar hastalıkların gelişiminde önemli bir

role sahip olan TNF- α ve IL-1, periodontal hastalıklarda doku yıkımının ve kemik kaybının temel tetikleyicileri arasında yer almaktadır (Gümüş ve ark. 2014).

TNF- α 'nın fibroblastlarda kollajenaz ekspresyonunu artırarak Tip 1 kollajenin yıkımına neden olduğu ve böylece periodontal dokuların bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra özellikle MMP-1 ve MMP-8'in üretimini teşvik ettiği, dolayısıyla periodontal bağ dokusunun yıkımına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Yu ve ark. 2012). IL-1'in, kemik demineralizasyonunu indükleyen en güçlü sitokinlerden biri olduğu ve bu süreçte TNF- α ile sinerjik bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, TNF- α 'nın osteoklastogenez üzerindeki etkisinin IL-1'e kıyasla daha düşük olduğu ifade edilmektedir. TNF- α , osteoklast progenitör hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyerek, olgun osteoklastları dolaylı olarak aktive etmekte ve kemik rezorpsiyonunu teşvik etmektedir (Pathak ve ark. 2021).

2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren bağımsız olarak var olma yeteneğine sahip herhangi bir tür olarak tanımlanmıştır. Doğaları gereği oldukça reaktif ve çeşitli türlerdir; elektronları çekip, hücre ve doku fonksiyonları için hayati önem taşıyan çeşitli biyomolekülleri oksitleyebilirler (Halliwell 1994).

ROT çeşitli kaynaklardan üretilmekte olup, bu kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.4.). Ekzojen kaynaklar arasında ısı, travma, ultrason, ultraviyole ışık, ozon, sigara, egzoz dumanı, radyasyon, enfeksiyon, aşırı egzersiz ve bazı terapötik ilaçlar yer almaktadır (Canacki ve ark. 2007). Öte yandan, endojen kaynaklar hücrel metabolizmanın yan ürünleri olarak ortaya çıkan ROT bileşikleriyle ilişkilidir. Özellikle mitokondriyal elektron taşıma zincirinde meydana gelen elektron sızıntıları süperoksit oluşumuna yol açarken; konak savunma hücreleri olan fagositler, bağ dokusu hücreleri olan osteoklastlar ve fibroblastlar da işlevsel olarak ROT üretebilmektedir. Bu mekanizmalar, hücrel homeostazın korunmasında rol oynarken, aynı zamanda enflamasyon ve doku yıkımı gibi süreçlerde de etkili olabilmektedir (Li ve ark. 2016a).

Tablo 2.4. Radikal ve radikal olmayan ROT sınıflaması.

Radikal ROT	Kısaltma	Radikal olmayan ROT	Kısaltma
Süperoksit	(O ₂ ^{•-})	Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Hidroksil	(OH [•])	Hipokloröz asit	(HOCl [•])
Peroksil	(ROO [•])	Ozon	(O ₃)
Alkoksil	(RO [•])	Tekli oksijen	(¹ O ₂)
Hidroperoksil	(HO ₂ [•])	Peroksinitrit	(ONOO ⁻)

2.3.1. Süperoksit

Önde gelen bir ROT olan süperoksit (O₂^{•-}), moleküler oksijenin tek elektronlu indirgenmesi sırasında oluşur. Hücre sinyalizasyonunda, düzenlenmesinde, özellikle hücrel farklılaşma ve bağışıklık tepkileri gibi fizyolojik süreçlerde görev almaktadır. Süperoksit, nitrik oksitle reaksiyona girerek güçlü bir oksitleyici ajan olan peroksinitrit oluşturabilen oldukça reaktif bir radikaldir (Saragosti ve ark. 2010). Süperoksit üretimi öncelikle mitokondriyal elektron taşınmasıyla ilişkilidir ve burada mitokondriyal kompleks I ve III tarafından bir yan ürün olarak üretilmektedir (Li ve ark. 2016b). Enflamasyon sürecinde proenflamatuar sitokinlerin NF-κB transkripsiyonunu aktive etmesini destekleyerek enflamatuar yanıtın oluşumuna katkıda bulunur (Cruz de Carvalho 2008).

2.3.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H₂O₂) süperoksitten üretilir ve süperoksitten daha az reaktiftir. Hücre sinyal yollarına katılır ve çeşitli hücrel işlevleri düzenler (Shaked ve Armoza-Zvuloni 2013). Ancak Fenton reaksiyonu veya ultraviyole ışığa maruz kalma yoluyla geçiş metal iyonlarıyla etkileşime girdiğinde daha güçlü bir oksidan olan hidroksil radikalinin oluşumuna katkıda bulunarak hücrel hasara yol açmaktadır (Abe ve Berk 1999).

2.3.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (•OH), H₂O₂'den türetilen en reaktif türlerden biridir ve Fenton reaksiyonlarında geçiş metallerini içeren mekanizmalar yoluyla oluşur (Bağlam ve ark. 2010). Yüksek reaktivitesi, neredeyse tüm biyomolekül tiplerine ayırım gözetmeksizin zarar vermesini sağlayarak önemli hücrel hasara yol açar

(Saragosti ve ark. 2010). Hidroksil radikallerinin oluşumu oksidatif strese yakından bağlıdır ve DNA hasarı, protein modifikasyonları ve lipid peroksidasyonuna neden olarak hastalıkların patolojisine katkıda bulunmaktadır (Gao ve ark. 2007). Kollajen molekülündeki prolin bölgelerinin hidroksil radikaline bağlı degradasyona eğilimli olduğu gösterilmiş olup, periodontal ligamentin Tip 1 kollajen yapısı oksidatif bozulmaya karşı oldukça hassastır (Petersen ve ark. 2004).

2.3.4. Tekli Oksijen

Tekli oksijen (1O_2), havada en yaygın olan üçlü oksijenden belirgin şekilde farklı olan bir O_2 moleküler uyarılma durumudur. Daha yüksek enerjiye sahiptir ve çok çeşitli biyomolekülleri oksitlemektedir. Biyolojik bağlamlarda tekli oksijenin birincil kaynakları, fotosentetik organizmalarda meydana gelenler de dahil olmak üzere fotokimyasal reaksiyonlardır (Korshunov ve Imlay 2002). Genellikle, aşırı ışığın emilmesi veya belirli fotosensitizörlerle kimyasal reaksiyonlar gibi yüksek enerji durumlarına sahip hücresel ortamlarda üretilir. Bu sayede periodontal tedavide fotobiyomodülasyon alanında kullanılmaktadır (Saragosti ve ark. 2010).

2.3.5. Nötrofiller ve Oksidatif Patlama

Periodontal enflamasyonda PMNL'ler, DOS'taki lökositlerin yaklaşık %90'ını ve bağışıklık hücrelerinin epitele infiltrasyonunun %50'sini oluşturur. PMNL'nin periodontitis patogenezindeki koruyucu etkileri, PMNL sayısında azalma veya fonksiyon bozukluğu olan bireylerde daha şiddetli periodontitis görülmesiyle desteklenmektedir (Van Dyke ve ark. 1980a).

PMNL'ler, mikroorganizmalarla savaşmak için oksidatif ve oksidatif olmayan mekanizmalar kullanarak bakterilerin büyümesini düzenler, kolonizasyonlarını etkiler veya doğrudan öldürme işlemini gerçekleştirir (Golub ve ark. 1982). Bu hücrelerin önemli bir fonksiyonu solunum patlamasıdır. Fagositoz sırasında Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz enzimi aracılığıyla süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) üretilir, ardından H_2O_2 ve hipokloröz asit (HOCl) gibi reaktif oksijen türlerine dönüşerek bakterisidal etki gösterir. Bu süreçte makrofajlar ve nötrofiller büyük miktarda oksijen tüketir ve oksijenin yaklaşık %10'u serbest radikal üretimi için kullanılır (Yasunari ve ark. 2005). Kronik enflamasyon bölgelerinde aşırı miktarda ROT üretilmesi,

enflamatuar doku hasarını artırarak periodontitisin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon sürecinde oksijen tüketerek önemli miktarda reaktif oksijen türü üretir. Normal koşullarda oksijenin %95-97'si suya indirgenirken, %3-5'i süperoksit anyonlarına dönüşmektedir. Bu süreç, ubisemiquinone, sitokrom b56 ve NADH dehidrojenaz gibi elektron taşıma zinciri bileşenlerinden sızan elektronların süperoksit üretimine yol açmasıyla gerçekleşir (Treberg ve ark. 2011). Benzer şekilde, prostaglandin sentaz ve lipoksijenaz yolları da süperoksit üretimini artırarak enflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (Halliwell 1999).

Bağışıklık sisteminin savunma hücreleri olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller, istilacı mikroorganizmaları yok etmek için reaktif oksijen türleri üretmektedir. Süperoksit üretimi, heksoz monofosfat şantı (NADPH oksidaz yolu) aracılığıyla gerçekleşmekte olup, bu süreç glikoz-6-fosfatın NADPH oksidaz aktivitesini desteklemesiyle sağlanmaktadır. Moleküler oksijen $O_2\bullet-$ radikaline indirgenirken, SOD enzimleri bu radikalleri H_2O_2 'ye dönüştürmektedir.



Hidrojen peroksit, nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) enzimi tarafından HOCl'ye dönüştürülerek güçlü bir bakterisidal etki kazanmaktadır. Ayrıca Fe^{2+} veya Cu^{2+} iyonlarının varlığında, $O_2\bullet-$ ve H_2O_2 reaksiyona girerek oldukça reaktif $\bullet OH$ radikalleri üretmektedir. Bu süreç Fenton reaksiyonları ile açıklanmaktadır (Winterbourn 1995):



Fenton reaksiyonunda Fe^{2+} ve H_2O_2 etkileşime girerek hidroksil radikallerini oluşturur:



Bu reaksiyonlar, DNA, protein ve lipidler gibi hayati hücresel yapıların zarar görmesine yol açarak oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra, $O_2\bullet-$ ve H_2O_2 arasındaki etkileşim, ilave bir ROT olan 1O_2 üretimini tetiklemektedir.

Nötrofillerdeki solunum patlaması, hücre aktivasyonu sonrası hızla bir araya gelen NADPH oksidaz kompleksi tarafından düzenlenmektedir (Lundquist, 1996). Bu kompleks iki membrana bağlı sitokrom b bileşeni ve en az üç sitozolik bileşenden oluşmaktadır. İstirahat halindeki nötrofillerde, sitokrom b hem plazma membranında hem de hücre içi granüllerin membranlarında bulunurken, hücre aktivasyonu sırasında sitozolik proteinler sitokrom b ile birleşerek işlevsel bir elektron transfer sistemi oluşturur. Bu sistem, moleküler oksijenin süperoksite indirgenmesini ve ROS üretiminin düzenlenmesini sağlar (El-Benna ve ark. 2016).

NADPH oksidaz aktivasyonu, hücre yüzeyinde veya hücre içi kompartmanlarda meydana gelmektedir. Plazma membranında aktive olduğunda serbest radikaller hücre dışı ortama salınarak bakterisidal etki oluştururken, hücre içi aktivasyon ROS'un lizozomal veziküller içinde üretilmesine neden olur. Bu lokalizasyon, aktif ajanlara bağlı olarak NADPH oksidazın nerede aktive edileceğini belirler ve periodontal enflamasyonun ilerleyişinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.3.6. Reaktif Oksijen Türlerinin Biyolojik Etkileri

ROT, doku yıkımına protein hasarı, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, enzim oksidasyonu ve proenflamatuar sitokinlerin uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla katkıda bulunur. Bu oksidatif süreçler, hücre fonksiyon bozukluklarını ve ESM'nin yıkımını teşvik ederek enflamatuar süreçte kritik bir rol oynar.

2.3.6.1. Protein Hasarı

Vücutta en bol bulunan makromoleküllerden biri olan proteinler, ROT'un başlıca hedefleri arasındadır. Oksidatif modifikasyonlar sonucunda proteinlerin parçalanması, polimerizasyon reaksiyonları ve protein katlanma yapılarında değişiklikler meydana gelmektedir (Pan ve ark. 2008). Oksitlenmiş proteinler, proteolitik enzimler tarafından daha hızlı parçalanarak hücre homeostazın bozulmasına neden olur. ROT ayrıca protein radikalleri ve protein bağlı ROT oluşumuna yol açarak aldehitler ve okso-asitler gibi stabil oksidatif son ürünlerin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu değişiklikler, hücre işlevlerinin bozulmasına ve doku hasarına katkıda bulunmaktadır (Aryal ve ark. 2014).

2.3.6.2. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin hücre zarlarındaki lipidlerden elektron çalması ve bunun sonucunda hücre hasarına ve zar bütünlüğünün bozulmasına yol açtığı lipidlerin oksidatif bozunmasıdır. Artırılmış lipid peroksidasyonu genellikle bu reaksiyonun yan ürünleri olan Malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi belirteçlerin ölçülmesiyle değerlendirilir (Endale ve ark. 2023). Bu belirteçlerdeki artışlar, artmış oksidatif stresi ve membran lipidlerindeki hasarı göstermektedir. Lipid peroksidasyonu üç ana aşamada ilerler: başlatma, yayılma ve sonlanma (Ayala ve ark. 2014).

2.3.6.2.1. Başlatma

Bu süreç, hidroksil ($\bullet\text{OH}$) veya peroksinitrit (ONOO^-) radikallerinin hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) zincirlerine saldırmasıyla başlar. Bu radikaller, özellikle araşidonik asidi hedef alarak bir hidrojen atomunun kopmasına ve karbon merkezli bir radikal ($\text{L}\bullet$) oluşmasına sebep olmaktadır.

2.3.6.2.2. Yayılma

Başlangıç aşamasının ardından karbon merkezli radikal ($\text{L}\bullet$), moleküler oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikali ($\text{LOO}\bullet$) oluşturur. Bu yüksek reaktiviteye sahip bileşik, yanındaki PUFA zincirleriyle etkileşime girerek lipid hidroperoksit (LOOH) üretir. LOOH 'nin birikmesi, hücre zarının bütünlüğünün bozulması, hücresel geçirgenliğin değişmesi ve doku fonksiyonlarının bozulmasıyla sonuçlanmaktadır.

2.3.6.2.3. Sonlanma

Lipid peroksidasyonunun sonlanması özellikle E vitamini aracılığıyla gerçekleşir. Bu antioksidanlar, lipid peroksil radikallerini nötralize ederek oksidatif hasarın ilerlemesini engeller ve hücresel membran bütünlüğünü korumaktadır.

2.3.6.3. DNA Hasarı

ONOO^- ve $\bullet\text{OH}$ radikalleri, DNA üzerinde ciddi hasara yol açarak iplik kırılmaları, baz çifti mutasyonları, silinmeler, eklemeler ve genetik sekans

amplifikasyonları gibi etkiler oluşturur (Xia ve ark. 2006). Bu süreçte en önemli DNA modifikasyonlarından biri, guaninin 8-hidroksiguanine dönüşmesi olup, genetik stabilitenin bozulmasına ve hücre ölümü mekanizmalarının tetiklenmesidir (Yokuş ve Çakır 2002). DNA hasarı, enflamatuar yanıtı şiddetlendirerek hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Smith ve ark. 2013).

2.3.6.4. Önemli Enzimlerin Oksidasyonu ve Sitokin Aktivasyonu

Protein, lipid ve DNA hasarına ek olarak, ROT anti-proteazlar (örneğin α 1-antitripsin) gibi önemli enzimleri oksitleyerek, bunların fonksiyon kaybına neden olmaktadır (Mittal ve ark. 2014). Ayrıca ROT, monositler ve makrofajlardan salınan proenflamatuar sitokinlerin üretimini artırarak periodontal enflamasyonu artırmaktadır. Bu süreç, hücre içi tiyol bileşiklerinin tükenmesi ve NF- κ B aktivasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (Reuter ve ark. 2010).

2.3.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar, oksitlenebilir substratlara kıyasla düşük konsantrasyonlarda bulduklarında bile oksidatif süreçleri önemli ölçüde geciktiren veya inhibe eden bileşiklerdir (Napolitano ve ark. 2021). Antioksidan savunma sistemi, fizyolojik oksidatif durumu koruma ve ROT'un zararlı etkilerine karşı oral dokuları koruma açısından kritik bir rol oynamaktadır. Antioksidanların temel işlevi, ROT oluşumunu önlemek, oluşan ROT'u uzaklaştırmak ve ROT tarafından meydana getirilen hasarı onarmaktır (Sugimoto ve ark. 2023).

Antioksidanlar, işlevsel mekanizmalarına, etki bölgelerine, çözünürlüklerine, korudukları yapıya ve kökenlerine göre sınıflandırılmaktadır (Flieger ve ark. 2021) (Tablo 2.5.). Örneğin, askorbik asit hem önleyici hem de zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görmektedir. Bir antioksidanın etkinliği, bulunduğu konum, etkileşim içinde olduğu diğer antioksidanlar, oksijen gerilimi ve pH gibi çevresel koşullara bağlıdır. Lipitte çözünen antioksidanlar hücre zarlarında etki göstererek lipid peroksidasyonunu önlerken, suda çözünen antioksidanlar ESM'de etki göstermektedir. Zincir kırıcı antioksidanlar ise serbest radikal zincir reaksiyonlarının başlatılmasını ve yayılmasını inhibe ederek ESM'de önemli bir rol oynamaktadır (Aouache ve ark. 2018).

Antioksidan sistem, enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur. SOD, KAT ve GPx gibi antioksidan enzimler ROT'u detoksifiye etmede kritik öneme sahiptir (Ozawa 2020). SOD, $O_2\bullet-$ radikallerini H_2O_2 'ye dönüştürürken, KAT ve GPx; H_2O_2 'yi suya parçalayarak toksisitesini azaltmaktadır. A, C ve E vitaminleri ile GSH gibi enzimatik olmayan antioksidanlar da serbest radikalleri nötralize ederek redoks homeostazının korunmasına katkıda bulunmaktadır. Diyetle alınan antioksidanların, oksidatif hasara karşı koruyucu rol oynadığı ve oksidatif stresle ilişkili hastalıklara yatkın popülasyonlarda vücut savunmasını güçlendirdiği öne sürülmüştür (Wang ve ark. 2017a).

Tablo 2.5. Antioksidanların çeşitli kriterlere göre sınıflandırılması

Sınıflandırma Kriteri	Türler	Örnekler
Etki Mekanizması	Önleyici Antioksidanlar	Süperoksit dismutaz (1, 2 ve 3), glutatyon peroksidaz, katalaz, DNA onarım enzimleri
	Zincir Kıran Antioksidanlar	Askorbik asit (C vitamini), karotenoidler, ürik asit, α -tokoferol (E vitamini), albümin, polifenolik flavonoidler, vb.
Konum	Hücre İçi	Süperoksit dismutaz (1 ve 2), katalaz, glutatyon peroksidaz, DNA onarım enzimleri, indirgenmiş ubikinon
	Hücre Dışı	Süperoksit dismutaz 3, selenyum-glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, haptoglobulin, seruloplazmin, albümin, askorbat, laktoferrin, transferrin, karotenoidler, ürik asit
	Zarla İlişkili	α -Tokoferol
Çözünürlük	Suda Çözünen	Askorbik asit, haptoglobulin, albümin, seruloplazmin, ürik asit, transferrin, sistein, polifenolik flavonoidler, indirgenmiş glutatyon ve diğer tiyoller
	Yağda Çözünen	α -Tokoferol, bilirubin, kinonlar, karotenoidler
Korudukları Yapı	Lipit Koruyucu Antioksidanlar	α -Tokoferol, askorbat, karotenoidler, indirgenmiş ubikinon, glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon, bilirubin
	Protein Koruyucu Antioksidanlar	Geçiş metallerinin önleyici antioksidanlar tarafından sekestrasyonu
	DNA Koruyucu Antioksidanlar	Süperoksit dismutaz (1 ve 2), glutatyon peroksidaz, DNA onarım enzimleri, indirgenmiş glutatyon, sistein
Köken	Ekzojen Antioksidanlar (diyetle alınan)	Karotenoidler, askorbik asit, tokoferoller (α , β , γ , δ), polifenoller, folik asit, sistein
	Endojen Antioksidanlar (vücut tarafından sentezlenen)	Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, indirgenmiş glutatyon, ferritin, transferrin, seruloplazmin, glikozilazlar, peroksizomlar, prostaglandinler
	Sentetik	N-Asetilsistein, tetrasiklinler, penisilamin

2.3.8. Reaktif Oksijen Türleri ve Periodontitis

Periodontitis, kemik kaybına neden olan spesifik bakteriyel türlerle ilişkili enfeksiyöz bir hastalık olup, dişleri destekleyen dokuların enflamasyonu, alveolar kemik kaybı ve bağ dokusunun ilerleyici yıkımı ile karakterizedir. Hastalığın ilerleyişi, bireyin bağışıklık yanıtına bağlıdır. Oksidatif stresin periodontitis patogeneğinde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Di Blasio ve ark. 2010). Serbest radikaller ve ROT normal fizyolojik süreçlerde kritik bir rol oynar; düşük konsantrasyonlarda hücrel uyarıcı etkiye sahipken, yüksek konsantrasyonlarda doku hasarına yol açabilmektedir (Domej ve ark. 2014). Periodontal patojenler, konak hücreleri proenflamatuar sitokinler salgılamaya teşvik ederek nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü indükler. Nötrofiller, proteolitik enzimler ve oksidatif patlama yoluyla ROT üreterek bakteriyel yükü sınırlamaktadır. Bir organizma ile hastalık arasında nedensel ilişki kurmak için birtakım kriterler mevcuttur (Halliwell ve ark. 2000).

- ROT veya neden olduğu oksidatif hasar, doku yaralanmasının meydana geldiği bölgede bulunmalıdır.
- ROT oluşumu ve oksidatif hasarın zamanlaması, doku yaralanmasından önce veya en azından eşzamanlı olarak gerçekleşmelidir.
- ROT'un belirli bir süre boyunca dokuya doğrudan uygulanması, hastalık dokularında gözlenen hasara benzer bir durum üretmelidir.
- ROT oluşumunun azaltılması veya inhibe edilmesi, dokudaki hasarı antioksidan etkiyle orantılı olarak azaltmalıdır.

Periodontal dokulardaki ROT kaynaklı hasar mekanizmaları başlıca ESM yıkımı, kollajen yıkımı (doğrudan veya proteazların oksidasyonu sonucu), NF-κB aktivasyonu yoluyla aşırı proenflamatuar sitokin üretimi, $O_2\bullet-$ ve H_2O_2 yoluyla osteoklast aktivasyonu ve kemik yıkımı şeklindedir (Waddington ve ark. 2000; Matthews ve ark. 2007).

Periodontal bağ dokuda bulunan glikozaminoglikanlar (GAG), özellikle $\bullet OH$ radikalleri varlığında depolimerizasyon ve kalıntı modifikasyonuna maruz

kalabilmektedir. Kondroitin, •OH radikaline karşı daha duyarlıdır ve bu molekülün hem çekirdek proteinleri hem de GAG zincirleri parçalanabilmektedir (Waddington ve ark. 2000).

Gingival fibroblastlar, yüksek kalsiyum konsantrasyonlarına maruz kaldıklarında spontan olarak ROT üretmektedir. ROT, Tip I kollajenin doğrudan parçalanmasına veya oksidatif modifikasyonlarla proteolitik yıkıma duyarlılığını artırmasına neden olur. $O_2\bullet-$ anyonları ve •OH radikalleri, kollajenin prolin/hidroksiprolin bölgelerini keserek hidroksiprolin peptitleri oluşturur. ROT ile oksitlenmiş albümin, nötrofillerin periodontal dokulara göçünü artırarak enflamasyon sürecine katkıda bulunmaktadır (Waddington ve ark. 2000).

MMP'ler ve TIMP arasındaki dengenin bozulması, periodontal dokularda proteinlerin yıkımına yol açmaktadır. ROT, MMP'lerin inhibitör proteinlerine zarar vererek ESM'nin hem oksidatif hem de proteolitik olarak bozulmasına neden olmaktadır. Yine periodontal dokularda DNA hasarının varlığı rapor edilmiştir. PCR analizleri, mitokondriyal DNA'da silinmelerin periodontitis hastalarında görüldüğünü göstermektedir (Panjamurthy ve ark. 2005). Hücreler zarar gördüğünde, hücre içi oksidatif stres artarak ROT üretimini tetikleyerek daha fazla yıkıma yol açmaktadır.

İki temel redoks-duyarlı transkripsiyon faktörü, NF- κ B ve Aktivatör Protein-1 (AP-1) de periodontal hastalık patogenezinde kritik rol oynamaktadır. Bakteriyel ürünler, viral proteinler, radyasyon ve oksidatif stres gibi çeşitli faktörler tarafından aktive edilebilirler. NF- κ B, proenflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8) ve TNF- α 'nın üretimini düzenleyerek enflamasyon sürecini yönetir. ROT'un aşırı üretimi, bu transkripsiyon faktörlerinin aşırı aktivasyonuna neden olarak periodontal doku yıkımına yol açmaktadır (Borges Jr ve ark. 2007).

Periodontitis hastalarının periferik nötrofilleri, periodontal enfeksiyonla ilişkili opsonize bakteriler tarafından uyarıldığında da ROT üretimini artırmaktadır (Whyte ve ark. 1993). ROT'un periodontal dokulardaki lokal varlığı, ürik asit gibi moleküler spin tuzakları kullanılarak tespit edilebilir.

2.3.9. Periodontitiste Oksidatif Stresin Ölçülmesi

Oksidatif stres belirteçleri, biyolojik redoks dengesini, periodontal hastalık durumunu ve hastalık ilerleyişini değerlendirmek için önemli araçlar arasında yer almaktadır. Oksidatif stresin değerlendirilmesi üç temel yöntemle gerçekleştirilmektedir: ROT'un doğrudan ölçümü, antioksidan seviyelerinin belirlenmesi ve oksidatif stres kaynaklı periodontal doku yıkımına bağlı yan ürünlerin ölçülmesi.

ROT'un doğrudan ölçümü, umut vadeden ve değerli bir biyobelirteç olarak kabul edilmesine rağmen, bu türlerin yarı ömrünün son derece kısa olması, in vivo doğrudan ölçümünü oldukça karmaşık bir süreç haline getirmektedir. ROT in vitro koşullarda spin trap yöntemleri, spektrofotometrik analizler ve akış sitometrisi kullanılarak tespit edilebilmektedir (Katerji ve ark. 2019). Farklı oksidanların ölçülmesi pratik açıdan zor olduğundan, TOS belirlenmesi yeni bir değerlendirme yaklaşımı olarak önerilmektedir.

Oksidatif stresin antioksidan seviyeleri üzerinden değerlendirilmesi, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların ölçülmesi yoluyla gerçekleştirilmektedir. SOD, KAT ve GPx gibi enzimatik antioksidanlar ile C vitamini, E vitamini, indirgenmiş GSH ve ürik asit gibi enzimatik olmayan antioksidanlar oksidatif stresin biyokimyasal göstergeleri arasında yer almaktadır (Aziz ve ark. 2013). Ayrıca, biyolojik örneklerin total antioksidan seviyesinin (TAS) belirlenmesi, oksidatif stresin genel değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Murphy 2009; Celecová ve Celec 2013). Periodontal çalışmalarda, oksidatif stres ve antioksidan biyobelirteçlerinin kullanılması, periodontal hastalıkların oksidatif mekanizmasının tanısı ve tedavi sürecinde oldukça faydalıdır.

2.3.10. Total Oksidan Seviye (TOS)

TOS, serbest radikallerin neden olduğu doku hasarının belirlenmesini sağlayan ve oksidatif stresin genel yükünü ölçen önemli bir biyobelirteçtir. ROT ve diğer oksidanların artışı, hücrel makromoleküller olan DNA, lipid, protein ve karbonhidratları etkileyerek oksidatif stres oluşumuna neden olur. Periodontal hastalıklarda, TOS seviyelerinin yüksek olması, enflamasyonun artışı ve doku hasarı

ile ilişkilidir. Periodontitisli bireylerde TOS seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Toczewska ve ark. 2020).

TOS'un klinik önemi, farklı oksidan türlerinin tek tek ölçülmesinin zor olması, zaman alması, pahalı ve karmaşık olması nedeniyle artmaktadır. Bu nedenle, pratikliği ve geniş kapsamlı değerlendirme yapabilme kapasitesi nedeniyle periodontal hastalıkların patogenezi ve ilerleyişinin belirlenmesinde TOS ölçümü sıklıkla tercih edilmektedir (Erel 2004). Ayrıca, periodontal tedavinin oksidatif stres üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar, mekanik periodontal tedavi sonrası TOS seviyelerinin azaldığını ve bunun konakçı kaynaklı oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Wang ve ark. 2017b).

2.3.11. Total Antioksidan Seviye (TAS)

TAS, organizmanın oksidatif stresle başa çıkma kapasitesini gösteren kritik bir parametredir. Antioksidan sistem, ROS'un zararlı etkilerini dengelemek için çalışır ve TAS ölçümü, bireysel antioksidan bileşenlerin tek tek analiz edilmesine gerek kalmadan, genel antioksidan kapasite hakkında bilgi sağlar. Periodontitisli hastalarda TAS seviyelerinin genellikle düşük olduğu rapor edilmiştir, bu da konakçı savunma mekanizmalarının yetersizliğini ve oksidatif stresin artışı göstermektedir. Periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'ta TAS seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Akalin ve ark. 2007).

Periodontal hastalıklarla ilgili çalışmalar, TAS seviyelerinin cinsiyet, sigara içme, gebelik ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini göstermektedir. Diabetes mellituslu bireylerde düşük TAS seviyelerinin periodontal hastalık ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Vincent ve ark. 2018). Periodontitis evre III hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla tükürükte daha düşük TAS seviyeleri gözlemlenmiş ve bunun periodontal hastalığın patofizyolojisinde önemli bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (Senouci ve ark. 2021).

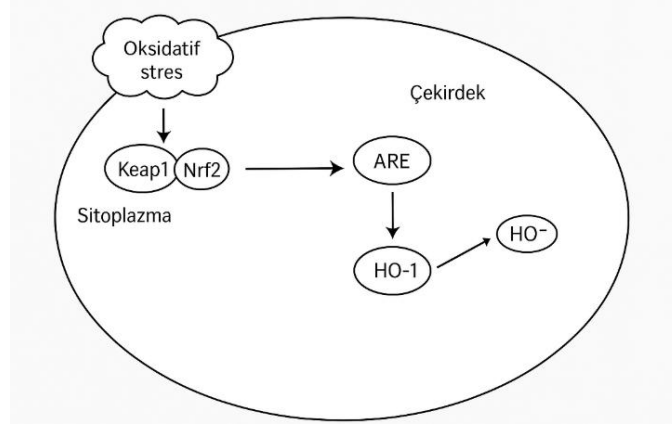
TOS ve TAS seviyelerinin birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) ise, periodontal hastalıkların ilerleyişini ölçmede değerli bir parametre olarak kabul edilmektedir. OSİ'nin yükselmesi, periodontal dokuların oksidatif hasara karşı duyarlılığının arttığını ve enflamasyonun şiddetlendiğini

göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, OSİ değerlerinin periodontitisli bireylerde anlamlı derecede yüksek olduğu ve periodontal durumun klinik göstergeleriyle doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (Baltacıoğlu ve ark. 2014).

2.3.12. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2)

Nrf2, hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını düzenleyen temel bir transkripsiyon faktörüdür ve Nfe2l2 geni tarafından kodlanmaktadır. Keap1 proteini aracılığıyla negatif düzenlenen NRF2, fizyolojik koşullarda sitoplazmada tutulurken, oksidatif stres veya serbest radikallerin varlığında Keap1'den ayrılarak çekirdeğe transloke olur. Çekirdekte, küçük Maf proteinleriyle heterodimer oluşturarak antioksidan yanıt elementi (ARE) dizilerine bağlanır ve oksidatif stresle mücadelede kritik rol oynayan antioksidan ve detoksifikasyon genlerini aktive eder. Bu süreçte glutatyon sistein ligaz (GCL), NAD(P)H-kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1), heme oksijenaz-1 (HO-1) ve tioredoksin redüktaz 1 (Txnrd1) gibi genlerin ekspresyonu artırılır, böylece hücreler oksidatif hasara karşı korunmaktadır (Gasiorek ve Blank 2015) (Şekil 2.1.).

Periodontitis gibi enflamatuar hastalıkların patogenezinde oksidatif stres önemli bir faktördür ve NRF2'nin bu süreçte kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmalar, periodontitisli hastalarda ve deneysel apikal periodontitis modellerinde NRF2'nin yüksek oranda eksprese edildiğini ve bu durumun kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Song ve ark. 2024). NRF2 aktivasyonu, oksidatif strese karşı koruma sağlamakla kalmaz, aynı zamanda enflamatuar sitokinlerin regülasyonu yoluyla bağışıklık tepkisini de düzenlemektedir. Örneğin, HO-1 gibi NRF2 hedef genlerinin ekspresyonu, oksidatif stresin azaltılmasına ve enflamatuar süreçlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır (Kataoka ve ark. 2016). Fare modellerinde yapılan çalışmalar, NRF2 fonksiyonunun kaybının periodontal bozulmayı hızlandırdığını göstermektedir (Ikeda ve ark. 2022). Ayrıca, dişeti oluşu sıvısındaki oksidatif hasar belirteçlerinin yüksek seviyelerde olması, NRF2 aktivitesinin azaldığı durumlarda periodontitisin daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir (Su ve ark. 2024).



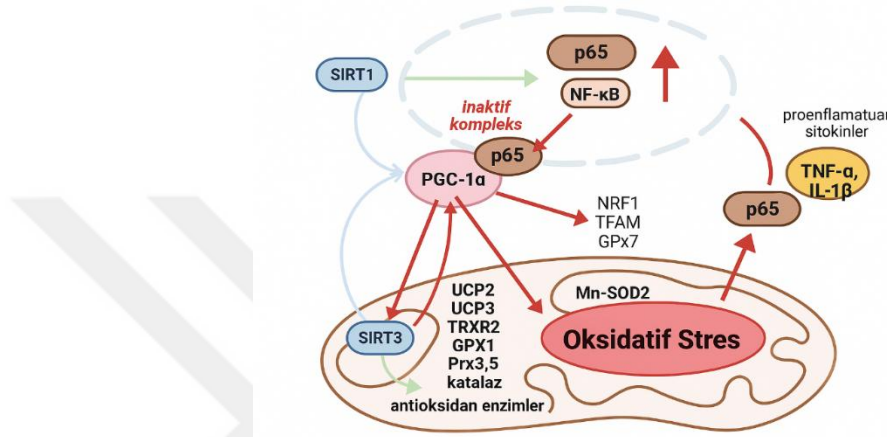
Şekil 2.1. NRF2 Mekanizması. Oksidatif stres altında Keap1-NRF2 kompleksi ayrılır. NRF2 çekirdeğe geçerek ARE (Antioksidan Yanıt Elemanı) bölgelerine bağlanır. Bu bağlanma sonucu HO-1 (Heme Oksijenaz-1) gibi antioksidan savunma enzimlerinin ekspresyonu artar (Ma ve ark. 2022).

2.3.13. Peroksizom Proliferatör Aktifleştirici Reseptör γ Koaktivatör-1 α (PGC-1 α)

PGC-1 α , mitokondriyal biyogenez, oksidatif metabolizma, enerji homeostazı ve iltihap yanıtlarının düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir transkripsiyonel koaktivatördür. Başlangıçta PPAR- γ 'nın bir koaktivatörü olarak tanımlanan PGC-1 α , PPAR- α , PPAR- δ , östrojen reseptörleri ve nükleer solunum faktörleri gibi birçok transkripsiyon faktörünün aktivitesini düzenleyerek hücrel enerji metabolizmasını etkiler (Puigserver ve Spiegelman 2003). Kahverengi yağ dokusu, iskelet kası ve kalp gibi yüksek enerji gereksinimi olan dokularda yoğun şekilde eksprese edilen PGC-1 α , mitokondriyal fonksiyonların desteklenmesi, oksidatif fosforilasyonun artırılması ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi gibi önemli işlevlere sahiptir (Finck & Kelly, 2006). Hipoksi ve metabolik stres durumlarında PGC-1 α ekspresyonunun artışı, hücrelerin oksidatif hasara karşı korunmasını sağlayan adaptif mekanizmalar geliştirmelerine yardımcı olmaktadır (Cunningham ve ark. 2007) (Şekil 2.2.).

Çalışmalar, PGC-1 α 'nın periodontitiste proenflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β) etkilerini azaltarak periodontal dokular üzerinde koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir (Fu ve ark. 2022). Hipoksik koşullarda, PGC-1 α mitokondriyal biyogenezi teşvik ederek enerji homeostazını korur ve enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynayan hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) ve NF- κ B gibi sinyal yollarını modüle eder (Gölz ve ark. 2015). Periodontal bağ dokularında düşük PGC-1 α ekspresyonu, hücrelerin oksidatif strese karşı savunmasını zayıflatarak

periodontal enflamasyonu ve doku kaybını hızlandırmaktadır (Wang ve ark. 2022a). Ayrıca, PGC-1 α 'nın *P. gingivalis* gibi periodontal patojenlerin tetiklediği enflamatuar kaskadın düzenlenmesinde etkili olduğu ve periodontal ligament hücrelerini oksidatif stres kaynaklı hasardan koruyabileceği belirtilmiştir (Gözl ve ark. 2015). Bu bulgular, PGC-1 α 'nın periodontitis yönetiminde terapötik bir hedef olarak potansiyel taşıdığını göstermekte ve periodontal enflamasyon ile mitokondriyal fonksiyon arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.



Şekil 2.2. PGC-1 α 'nın Etkileri. Mitokondriyal ROT savunması, enflamatuar koşullar altında PGC-1 α düzeylerinin baskılanması ile bozulur. NF- κ B, özellikle p65 alt birimi aracılığıyla hem doğrudan PGC-1 α ekspresyonunu azaltır hem de SIRT1 ile kompleks oluşturarak PGC-1 α 'nın aktivitesini inhibe eder. Böylece, PGC-1 α 'nın başlattığı antioksidan yanıt baskılanır. PGC-1 α 'nın azalması, nükleer antioksidan hedef genlerin (ör. NRF1, TFAM, GPx7) ve mitokondriyal antioksidan enzimlerin (UCP2, UCP3, TRXR2, GPX1, Prx3/5, TRX2, katalaz) ekspresyonunun azalmasına neden olur. Bu durum, hücresel düzeyde oksidatif stresin artmasına yol açar. Artan oksidatif stres, NF- κ B aktivitesini daha da tetikleyerek TNF- α ve IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. Sonuç olarak, PGC-1 α baskılanması, oksidatif stres ve enflamasyon arasında bir kısır döngü oluşturarak enflamatuar yanıtı şiddetlendirmektedir (Abu Shelbayeh ve ark. 2023).

2.4. Maydanoz (*Petroselinum Crispum*)

Maydanoz (*Petroselinum crispum*), Umbelliflorae takımının Apiaceae ailesine ait aromatik bir bitkidir (Tablo 2.6.) ve yaklaşık 2000 yıldır çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. İlk olarak Antik Yunanlılar tarafından dini ritüellerde kullanılmış, daha sonra Hipokrat tarafından tıbbi amaçlarla tanıtılmıştır. Maydanoz gastroprotektif, hepatoprotektif, antikanser, antibakteriyel ve antifungal gibi birçok farmakolojik etkiye sahiptir. Bunu dışında çeşitli maydanoz preparatlarının antimikrobiyal, hipouremik, antioksidan ve östrojenik etkileri de araştırılmıştır (Farzaei ve ark. 2013).

Tablo 2.6. *Petroselinum crispum* bitkisinin taksonomisi

Alem	Planate
Alt alem	Magnoliophyta
Şube	Spermatophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Takım	Umbelliflorae
Aile	Apiaceae
Cins	Petroselinum J. Hill
Tür	Petroselinum crispum

Maydanoz yaprağı flavonoidler açısından zengindir. İçeriğindeki başlıca flavonoid bileşikleri arasında luteolin 7-apiosylglucoside, apigenin 7-glucoside, isorhamnetin 3,7-diglucoside ve 6"-acetylapiin, quercetin ve kaempferol gibi aglikonlar yer almaktadır (Farzaei ve ark. 2013). Maydanozun sulu ekstraktında naringin, hesperidin, rutin ve luteolin ile apigenin glikozitleri tespit edilmiştir (Hozayen ve ark. 2016b). Ayrıca, maydanoz yaprağında %0,2 oranında furanokumarinler (oxypeucedanin, bergaptene, psoralen vb.) ve C vitamini (%0,12-0,4) bulunur. Bunların dışında yapısında, tokoferol, steroller, A, B ve K vitaminleri, potasyum ve magnezyum gibi çeşitli antioksidanlar bulunmaktadır (Farzaei ve ark. 2013).

Fenolik bileşikler ve flavonoidler, serbest radikallere karşı H[•] donörleri olarak etki göstererek hücre hasarını önleyebilir. Bu sayede nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve yaşlanma süreci üzerinde olumlu etkiler gösterebilir (de Menezes Epifanio ve ark. 2020). Bir çalışmada en yüksek flavonoid içeriği maydanoz yaprağı ekstresinde bulunmuş olup çeşitli bitki ekstrelerinin güçlü antioksidan aktivite gösterebileceği söylenmiştir (Punoševac ve ark. 2021). Apigenin içeren ekstraktlar, serbest radikalleri nötralize etme, Fe²⁺ iyonlarını bağlama ve lipid peroksidasyonunu inhibe etme kapasitesine sahiptir (Zhang ve ark. 2006). Ek olarak, maydanozun uçucu yağı da antioksidan özellikler göstermektedir ancak ekstraktlara kıyasla daha düşük bir aktiviteye sahiptir (Marín ve ark. 2016).

Flavonoidler bakımından zengin olan maydanoz özütlerinin antienflamatuar etkileri, NO serbest radikallerinin giderilmesi, proteinlerin denatürasyonunun önlenmesi ve membran stabilizasyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır (Al-Seenı ve ark.

2018). Özellikle flavonoidlerin protein yapısını stabilize ederek antienflamatuar etkiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Maydanoz yaprağı ve sapının diklorometan özütü, Michigan Kanser Vakfı-7 hücrelerinde hızlı kanser hücresi büyümesini, göçünü engeller ayrıca DNA'yı H₂O₂'den korumaktadır. Maydanozun günlük tüketimi ayrıca antioksidanı artırır, bu da serbest radikallerin, karsinogenezin, kanser hücrelerinin azaltılmasına ve vücuttaki oksidatif stresin kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır (Tang ve ark. 2015). Maydanozun içeriğindeki flavonoidlerin NRF2'yi aktive ettiği ve SOD gibi antioksidan enzimlerin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Thiruvengadam ve ark. 2021). Bununla birlikte, luteolinin NRF2 aktivatörü olarak hareket edebileceği belirtilmiştir (Pouremamali ve ark. 2022). PGC1- α ise mitokondriyal biyogenez ve enerji homeostazında kritik bir rol oynarken, NRF2 sinyali ile etkileşimi sayesinde mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiği ve oksidatif hasarı azalttığı görülmüştür (Cunningham ve ark. 2016). Maydanozda bulunan flavonoidlerin, Aktive Edici Protein Kinaz yolunu da aktive ederek NRF2 ve PGC1- α sinyallemesini desteklediği ve böylece hücrel enerji metabolizmasını iyileştirdiği belirlenmiştir (Cai ve ark. 2024).

Maydanoz yapraklarının kurutulmuş formu *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua* ve *Erwinia carotovora*'nın büyümesini inhibe etmektedir. Bu etkinin, furanokumarin bileşikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Misic ve ark. 2020). Metanol ve sulu yaprak ekstraktlarının *Bacillus subtilis* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etkileri gösterilmiştir (Wong ve Kitts 2006). Uçucu yağlar, özellikle gram pozitif bakterilere karşı daha güçlü antibakteriyel etkilere sahiptir. Ayrıca uçucu yağların antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkin olduğu ve dermatolojik enfeksiyonlarda kullanıldığı belirtilmiştir (Jugreet ve Mahomoodally 2020). Maydanozun *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi periodontal hastalıklarda rol oynayanlar patojenler üzerine antibakteriyel etkisine dair ise literatürde yeterli bilgi yoktur (Tural ve ark. 2019; Shammari 2022).

Maydanoz yaprağı ekstresi ayrıca kan glikoz seviyelerini düşürme ve karaciğer ile kalp koruyucu etkiler gösterme potansiyeline sahiptir. Bu etkinin pankreas β -hücre rejenerasyonu ile değil, flavonoidlerin antioksidan özellikleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Ozsoy-Sacan ve ark. 2006). Maydanozun karaciğer ve böbrek enzimleri

olan Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), üre ve kreatinin serum seviyelerini azalttığı da rapor edilmiştir (Bolkent ve ark. 2004).

Normal dozlarda tüketilen maydanoz yaprağı ve kökü toksik değildir. Tedavi dozlarında maydanoz kökü ve yaprağının kullanımıyla ilgili önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte, Apiaceae ailesine alerjisi olan bireylerde duyarlılık ve fotodermatoz riski mevcuttur (Teuscher ve ark. 2006). Yüksek dozlarda uçucu yağ veya apiol içeren ürünlerin kullanımı, mide-bağırsak tahrişi, kasılmalar, böbrek ve karaciğer hasarı gibi ciddi yan etkilere yol açabilmektedir (Nouioura ve ark. 2023). Ayrıca, maydanozun düşük yaptırıcı etkisi nedeniyle hamile kadınlarda kullanımı önerilmemektedir (Azhagu Raj ve ark. 2017). Bir çalışmada oral doz 1000 mg/kg'a veya daha fazlasına çıkarıldığında hepatotoksik ve nefrotoksik etki görülmüş ancak daha düşük dozlar verildiğinde herhangi bir kötü etki görülmemiştir, bu nedenle aşırı dozdan kaçınılmalıdır (Allam ve ark. 2013).

2.5. Periodontitis ve Deneysel Hayvanı Modelleri

Periodontal tedavi, periodontal dokuların rejenerasyonunu sağlamak amacıyla cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımları, biyomateryaller, büyüme faktörleri ve kemik greftleri gibi yöntemleri içerir. Mezenkimal kök hücreler gibi yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, periodontoloji alanındaki önemli araştırma konularındandır. Ancak histolojik incelemeler yapılamadığı ve yeni tedavi yaklaşımlarının yan etkileri bilinmediği için insanlarda doğrudan araştırmalar yapmak zordur. Bu nedenle in vitro ve in vivo deneyler yapılmaktadır (Madden ve Caton 1994).

İn vivo modeller, periodontolojide in vitro yöntemlere kıyasla daha kapsamlı biyolojik süreçleri değerlendirme imkânı sunarak bağışıklık hücreleri, periodontal bağ doku hücreleri (PDLC'ler) ve kemik hücreleri arasındaki kompleks etkileşimleri analiz etmeye olanak tanır. İn vitro çalışmalar hücresel mekanizmaları açıklasa da, sistemik enflamatuar süreçleri tam olarak yansıtamaz ve tedavi yöntemlerinin etkinliği ile biyoyumluluğu yalnızca in vivo ortamda güvenilir şekilde değerlendirilebilir (Miyata ve ark. 2024). Ayrıca in vivo modeller, periodontitisle ilişkili kemik kaybı, bağışıklık yanıtı ve doku yeniden şekillenmesi gibi biyolojik süreçleri daha bütüncül bir şekilde inceleme fırsatı sunar (Li ve ark. 2022b; Kim ve ark. 2023). Benzer şekilde, TNF- α gibi enflamatuar belirteçler ve periodontal doku dinamikleri in vivo ve in vitro modeller

arasında farklılık gösterebilir ve oksidatif stres ile sistemik etkileşimlerin enflamatuar süreçleri nasıl etkilediği in vivo ortamda daha doğru analiz edilebilmektedir (Zhang ve ark. 2023).

Periodontal hastalığın incelenmesi için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller hastalığın mekanizmasını anlamak, farklı tedavi yöntemlerini test etmek ve klinik uygulamalardan önce yeni terapötik yaklaşımları değerlendirmek için kullanılır. Özellikle köpek ve domuz gibi hayvanlar, insanlara daha benzer periodontal yapıları nedeniyle tercih edilmektedir. Köpek modellerinde, alveolar kemik kaybının değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar vermektedir (Navia 1977). Domuz modelleri ise insan çene kemiği yapısına oldukça benzemektedir ve cerrahi girişimler açısından faydalıdır (Matys ve ark. 2017). Ancak, büyük hayvan modelleri daha maliyetli olup, bakımları zor olduğu için her araştırmada kullanılamamaktadır.

Kemirgenler, özellikle ratlar, periodontal fizyolojiyi ve hastalığın patogeneziyi incelemek için sıklıkla tercih edilmektedir. Ratların dentisyon özellikleri insanlardan farklılık gösterse de, dişeti yapıları ve periodontal dokulara bakteriyel yanıtları benzer olduğu için deneysel çalışmalar için uygun modellerdir (Yu ve ark. 2017). Ratlarda periodontitis oluşturmak için ligatür bağlama, diyet değişiklikleri, mekanik travma ve bakteri inokülasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Ligatürle indüklenen periodontitis modeli ilk olarak 1966 yılında tanımlanmıştır ve halen periodontal araştırmalarda en yaygın kullanılan modeldir (Rovin ve ark. 1966). Hayvan dişini çevreleyen ipek bir ligatürün yerleştirilmesi, bakteriyel kolonizasyon ve birikime yol açarak epitelin apikale göçü, periodontal ligament kaybı, enflamatuar hücre akışı ve diş çevresinde kemik kaybı gibi insanlara benzer semptomlara neden olur (de Molon ve ark. 2013). Ratlarda hastalığın ilerleyişi iki faza ayrılabilir: Enflamasyon ve hızlı kemik rezorpsiyonu ile karakterize akut (0-14 gün) faz ve kemik kaybında belirgin bir ilerlemenin olmadığı kronik (14-21 gün) faz. Ayrıca IL-6, IL-1 β , TNF- α , RANKL ve OPG gen ekspresyonları erken dönemlerde periodontitisin ilerlemesi sırasında yüksek oranda artmaktadır (De Molon ve ark. 2018). Farelerde ligatür modelinin uygunluğunun, segmentin mekanik hasarının periodontal yıkımı şiddetlendirebileceği gerekçesiyle sorgulandığını belirtmek gerekir. Ancak, ratlar gibi daha büyük hayvanlar kullanıldığında ve ligatürü yerleştirmek için uygun bir metodoloji uygulandığında bu etki hafiflemektedir. Bu

tekniklerin avantajları arasında hastalığın hızla oluşturulabilmesi, kontrol edilebilir enflamatuar süreçlerin incelenebilmesi ve tedavi yöntemlerinin karşılaştırılabilir olması yer almaktadır (Chandna ve ark. 2011). Bununla birlikte, ligatürle indüklenen periodontitis modeli bazı dezavantajlara sahiptir. Örneğin, bu modelde kemik kaybı genellikle hızlı gelişir ve insanlardaki gibi uzun süreli, kronik bir süreç oluşmaz. Bunun yanı sıra, dişeti enflamasyonunun histolojik analizi yapılırken, bazı rat türlerinin periodontitise daha dirençli olduğu gözlemlenmiştir (Guessous ve ark. 1994).

P. Gingivalis'in oral mukozaya inokülasyonu ile periodontitisin gelişimi sağlanabilmektedir (Marchesan ve ark. 2018). Benzer şekilde, diyetin değiştirilmesiyle, özellikle yüksek sakkaroz içeren beslenme modelleriyle, doğal plak birikimi ve enflamasyon tetiklenerek periodontitisin ilerleyişi incelenmektedir. Diğer bir yöntemde periodontal dokulara doğrudan mekanik hasar verilerek enflamasyonun tetiklenmesi sağlanmaktadır (Craig ve ark. 2006). Ancak bu yöntemler ligatür tekniğinin insanlara benzer bakteri plağı tutunması avantajına sahip değildir (Struillou ve ark. 2010).

2.6. Hipotez ve Amaç

Bu çalışmanın temel hipotezi, *Petroselinum crispum*'un uygulandığı rat gruplarında, deneysel olarak oluşturulan periodontitis grubuna kıyasla proenflamatuar parametrelerin azalacağı, antiinflamatuvar parametrelerin artacağı, oksidatif stres belirteçlerinin azalacağı, antioksidan kapasitenin yükseleceği ve alveolar kemik kaybının histolojik ve radyografik olarak daha az olacağı yönündedir. Hem hastalık süreci boyunca koruyucu hem de hastalık sonrası tedavi edici olarak uygulanan maydanoz ekstresi (ME)'nin bu parametrelerde olumlu etkiler göstereceği ve periodontitis grubuna göre daha sağlıklı doku yanıtları oluşturacağı öngörülmektedir.

Periodontitisin etiyopatogenezinde, bakteriyel virülans faktörleriyle tetiklenen enflamatuar süreçlerin yanı sıra, konak savunma sisteminin verdiği aşırı veya yetersiz yanıtın da doku yıkımını belirleyici rol oynadığı çift yönlü bir etkileşim söz konusudur. Günümüzde bu karmaşık patolojiyi hedef alabilecek hem enflamasyonu hem de oksidatif stresi modüle edebilecek doğal ajanlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Flavonoid içeriği yüksek olan *Petroselinum crispum* (maydanoz), bu özellikleriyle

dikkat çeken tıbbi bir bitki olmasına rağmen, periodontal hastalıklar üzerine etkilerine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde *Petroselinum crispum* (maydanoz) ekstresinin lokal ve sistemik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



3. MATERYAL VE METOT

Araştırmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 03.05.2024 tarihli ve 2024-043 sayılı karar ile etik kurallara uygun bulunarak onaylanmıştır (EK 1). Çalışmanın hayvan deneyi kısmı, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney İşleyişi

Deneyde, tamamı erkek olan, 8-10 haftalık ve 200-300 gram ağırlığında toplam 30 adet Wistar Albino rat kullanılmıştır. Ratlar, 12 saatlik ışık-karanlık döngüsüne tabi tutulmuş olup yiyecek ve suya serbest erişimleri sağlanmıştır. Deney ortamında, saatte 15 defa havalandırma yapılan, %55-60 nem oranına sahip ve ortalama 27°C sıcaklıkta sabitlenen odalar kullanılmıştır. Her kafeste 3-4 rat olacak şekilde barındırılmışlardır. Ratlar, normal şebeke suyu ve hazır standart pelet yem ile bazal seviyede beslenmiştir. Günlük yapılan kontrollerde ratların genel sağlık durumları, yem ve su tüketimleri ile kafes temizliği değerlendirilmiş; ayrıca haftalık olarak ağırlıkları takip edilmiştir (şekil 3.1.).



şekil 3.1. Deney hayvanlarının barınması ve bakımı

3.2. Deney Grupları

Çalışmaya alınan hayvanlar rastgele 4 farklı gruba dahil edilmiştir:

Grup 1 (Sağlıklı Grup (S grubu)) (n=6): Ratlarda hastalık oluşturulmamış ve ME verilmemiştir.

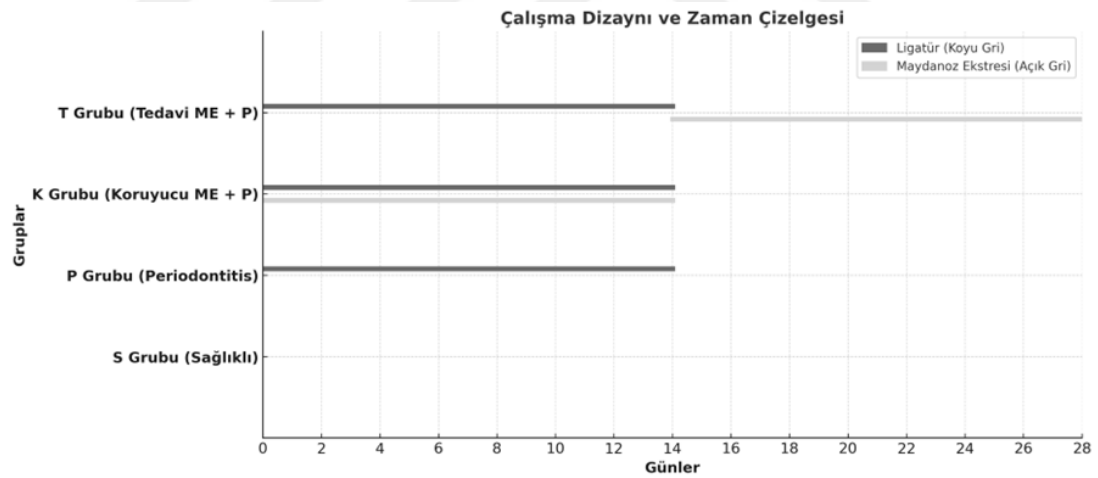
Grup 2 (Periodontitis Grubu (P grubu)) (n=8): Ratlara çalışmanın ilk günü periodontal ligatür uygulanıp, 14. günde ligatürler çıkarılmış ve ME verilmemiştir.

Grup 3 (Koruyucu amaçlı ME (200 mg/kg) ve periodontitis grubu (K grubu)) (n=8): Ratlara çalışmanın ilk günü periodontal ligatür uygulanmış ve 14. günde ligatürler çıkarılmıştır. Bu süreçte 200 mg/kg ME oral gavaj yoluyla günde 1 kez verilmiştir.

Grup 4 (Tedavi amaçlı ME (200 mg/kg) ve periodontitis grubu (T grubu)) (n=8): Ratlara çalışmanın ilk günü periodontal ligatür uygulanmış ve 14. günde ligatürler çıkarılmıştır. 15-28. günler arasında 200 mg/kg ME oral gavaj yoluyla günde 1 kez verilmiştir.

3.3. Çalışma Dizaynı ve Zaman Çizelgesi

Aşağıdaki grafikte deneysel çalışma gruplarının süreçlerini gösterilmiştir (Şekil 3.2.). Koyu gri çizgiler ligatür uygulamasını, açık gri çizgiler ise ME uygulamasını temsil etmektedir. Tüm grupların süreçleri gün bazında belirtilmiştir.



Şekil 3.2. Deney akış şeması

3.4. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

Deney kapsamında ratlarda deneysel periodontitis oluşturmak için genel anestezi sağlanmıştır. Bu amaçla, ketamin-HCL (75 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) kombinasyonu intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Anestezi sağlandıktan sonra, ratların periodontal sağlık durumu Hu-Friedy Williams (USA) periodontal sond ile değerlendirilerek tüm hayvanların başlangıçta periodontal olarak sağlıklı olduğu tespit

edilmiştir. Diş morfolojisi deneysel periodontitis oluşturulmasını engelleyecek düzeyde deforme olan veya diş kaybı bulunan hayvanlar çalışmada dışı bırakılmıştır.

Periodontitis modelinin oluşturulması için ratlar bir immobilizasyon aparatı kullanılarak sabit pozisyona alınmıştır. Sol üst 2. molar dişlerin servikal bölgelerine subgingival pozisyonda steril 4-0 ipek suture (Doğsan İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ile ligasyon uygulanmıştır. Tüm suturelar submarjinal pozisyona sıkıca yerleştirildi ve gevşemiş veya yer değiştirmiş olanlar kontrol edilerek değiştirilmiştir (Şekil 3.3.). Sutureların varlığı, plak retansiyonunu artırarak enflamatuvar değişikliklere ve periodontal doku yıkımına neden olmuştur (Kose ve ark. 2016). Suturelar 14 gün boyunca günlük olarak kontrol edilmiştir.



Şekil 3.3. Genel anestezi altında sol üst 2. molar dişe ligasyon uygulanması

3.5. ME'nin Hazırlanması ve Uygulanması

Maydanoz yaprakları, doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmadan üç gün boyunca gölgede kurutulduktan sonra öğütülerek ekstraksiyon için hazırlanmıştır. Ekstraksiyon işlemi, %30 etanol oranında etanol/su karışımı kullanılarak Soxhlet yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Soxhlet sisteminde sürekli geri akış prensibiyle çalışan bu yöntemde, çözücü defalarca yenilenerek bitki materyalinden maksimum biyoaktif bileşen kazanımı sağlanmıştır. Ekstraksiyon tamamlandıktan sonra çözücü içeren ham ekstrakt, süzme işlemine tabi tutulmuş ve ardından rotary evaporatörde 78°C'de düşük basınç altında çözücünden arındırılmıştır. Bu işlem sonucunda elde edilen yoğunlaştırılmış ekstrakt, vakumlu kurutucu kullanılarak tamamen kurutulmuş ve stabil toz formuna getirilmiştir. Bu yöntem sayesinde maydanoz yapraklarının içerdiği

flavinoit bileşenler ve antioksidanlar maksimum verimle korunarak standardize bir bitki ekstresi elde edilmiştir. Ekstrenin içindeki kimyasal bileşenlerin belirlenmesi için ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC) cihazı kullanılmıştır (Bastampoor ve ark. 2021; Slighoua ve ark. 2021; Wang ve ark. 2022b) (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. ME'nin UHPLC ile analizi

Bileşen	Retansiyon süresi (dakika)	Alan (mAU*dakika)	Yükseklik (mAU)
Vanilin	6.465	2.322	16.484
Epicatechin	6.74	1.243	17.414
Chlorogenic acid	6.74	1.2427	17.41
Ferulic acid	6.909	2.065	18.906
O-cumaric acid	6.99	0.927	17.449
Trans p-coumaric	6.99	0.927	17.45
Hesperedin	7.158	1.172	16.534
Rutin	7.472	2.272	15.662
Quercetin	7.587	2.039	17.253
Naringin	7.587	2.0387	17.25
Naringenin	7.694	2.096	14.949
Luteolin	7.842	1.376	13.08
Resveratrol	7.842	1.3764	13.08
Apigenin-7-glukoside	8.093	0.0755	1.13

Periodontal ligasyon sonrası tüm hayvanların ağırlıkları ölçülerek, her kafes için ortalama doz miktarı hesaplanmıştır. Belirlenen doz miktarına göre ME, hassas tartı (KERN ABJ 220-4NM) kullanılarak tartılmıştır. Elde edilen ekstre, her bir hayvana uygulanacak şekilde 2 mL distile serum ile vorteks cihazı (Nüve NM 110) kullanılarak homojenize edilmiştir (Şekil 3.4.). Ardından, K ve T gruplarına belirlenen günlerde her gün aynı saatte oral gavaj yöntemiyle uygulanmıştır. S ve P gruplarına ise yalnızca 2 mL distile su verilerek gavaj uygulaması gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5.).



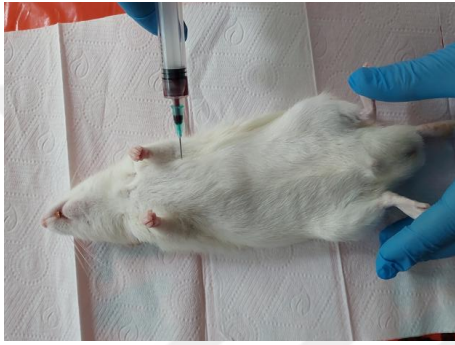
Şekil 3.4. Vorteks cihazıyla ekstrenin homojenize edilmesi



Şekil 3.5. Ekstrenin oral gavaj yoluyla uygulanması

3.6. Hayvanların Sakrifiye Edilmesi ve Doku Örneklerinin Alınması

Deneyin son gününde tüm ratlara Ketamin hidroklorür (500 mg/ 10 ml) (Ketax) ile genel anestezi uygulanmıştır. Anestezi sonrası kapalı kardiyak ponksiyon yöntemiyle kan örnekleri alınmış ve ardından sakrifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.6.). Kalpten alınan kan örnekleri, jelli ve pıhtı aktivatörlü sarı biyokimya tüplerine aktarılmış, oda sıcaklığında yaklaşık 30 dakika pıhtılaşmaları beklenmiştir. Ardından -20°C de 20 dakika boyunca 2000 G'de soğuk santrifüj yöntemiyle (NÜVE NF-800R) elde edilen süpernatant, ependorf tüplerine aktarılmış -80°C dolapta (Sanyo MDF U5386S) biyokimyasal analizler yapılana kadar saklanmıştır (Şekil 3.7.).



Şekil 3.6. Kardiyak ponksiyonla kan alınması



Şekil 3.7. Soğuk santrifüj uygulanması

Sakrifikasyon sonrasında sol maksillanın molar dişlerle çevresindeki dişeti ve alveolar kemik dokuları çıkarılmıştır (Şekil 3.8.). Alınan çene örnekleri ayrı ayrı 50 ml falkon tüplerine yerleştirilmiş ve %10'luk nötral formalin solüsyonu eklenerek muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.8. Sol üst maksillanın çevresindeki dokularla beraber çıkarılması

3.7. Biyokimyasal Analizler

Ratlara uygun şekilde Rat IL-1 β (BT LAB, Cat No: E0119Ra), Rat TNF- α (BT LAB, Cat No: E0764Ra), Rat NRF2 (BT LAB, Cat No: E1083Ra), Rat PGC-1 α (BT LAB, Cat No: E2088Ra) Rat TOS (Elabscience, Cat No: E-BC-K802-M), Rat TAS (Elabscience, Cat No: E-BC-K801-M), test kitleri ile Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA) analizi yapılmıştır.

3.7.1. IL-1 β , TNF- α , NRF2, PGC-1 α Kit Prosedürü

Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler, üretici firmanın protokolüne uygun şekilde hazırlanmış ve analizden önce oda sıcaklığına getirilerek dengelenmiştir. Testler, oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Gerekli sayıda mikrotitre plaka şeridi belirlenerek şeritler çerçeveye yerleştirilmiştir. Kullanılmayan şeritler 2–8°C’de muhafaza edilmiştir. Standart kuyucuklara, biyotinlenmiş antikor içeren 50 μ L standart çözelti ilave edilmiştir. Örnek kuyucuklarına ise 40 μ L örnek ve ardından 10 μ L test edilecek rat antikor eklenmiştir. Bunu takiben hem standart hem de örnek kuyucuklarına 50 μ L streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilerek iyice karıştırılmıştır (boş kontrol kuyucukları hariç tutulmuştur). Plaka, yapışkan kapaticı ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda kapaticı çıkarıldı ve plakalar yıkama tamponu ile beş kez yıkanmıştır. Her yıkamada kuyucuklara 300 μ L yıkama tamponu eklenmiş ve 30 saniye ile 1 dakika bekletilmiştir. Gerekli durumlarda otomatik yıkama cihazı kullanılarak aynı işlem tekrarlanmıştır. Yıkama sonrası plakalar emici kağıt üzerine ters çevrilerek kurutulmuştur. Her bir kuyucuğa sırasıyla 50 μ L Substrat Solüsyonu A ve 50 μ L Substrat Solüsyonu B eklenmiştir. Plaka tekrar kapatılıp karanlık ortamda 37°C’de 10 dakika inkübe edilmiştir. Ardından her bir kuyucuğa 50 μ L Durdurma Solüsyonu ilave edilmiş; böylece mavi renk sarıya dönmüştür. Durdurma solüsyonu eklendikten sonra, 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her bir kuyucuğun optik yoğunluğu belirlenmiştir.

3.7.2. TOS, TAS ve Oksidatif stres indeksi (OSİ) Kit Prosedürü

Çalışmamızda deneysel periodontitis oluşturulan rat serumlarında TAS ve TOS düzeyleri, kolorimetrik analiz yöntemi ile belirlenmiştir. Ölçümler, üretici

firmanın talimatlarına uygun olarak Elabsience (Houston, TX, ABD) firmasına ait kolorimetrik test kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

TOS tayini, numunedeki oksidan bileşiklerin asidik ortamda Fe^{2+} iyonlarını Fe^{3+} iyonlarına oksitleme kapasitesine dayanmaktadır. Oluşan Fe^{3+} iyonları, ksilenol turuncusu ile etkileşerek mavi-mor renkli bir kompleks oluşturmuştur. Bu kompleksin 590 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülerek TOS düzeyleri hesaplanmıştır. Sonuçlar, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/g yaş doku olarak ifade edilmiştir.

TAS tayini ise, 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikalinin uygun bir oksitleyici ajan tarafından yeşil renkli $ABTS^{\bullet+}$ formuna dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Numunede bulunan antioksidanların bu radikali indirgemesi ile meydana gelen renk azalması, 660 nm dalga boyunda ölçülerek değerlendirilmiştir. TAS değerleri, mmol Trolox eşdeğeri/g yaş doku olarak ifade edilmiş; Trolox referans standart olarak kullanılmıştır.

OSI değeri ise aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$OSI = \frac{TOS \text{ (mikromol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv / litre)}}{TAS \text{ (milimol Trolox Eqv / litre)}}$$
(Erel 2005)

3.8. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri

Serum örneklerinden ALT, AST, üre ve kreatinin düzeylerinin belirlenmesi, ilgili biyokimyasal parametrelerin sistemik toksisite ve organ fonksiyonları üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, Biyokimya Laboratuvarı'nda tam otomatik biyokimya analiz cihazı (Architect C8000, Abbott, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Her bir parametreye özgü, üretici firmanın önerilerine uygun şekilde hazırlanmış kolorimetrik test kitleriyle analizler gerçekleştirilmiştir.

Analizlerde spektrofotometrik yöntem esas alınarak, her parametrenin absorpsiyon spektrumu doğrultusunda optik yoğunluk değerleri ölçülmüştür. Bu yöntem, test edilen biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonlarının kantitatif olarak belirlenmesini sağlamıştır. Ölçümlerde iç kalite kontrol örnekleri kullanılarak cihaz kalibrasyonu düzenli olarak kontrol edildi ve analiz sonuçlarının güvenilirliği temin edilmiştir.

3.9. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT) Cihazı ile İncelemelerin Yapılması

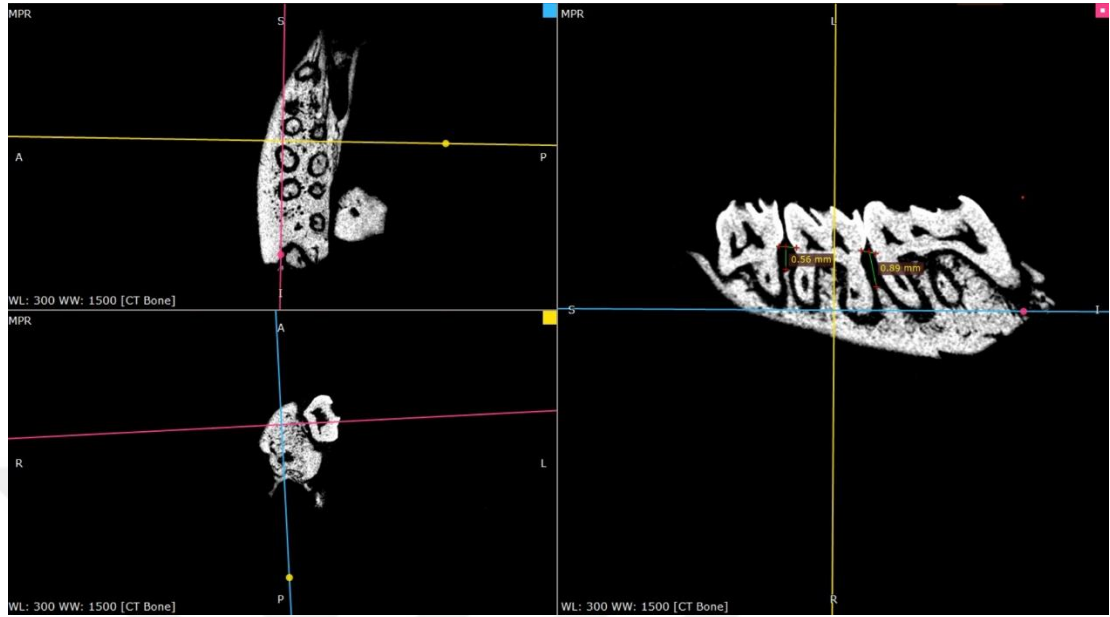
Mikro-BT, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntüleme yeteneği sayesinde mineralize dokuların yapısal bütünlüğünü invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. Cihaz, 5 µm'ye kadar uzanan çözünürlüklerde tarama yapabilme kapasitesiyle alveolar kemik hacmindeki küçük değişikliklerin dahi hassasiyetle tespit edilmesini sağlar. Bu özellikleri nedeniyle Mikro-BT, deneysel periodontitis modellerinde sıklıkla tercih edilen bir analiz yöntemidir (Li ve ark. 2020).

Çalışmada alveolar kemik kaybının kantitatif değerlendirilmesi amacıyla alınan maksilla blokları yaklaşık 1 cm x 1 cm boyutlarında standart hale getirilmiştir ve Mikro-BT cihazı (Skyscan 1272, Bruker, Belçika) ile taranmıştır. Tarama sonrasında elde edilen kesit görüntüleri, uluslararası kabul görmüş Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) formatında kaydedilmiştir. Görüntülerin üç boyutlu analizi, RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Polonya) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yazılımın 3D rekonstrüksiyon özelliği sayesinde kemik kaybı analizleri daha doğru hizalanmış düzlemler üzerinde yapılabilmektedir ve ölçüm hataları minimize edilmiştir.

Kemik kaybı ölçüm yöntemi olarak, anatomik referans noktaları esas alınmıştır. Dişlerin mine-sement seviyesi (MSS) esas alınarak bu düzlemde bir referans çizgisi oluşturulmuştur. Bu çizgiden apikale doğru alveolar kemiğin ilk temas ettiği nokta belirlenerek ikinci bir çizgi çizilmiştir. Bu iki referans noktası arasındaki mesafe, vertikal kemik kaybı miktarını göstermektedir. Ölçümler, 2. molar dişin mezial ve distal interproksimal bölgelerinde hem bukkal hem de palatinal yönlerden gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.9.). Elde edilen mezio-bukkal ve mezio-palatinal ölçümlerin ortalaması mezial bölge için; disto-bukkal ve disto-palatinal ölçümlerin ortalaması ise distal bölge için veri olarak kaydedilmiştir.

Bu yöntemin avantajlarından biri, yalnızca lineer ölçüm yapılmasına değil, aynı zamanda hacimsel analizlere de olanak tanınmasıdır. Mikro-BT analizleri ile kemik hacim yoğunluğu (BMD) ve trabeküler yapı gibi parametreler de değerlendirilebilmekte olup, bu çalışmada esas olarak lineer kemik kaybı üzerinde odaklanılmıştır. Ancak gelecekteki benzer çalışmalarda bu ek verilerin de

değerlendirilmesi, periodontal yıkımın daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.



Şekil 3.9. Mikro-BT yöntemiyle 2. molar dişin kemik kaybının incelenmesi

3.10. Histopatolojik İncelemelerin Yapılması

Sakrifikasyon sonrası alınan maksiller blok ve yumuşak dokulara %10'luk nötral formalin solüsyonu içinde 24-48 saat süreyle fiksasyon uygulanmıştır. Fiksasyonun ardından, örnekler dekalsifikasyon amacıyla %10'luk formik asit çözeltisine aktarılmıştır. Dekalsifikasyon süreci boyunca bistüri ucu ile dokuların yumuşama derecesi düzenli olarak kontrol edilmiş ve haftada bir asit çözeltisi yenilenerek 4-6 hafta sonunda dekalsifikasyon tamamlanmıştır.

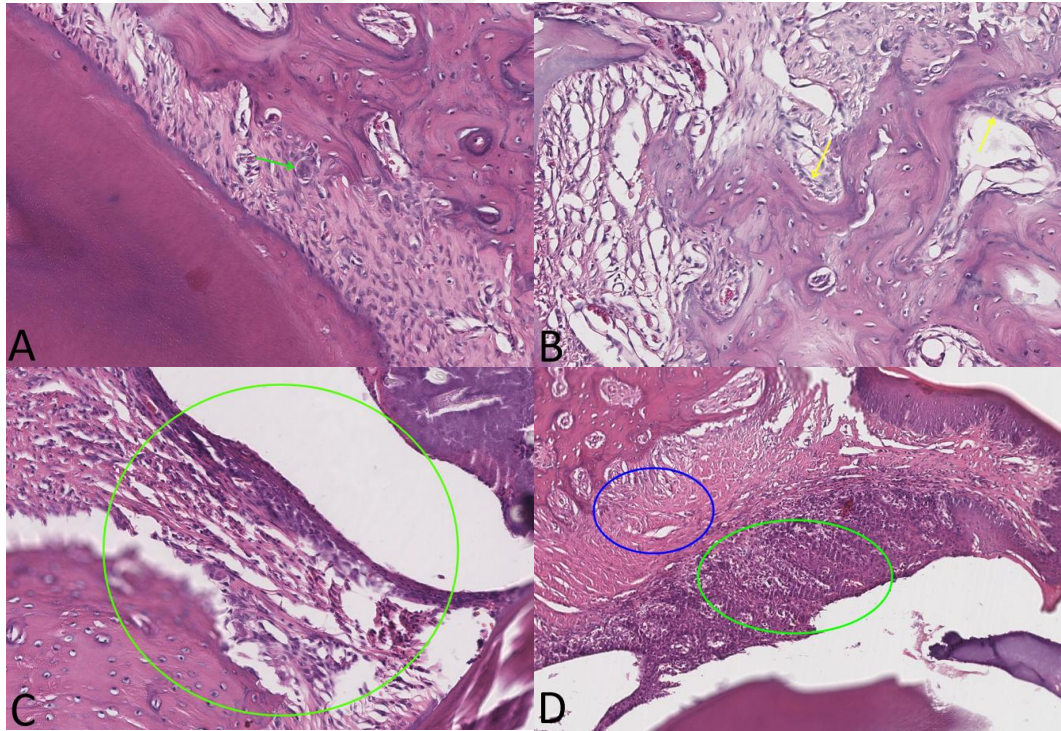
Dekalsifikasyonu tamamlanan örnekler, diş, dişeti ve alveolar kemik dokularını içerecek şekilde alınarak otomatik doku takip cihazında (Sakura Tissue-Tek, Japan) rutin takip işlemlerine alınmıştır. Takip sonrası, doku gömme cihazında parafin bloklara gömülen örneklerden mikrotom (Leica RM2245, Germany) ile lam üzerine 4-5 mikron (μm) kalınlığında kesitler hazırlanmış ve standart Hematoksilen/Eozin boyama yöntemiyle boyanmıştır.

Mikroskopik değerlendirme için kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX53, Tokyo, Japan) ve dijital kamera (Olympus SC50, Tokyo, Japan) kullanılarak incelenmiştir. Periodontal yumuşak dokular, alveolar kemik, osteoblast ve osteoklast

hücreleri değerlendirilmiştir. 2. azı dişi çevresindeki alveolar kemik yüzeyinde küboidal şekilli hücreler osteoblast, kıvrımlı kenarlı multinükleer hücreler ise osteoklast olarak kabul edilmiştir (Karatat ve ark. 2020). Hücre sayımları her örnek için 10 büyük büyütme alanında gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.10.).

Ayrıca enflamatuvar hücrelerin varlığı ve yoğunluğuna göre enflamatuvar hücre skorlaması aşağıdaki şekilde yapılmıştır (Zekonis ve ark. 2014):

- Skor 0: Enflamatuvar hücre yok
- Skor 1: Minimum düzeyde enflamatuvar hücre varlığı
- Skor 2: Orta düzeyde enflamatuvar hücre varlığı
- Skor 3: Yüksek düzeyde enflamatuvar hücre varlığı



Şekil 3.10. Hematoksilen & Eozin boyama ile histolojik inceleme. A. Osteoklast hücresi yeşil ok ile gösterilmiştir (x200 büyütme). B. Sarı oklarla gösterilen hücreler osteoblastları belirtmektedir (x200 büyütme). C. Yeşil daire içerisinde yoğun enflamasyon alanı gözlenmektedir (x200 büyütme). D. Mavi daire fibrozis alanını, yeşil daire ise enflamasyon bölgesini göstermektedir (x100 büyütme).

3.11. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada, daha önce yapılan benzer araştırmalar dikkate alınarak grup başına 6 rat kullanılması planlanmıştır (Botelho ve ark. 2007; Botelho ve ark. 2009; Bhawal

ve ark. 2015). Ancak, hastalık modeli uygulanan gruplarda olası rat kayıpları göz önünde bulundurularak, bu gruplarda grup başına 8 rat ile çalışılmış toplam 30 rat ile (S-6, P-8, K-8, T-8) çalışma tamamlanmıştır.

Çalışmadan elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma, minimum–maksimum ve sayı (n) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmıştır. ANOVA sonucunda anlamlı farklılık saptanan değişkenlerde grup çiftleri arasındaki farkın belirlenmesi amacıyla Tukey post-hoc testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 adet rat ile başlanmış olup deney sonuna kadar herhangi bir hayvan kaybı olmamıştır. Ratların beslenmesinde bozukluk, enfeksiyon ve gavajla uygulanan ekstreyi kusma gibi durumlar gözlenmemiştir.

4.1. Deney Gruplarının Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen ratların deney başlangıcındaki ve deney sonundaki vücut ağırlığı ölçümleri Tablo 4.1. de verilmiştir. Gruplar arasında deney başlangıcındaki ve deney sonundaki vücut ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.1. Grupların deney sürecindeki vücut ağırlığı ölçümleri

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	p
İlk Ağırlık (gram)	Ort±Ss	260.00±30.17	257.25±33.42	255.13±32.30	261.25±28.37	>0.05
	Min-Maks	215–298	213–299	202–299	221–295	
Son Ağırlık (gram)	Ort±Ss	330.50±35.44	332.38±42.39	332.13±41.70	332.75±34.21	>0.05
	Min-Maks	282–375	283–385	261–373	284–398	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

4.2. Biyokimyasal parametrelerin Değerlendirilmesi

4.2.1. Serum IL-1 β , TNF- α , NRF2 ve PGC-1 α Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki grupların serum enflamatuar-anti-enflamatuar değerlerinin sonuçları Tablo 4.2. de verilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların serum IL-1 β , TNF- α , NRF2 ve PGC-1 α değerlerinin sonuçları

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	p
IL-1 β (ng/ml)	Ort±Ss	0.62±0.08	0.81±0.06 ^a	0.71±0.05 ^b	0.68±0.07 ^b	<0.001*
	Min-Maks	0.50-0.74	0.73-0.89	0.61-0.78	0.60-0.79	
TNF- α (ng/ml)	Ort±Ss	0.62±0.05	0.85±0.09 ^a	0.73±0.08 ^b	0.70±0.08 ^b	<0.001*
	Min-Maks	0.53-0.68	0.72-1.01	0.63-0.84	0.60-0.81	
NRF2 (ng/ml)	Ort±Ss	0.90±0.07	0.70±0.06 ^a	0.82±0.05 ^b	0.87±0.06 ^b	<0.001*
	Min-Maks	0.81-0.98	0.61-0.78	0.77-0.93	0.76-0.93	
PGC-1 α (ng/ml)	Ort±Ss	0.85±0.07	0.67±0.05 ^a	0.79±0.05 ^b	0.82±0.05 ^b	<0.001*
	Min-Maks	0.78-0.94	0.61-0.75	0.71-0.87	0.72-0.89	

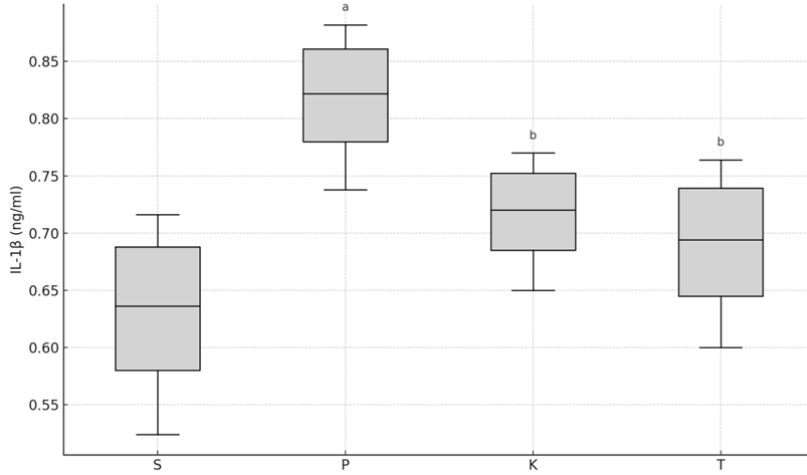
Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

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

^a $p < 0.05$ sağlıklı gruba kıyasla,

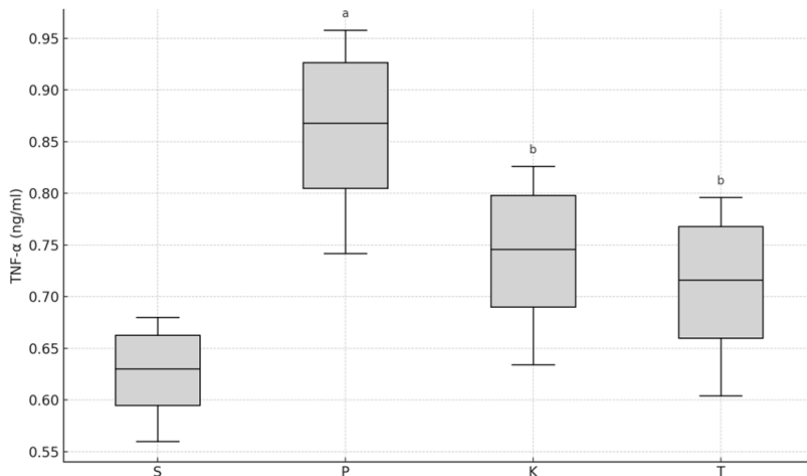
^b $p < 0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

IL-1 β düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p<0.001$). P grubunun ortalama IL-1 β düzeyleri S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$), K ve T grubunun ortalama düzeyleri ise P grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.017$, $p=0.002$). K ve T grubu ile S grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).



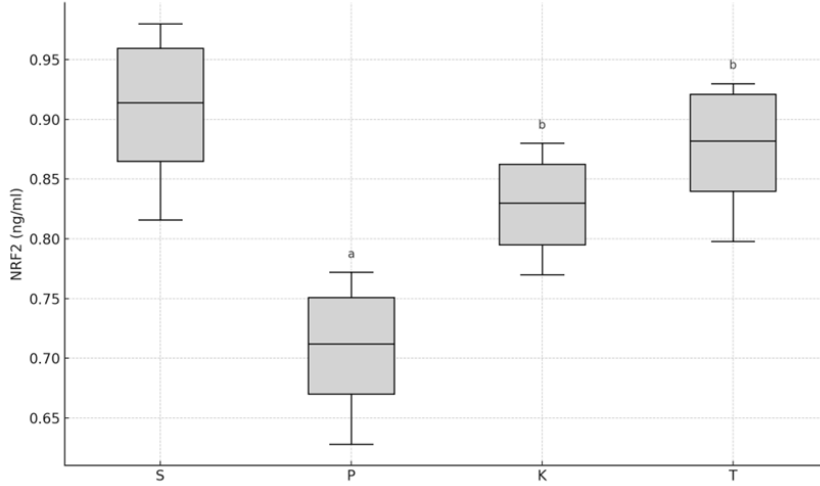
Grafik 4.1. Serum IL-1 β düzeyleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TNF- α düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). P grubundaki TNF- α düzeyi, S grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). K ve T gruplarındaki düzeyler ise P grubuna göre daha düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktür. ($p=0.023$, $p=0.002$).



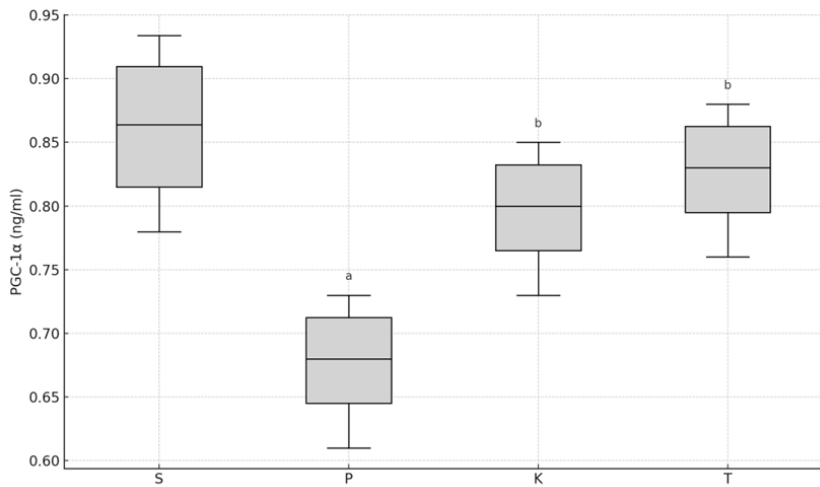
Grafik 4.2. Serum TNF- α düzeyleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

NRF2 düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). P grubunda bu parametre S grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). K ve T gruplarında ise NRF2 düzeyleri P grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.003$, $p<0.001$). K ve T grubuyla S grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).



Grafik 4.3. Serum NRF2 düzeyleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Benzer şekilde, PGC-1 α düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). P grubundaki PGC-1 α düzeyi, S grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken ($p<0.001$); K ve T gruplarında bu düzeyler P grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$).



Grafik 4.4. Serum PGC-1 α düzeyleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.2.2. Serum TOS, TAS ve OSİ Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarının serum oksidan-antioksidan parametrelere ilişkin değerler Tablo 4.3. de verilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin sonuçları

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	P
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	Ort±Ss	7.23±0.91	14.54±1.80 ^a	9.22±1.22 ^b	8.96±1.29 ^b	
	Min-Maks	5.99-8.41	12.67-17.79	8.19-11.45	7.22-11.08	<0.001*
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	Ort±Ss	1.02±0.06	0.91±0.06 ^a	1.01±0.06 ^b	1.06±0.07 ^b	
	Min-Maks	0.93-1.10	0.84-1.00	0.93-1.09	0.96-1.12	<0.001*
OSİ ($\mu\text{mol/L}$)	Ort±Ss	7.18±1.15	15.97±1.87 ^a	9.11±1.05 ^b	8.46±1.06 ^b	
	Min-Maks	5.93-9.04	14.01-19.56	7.71-10.61	7.45-10.24	<0.001*

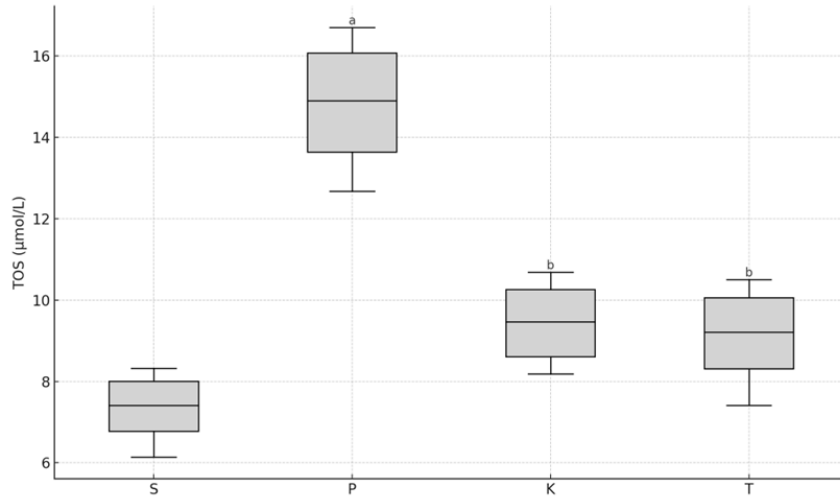
Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir,

^a p<0.05 sağlıklı gruba kıyasla,

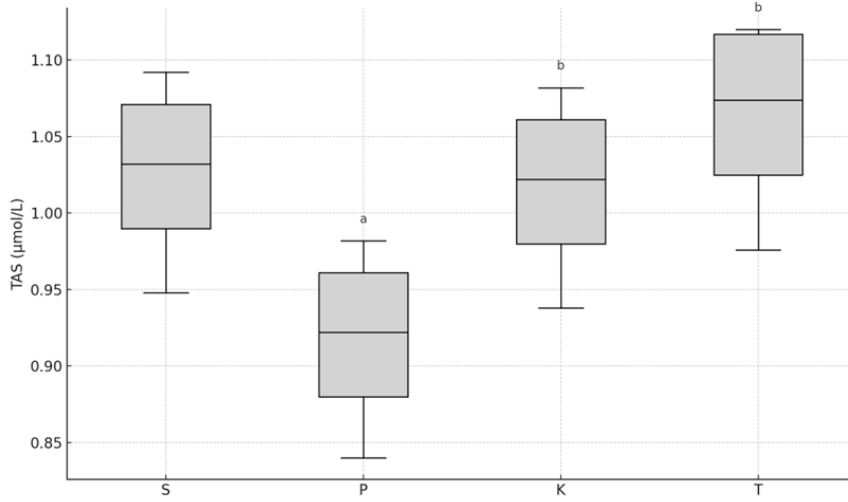
^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TOS düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). P grubunda TOS düzeyi, S grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (p<0.001). K ve T grubunda TOS düzeyi, P grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001, p<0.001).



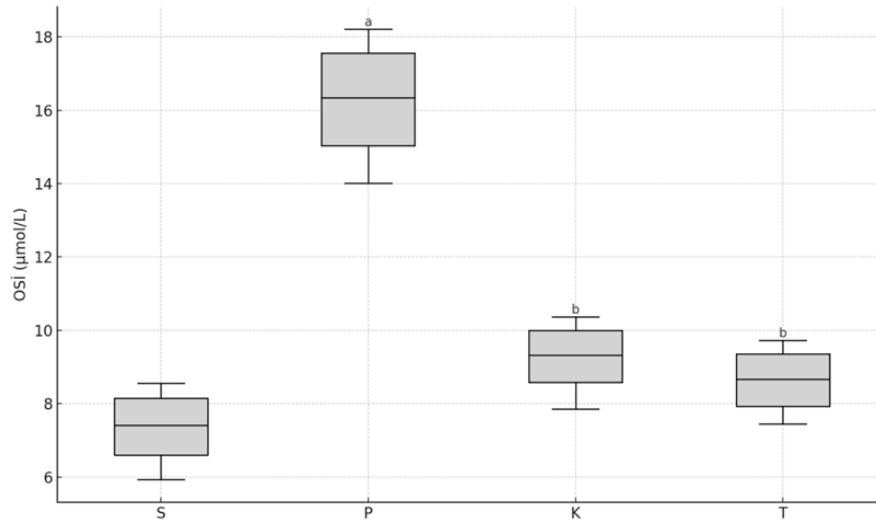
Grafik 4.5. Serum TOS düzeyleri; ^a p<0.05 sağlıklı gruba kıyasla, ^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

TAS seviyeleri açısından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılık mevcuttur (p<0.001). P grubunda TAS düzeyi, S grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktür (p<0.001). K ve T grubunda ise, TAS düzeyi P grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir (p=0.007, p=0.002).



Grafik 4.6. Serum TAS düzeyleri; ^a $p < 0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p < 0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar kıyaslandığında OSİ seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p < 0.001$). P grubunda OSİ değeri, S grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). K ve T grubunda, OSİ düzeyleri P grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük ölçülmüştür ($p = 0.013$, $p < 0.001$).



Grafik 4.7. OSİ düzeyleri; ^a $p < 0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p < 0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.3. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Grupların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları Tablo 4.4. de verilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	p
	Ort±Ss	57.67±6.19	71.25±5.44 ^a	63.00±7.39	64.88±7.06	
ALT (u/L)	Min-Maks	52-69	63-82	51-76	55-75	0.007*
	Ort±Ss	203.00±17.79	240.50±23.03 ^a	217.63±21.97	219.25±23.13	
AST (u/L)	Min-Maks	177-226	195-275	171-236	195-254	0.028*
	Ort±Ss	19.17±2.93	20.50±2.56	19.88±2.36	19.75±2.43	
Üre (mg/dL)	Min-Maks	15-22	17-25	16-23	17-25	0.810
	Ort±Ss	0.41±0.02	0.42±0.02	0.42±0.03	0.40±0.02	
Kreatinin (mg/dL)	Min-Maks	0.38-0.43	0.39-0.45	0.38-0.46	0.38-0.43	0.261

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir,

^a p<0.05 sağlıklı gruba kıyasla,

Çalışmamızda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına ait biyokimyasal parametreler incelendiğinde, ALT ve AST düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (sırasıyla p=0.007 ve p=0.028). Bu farklılık P grubunda, S grubuna kıyasla ALT ve AST düzeylerin anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmıştır (sırasıyla p=0.004 ve p=0.019). Üre ve kreatinin düzeyleri incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

4.4. Maksillanın Mikro-BT ile Analizi

Ratların Mikro-BT ile yapılan sol üst 2. molar dişin mezial ve distalindeki kemik kaybı miktarı ölçümleri Tablo 4.5. de verilmiştir. Micro-BT değerlendirmeleri sonucunda hem mezial de hem de distal de alveolar kemik kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 4.5. Grupların Mikro-BT ile yapılan sol üst 2. molar dişin mezial ve distalindeki kemik kaybı miktarı ölçümlerinin sonuçları

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	p
	Ort±Ss	0.41±0.08	0.79±0.12 ^a	0.64±0.1 ^{ab}	0.59±0.07 ^{ab}	
Mezial (mm)	Min-Maks	0.33-0.56	0.59-0.98	0.53-0.85	0.52-0.75	<0.001*
	Ort±Ss	0.33±0.07	0.82±0.11 ^a	0.59±0.1 ^{ab}	0.56±0.08 ^{ab}	
Distal (mm)	Min-Maks	0.26-0.44	0.64-0.99	0.48-0.71	0.45-0.69	<0.001*

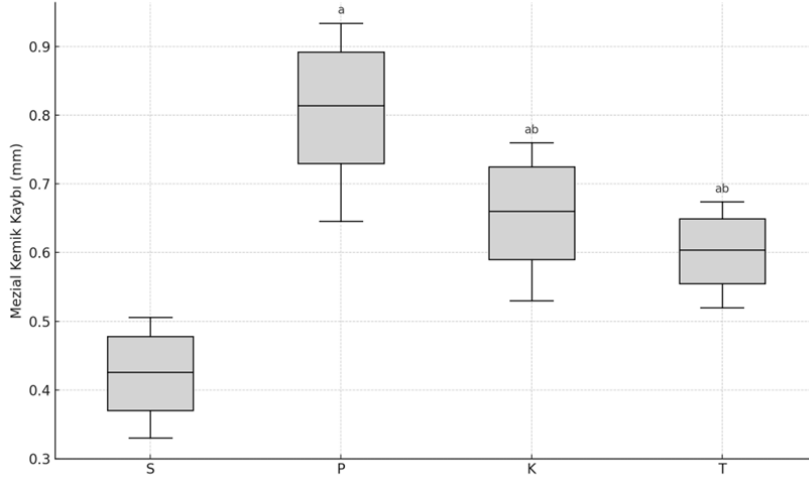
Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer, mm: milimetre

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir,

^a p<0.05 sağlıklı gruba kıyasla,

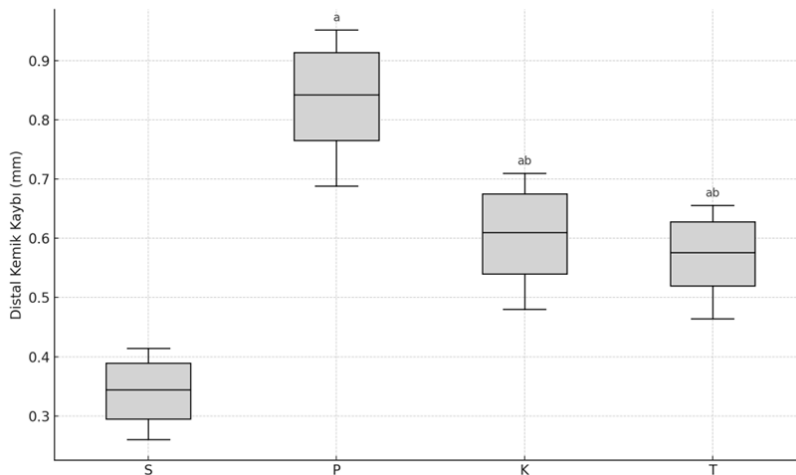
^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Mezial kemik kaybı açısından yapılan ikili karşılaştırmalarda P grubu, S grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek kemik kaybı göstermiştir ($p<0.001$). K ve T grupları, P grubuna kıyasla ortalama olarak daha düşük kemik kaybına sahiptir (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.003$). Yine K ve T grubunda S grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek kemik kaybı mevcuttur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.011$).



Grafik 4.8. Mezial kemik kaybı seviyeleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Distal kemik kaybı için yapılan karşılaştırmalarda da benzer şekilde, P grubunun S grubuna göre anlamlı derecede daha fazla kemik kaybına sahip olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Ancak K ve T grupları P grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük kaybına sahiptir ($p<0.001$). S grubuyla kıyaslandığında ise K ve T grupları anlamlı derecede daha fazla kemik kaybına sahiptir ($p<0.001$).



Grafik 4.9. Distal kemik kaybı seviyeleri; ^a $p<0.05$ sağlıklı gruba kıyasla, ^b $p<0.05$ periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

4.5. Histopatolojik İnceleme

Çalışmamıza ilişkin grupların histopatolojik analiz sonuçları Tablo 4.5. de verilmiştir.

Tablo 4.6. Grupların histopatolojik analiz sonuçları

		S grubu (n=6)	P grubu (n=8)	K grubu (n=8)	T grubu (n=8)	p
Enflamatuvar skor	Ort±Ss	0.33±0.52	1.75±0.89 ^a	0.88±0.35 ^b	0.75±0.46 ^b	
	Min-Maks	0-1	1-3	0-1	0-1	<0.001
Osteoblast (Sayı)	Ort±Ss	10.67±1.37	5.25±1.28 ^a	11.5±2.33 ^b	11.63±1.41 ^b	
	Min-Maks	9-12	4-8	8-14	10-14	<0.001
Osteoklast (Sayı)	Ort±Ss	6.67±0.82	16.00±2.97 ^a	8.88±0.84 ^b	8.5±1.07 ^b	
	Min-Maks	6-8	12-21	8-10	7-10	<0.001

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum değer, Maks: Maksimum değer

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir,

^a p<0.05 sağlıklı gruba kıyasla,

^b p<0.05 periodontitisli gruba kıyasla anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

Çalışmamızda elde edilen histopatolojik bulgular, enflamasyon düzeyinin P grubunda anlamlı şekilde arttığını ve K ve T gruplarında da bu artışın belirgin şekilde azaldığını ortaya koymuştur (p=0.001). Osteoblast sayısı K ve T gruplarında S grubuna benzer düzeyde korunurken, P grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0.001). Osteoklast sayısı ise P grubunda anlamlı şekilde artarken, K ve T gruplarında bu artışın önüne geçildiği gözlemlenmiştir (p<0.001).

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada, deneysel periodontitis oluşturulan rat modellerinde *Petroselinum crispum* (maydanoz) ekstresinin alveolar kemik yıkımı ve enflamatuar parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. *Petroselinum crispum*'un periodontal hastalıklarda dental plağın yol ağtığı enflamasyonu, alveolar kemik kaybını ve oksidatif stresi azaltabileceği hipotezi ortaya konmuştur. Bilgilerimize göre bu alışma, ME'nin deneysel periodontitis modelinde periodonsiyum üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk araştırmadır.

Periodontal hastalıklar, dünya genelinde bireylerin büyük bir kısmını etkileyen yaygın kronik enflamatuar hastalıklardır (Wu ve ark. 2022). Dünya Sağlık rgt verilerine göre, yetişkin nüfusun yaklaşık %50'sinden fazlasında bir dereceye kadar periodontal hastalık mevcuttur ve bu oran ileri yaş gruplarında %70'lere kadar çıkmaktadır (Organization 2022). Gingivitis şeklinde başlayıp periodontitis gibi daha ileri formlara ilerleyebilen bu hastalıklar, zamanında tedavi edilmediğinde alveolar kemik kaybına ve diş kaybına yol açmaktadır. Periodontal hastalıkların temel başlangıç noktası dental plağın yzeyleerde birikmesiyle oluşan mikrobiyal biyofilm gelişimidir. Bu biyofilm içerisindeki patojenik bakteriler, epitelyal bariyeri geçerek konak bağışıklık sistemini uyarır ve enflamatuar süreçlerin başlamasına neden olur (Hajishengallis 2015). Ancak son yıllarda hastalığın yalnızca bakteriyel kaynaklı olmadığı; konak cevabının şekli ve şiddetinin de hastalığın seyrini belirlediği kabul edilmektedir (Bezerra ve ark. 2022).

Konağın mikrobiyal uyarana verdiği bağışıklık yanıtı, başta nötrofiller, makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri aracılığıyla aktive edilir. Bu hücrelerin salgıladığı proenflamatuar sitokinler (IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi) periodontal dokularda enflamasyonun şiddetlenmesine ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır (Graves ve ark. 2008; Noh ve ark. 2013). Bununla birlikte enflamasyonun devamlılığı ve kontrolszliğ, oksidatif stres mekanizmalarının devreye girmesine neden olur. ROT, normal fizyolojik savunma yanıtlarının bir parçası olsa da, aşırı üretimleri hücre zarına, DNA'ya ve proteinlere zarar vererek periodontal dokuların harabiyetini hızlandırır (Chapple ve Matthews 2007; Wang ve ark. 2017c). Sonuç olarak, periodontal hastalıkların ilerleyişinde mikrobiyal faktörler kadar konak cevabı, sitokin profili ve oksidatif stresin dengesi de belirleyici olmaktadır.

Periodontal hastalıkların patogenezi, doku yıkım süreçlerini ve tedavi yaklaşımlarının biyolojik etkilerini anlamaya yönelik çalışmalarda hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır. İn vitro çalışmalar, tek bir hücre veya mikrobiyal tür üzerine kontrollü koşullarda veri elde edilmesini sağlasa da, periodontal hastalıkların karmaşık mikrobiyal etkileşimleri ve konak yanıtı gibi çok faktörlü yapısını yansıtmakta yetersiz kalmaktadır (Baheti ve ark. 2023). Bu nedenle, in vitro verilerin biyolojik geçerliliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinde hayvan modelleri kritik bir rol üstlenir. Ayrıca, insanlarda etik nedenlerle uygulanması mümkün olmayan invaziv prosedürler ve histolojik doku analizleri hayvan modelleri aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir (Chandna ve ark. 2011). Hayvan deneyleri, bu yönleriyle klinik öncesi aşamada hem güvenlik hem de etkinliğin değerlendirilmesini sağlayarak, translasyonel araştırmalar için vazgeçilmez bir köprü işlevi görmektedir (Marchesan ve ark. 2018).

Periodontal hastalık araştırmalarında kullanılan hayvan türleri; anatomik benzerlik, bağışıklık sisteminin yapısı, hastalığın indüklenebilirliği, maliyet ve deneysel müdahaleye açıklık gibi kriterlere göre seçilmektedir. İnsan dışı primatlar, histolojik olarak insan periodontal dokularına büyük oranda benzerlik göstermeleri ve spontan periodontitis gelişimi açısından avantajlı olmalarına rağmen, etik ve lojistik zorluklar nedeniyle kullanım alanları sınırlıdır (Schou ve ark. 1993). Köpekler periodontitisin doğal olarak geliştiği ve anatomik olarak insan dentisyonuna benzerlik gösterdiği için sıklıkla tercih edilen modellerdendir. Periodontitis supragingival plak ve diştaşı birikimiyle doğal şekilde oluşabilir ve bu da özellikle cerrahi tedavi, kemik rejenerasyonu ve implant biyolojisi araştırmaları için uygun bir zemin sağlayabilir. Ancak terapötik amaçlı çalışmalarda tercih edilmemektedir ve etik kaygılara sahiptir (Oz ve Puleo 2011). Tavşanlar genellikle mandibular defekt modelleri oluşturularak yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için tercih edilirler. Ancak tavşanların dentisyon özellikleri ve tavşanlarda sınırlı spontan periodontitis gelişimi, bu hayvan modellerinin kullanımını sınırlamaktadır (Oortgiesen ve ark. 2010; Campillo ve ark. 2014). Deneysel periodontitis modellerinde en yaygın kullanılan hayvan türü Wistar Albino ve Sprague-Dawley ratlardır. Düşük maliyet, kısa üreme süresi, kolay hastalık indüksiyonu ve genetik modifikasyon olanakları nedeniyle bu ratlar tercih edilmektedir. İnsanlarda olduğu gibi ratlarda da dento-gingival bağlantı; sık bir gingival sulkus, kök sementi ve mine yüzeyine bağlı BE aracılığıyla kurulur. Ratlarda sulküler epitel keratinize

yapıdadır, bu nedenle doğal ortamlarında periodontal hastalıklara karşı dirençli olma eğilimindedirler. BE ise insanlardakine göre daha yavaş proliferatif aktivite göstermektedir (Willberg ve ark. 2006). BE mikrobiyal antijenlerin geçişine ve enflamatuar hücrelerin eksüdasyonuna izin vererek insanlardakine benzer şekilde iki yönlü bir bariyer ve portal işlevi görür (Klausen 1991). Bununla birlikte insanlarda mezial yönde gerçekleşen diş hareketleri, ratlarda molarların distal, oklüzal ve bukkal yönde pozisyon değiştirmesi şeklinde gözlenmektedir. (Ren ve ark. 2004)

Ratlarda periodontitis, insanlardakine benzer şekilde bulaşıcı enflamatuar bir süreçtir. Bir çalışmada, her iki üst çenede birinci ve ikinci molar dişler arasındaki palatal dişetine, 14 gün boyunca 48 saat aralıklarla toplam 6 kez, 1 mg/mL *P. gingivalis* kaynaklı LPS içeren 10 µL'lik solüsyonlar enjekte edilerek deneysel periodontitis indüklenmiş, sonrasında ratlarda serum enflamatuar belirteçlerde yükselme görülmüştür (Leira ve ark. 2020). Bununla birlikte, bu yöntemde bakteri birikimi zordur (Kantarci ve ark. 2015). Aguirre ve ark. standart diyetle beslenen *Oryzomys* türü ratlarda 30. haftada orta-şiddetli periodontitis geliştiğini belirtirken, yüksek sukroz-kazeinli diyetin ratlarda hastalık sürecini hızlandırdığını söylemişlerdir (Aguirre ve ark. 2017). Ligatür yerleştirilmesi bakterilerin ligatür etrafında birikmesine izin vererek, mekanik irritasyonla hızlı gelişen bir periodontitise yol açar (De Molon ve ark. 2018). Bu yöntem insanlara benzer şekilde, deneysel periodontitis amaçlı epitelin apikale migrasyonunu ve alveolar kemik kaybını taklit etmektedir. Bir çalışmada, ligatür yerleştirilmesinden 7 ila 10 gün sonra maksimum kemik kaybının indüklendiğini ve kemik kaybındaki artışın 14. günden sonra azaldığını göstermiştir (De Lima ve ark. 2000). Yine farklı çalışmalarda ratlarda molar dişlerin ligatürlenmesi sonrası serum enflamatuar belirteçlerde artış ve alveolar kemik kaybı olduğu görülmüştür (Yang ve ark. 2015; Dundar ve ark. 2016; Moro ve ark. 2021).

Molar dişlere ligatür yerleştirilmesi, deneysel periodontitis çalışmalarında sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Çünkü bu yaklaşım, insan dişlerinde görülen kompleks fonksiyonel yüklenmelere daha yakın bir model sunmaktadır. Molar bölgede gerçekleştirilen ligasyon, daha geniş yüzey alanı ve girintili çıkıntılı morfoloji nedeniyle önemli miktarda plak birikimine olanak tanır, bu da hastalık durumlarını gerçekçi şekilde taklit eden belirgin bir enflamatuar yanıt oluşturmaktadır (Branco-de-Almeida ve ark. 2012; Nishikawa ve ark. 2012). Öte yandan, kesici diş ligasyonu daha basit

anatomik yapı ve kolay erişim nedeniyle bazı çalışmalarda tercih edilmekle birlikte, bu bölgedeki sınırlı yüzey alanı ve doğrusal morfoloji daha az belirgin enflamatuar yanıt ve yavaş hastalık progresyonuna neden olabilir. Bu durum, özellikle kronik periodontitisin modellenmesi açısından sınırlayıcı olabilmektedir (Oz ve Puleo 2011). Molar dişlerin ligasyon işleminde birçok sütün çeşidi kullanılmaktadır. İpek sütünler, lifli ve pürüzlü yüzey yapıları sayesinde bakteri tutunmasına ve plak birikimine olanak tanıyarak, lokal enflamasyonu tetiklemekte etkilidir. Ayrıca biyouyumluluğu yüksek, yerleştirilmesi kolay ve dokuya zarar vermeden stabilite sağlayabilen bir materyal olmaları nedeniyle periodontitis modellemesinde yaygın olarak tercih edilmektedir (Abe ve Hajishengallis 2013; Yağan ve ark. 2014). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ratlarda ipek sütünle deneysel periodontitis oluşturulmuş, bu çalışmada 3-0 ve 4-0 ipek sütün, 5-0 ipek sütüna göre önemli ölçüde daha fazla kemik kaybına yol açtığı görülmüştür (Wichienrat ve ark. 2024). Bu nedenle çalışmamızda 4/0 kalınlığındaki ipek sütün tercih edilmiştir. Çünkü bu kalınlık, hem yeterli miktarda plak akümülyasyonunu destekleyecek yüzey alanı sağlamış hem de diş çevresine uygulamada uygulayıcı açısından pratiklik sunmuştur. Dahası üst çene molar bölgenin ligatürlenmesi, anatomik olarak daha düşük kemik yoğunluğuna sahip üst çenede, alveolar kemik yıkımının daha hızlı geliştiği ve cerrahi uygulamalarda daha kolay erişilebilir bir alan olduğu için, son zamanlarda deneysel çalışmalarda üst çene molar bölgede ligasyon yöntemiyle periodontitis oluşturulmaktadır (Lin ve ark. 2021). Bu nedenlerle, çalışmamızda ligatür bağlanması için üst çene ikinci azı dişleri tercih edilmiş ve uygun özellikleri nedeniyle 4/0 ipek sütün kullanılarak periodontitis modeli oluşturulmuştur.

Periodontitis çalışmalarında genellikle erkek ratlar tercih edilmektedir, çünkü hormonal değişiklikler erkeklerde dişeti dokularını ve bağışıklık yanıtını daha az etkiler. Dişli ratlarda kızgınlık dönemi boyunca değişen östrojen ve progesteron düzeyleri, periodontal doku yanıtlarında biyolojik değişkenliğe yol açabilir, bu da deneysel sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır. Bu nedenle erkek ratlar kullanılarak hormonal etkilerin deneysel model üzerindeki potansiyel karışıklığı azaltılır ve daha tutarlı, tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmesi hedeflenmektedir (Baker ve ark. 1999). Literatürdeki bu bilgiler ışığında, çalışmamızda erkek ratlar tercih edilmiş ve ligatürle indüklenen periodontitis modeli oluşturularak, 14. günde ligatürler çıkarılmıştır.

Periodontal hastalıklar sadece bakteriyel etkenlerle değil, konağın bağışıklık yanıtı ile şekillenen bir patogenez göstermektedir. Bu durum, tedavide yalnızca patojenlerin ortadan kaldırılmasına değil, aynı zamanda konak yanıtının modüle edilmesine yönelik stratejilere olan ilgiyi artırmıştır. Bu çerçevede geliştirilen Konak Modülasyon Terapisi (KMT), enflamasyonu çözmeyi ve sitokinler ile MMP'ler gibi yıkıcı konak faktörlerini baskılamayı hedefleyen bir yaklaşım olarak ön plana çıkmıştır (Hajishengallis ve ark. 2020). KMT kapsamında steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAİ), tetrasiklin türevleri, statinler, bisfosfonatlar, metformin ve omega-3 yağ asitleri gibi ajanlar araştırılmaktadır (Preshaw 2018). Özellikle APA tarafından subantimikrobiyal doz doksisisiklin (SDD), rezolvinler ve probiyotikler gelecekte umut vadeden KMT ajanları olarak görülmektedir. SDD kullanımının, MMP inhibisyonu ve antienflamatuar etkileri ile periodontal yıkımı azalttığı gösterilmiş ve klinik uygulamada yer bulmuştur (Golub ve ark. 1984). Ancak hasta uyumu ve antibiyotik direnci gibi risklerin net olarak anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Belibasakis ve ark. 2020). Enflamasyonun azaltılması amacıyla kullanılan probiyotikler, lokal mikrobiyal dengeyi düzenleyerek konağın immün yanıtını olumlu yönde etkileyebilir (Ng ve ark. 2021). Rezolvinler ise Omega-3 türevli lipid mediyatörlerden üretilerek enflamasyonun aktif çözülmesini sağlar ve hayvan modellerinde periodontal enflamasyonu baskılayıcı etkiler gösterir (Hasturk ve ark. 2006). Bununla birlikte, protokol çeşitliliği ve sınırlı sayıda güçlü randomize kontrollü çalışma nedeniyle, APD bu ajanların klinik kullanımı önermemektedir (Donos ve ark. 2020).

Bitki ekstreleri, doğal kaynaklı olmaları, düşük yan etki profiline sahip bulunmaları ve özellikle antienflamatuar, antibakteriyel ve antioksidan özellikleri nedeniyle dikkat çeken biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Bu özellikleri sayesinde pek çok bitki ekstresi, periodontal hastalıkların tedavisinde hem KMT amacıyla hem de antimikrobiyal amaçlarla kullanılmaktadır. Örneğin, *Camellia sinensis* (yeşil çay) ekstresinin içerdiği yüksek polifenol bileşikleri aracılığıyla periodontopatojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ettiği ve buna bağlı olarak gingival enflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Mazur ve ark. 2021). Benzer şekilde, *Punica granatum* (nar) ekstresi, hem antimikrobiyal etkileri hem de kollajen yıkımını engelleyici özellikleriyle periodontitis tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Prasad ve Kunnaiah 2014). Bununla birlikte, *Curcuma longa*

(zerdeçal) ekstresinin de içerdiği kurkumin bileşiği sayesinde NF-κB aktivasyonunu baskılayarak, başta IL-1β ve TNF-α olmak üzere proenflamatuar sitokinlerin üretimini azalttığı ve böylece periodontal doku yıkımını sınırladığı ortaya konmuştur (Wendorff-Tobolla ve ark. 2023). Benzer etkiye sahip olan ME'nin NF-κB aktivasyonunu baskılayarak IL-1β ve TNF-α üretimini azalttığı bildirilmiştir (Soliman ve ark. 2020). Dahası ME'nin güçlü antioksidan ve MMP inhibitör özellikleri vurgulanmış ve maydanoz tüketiminin enflamasyonun ve oksidatif stresin azaltılmasında fayda sağlayabileceği rapor edilmiştir (Ozsoy-Sacan ve ark. 2006; Akıncı ve ark. 2017). Bu literatür bilgileri doğrultusunda, çalışmamızda da benzer şekilde ME'nin periodontal hastalık tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Deneysel modelde kullanılacak dozun belirlenmesi amacıyla, maydanozun farklı hastalıklardaki tedavi edici etkinliğine dair yapılan çalışmalar incelenmiştir. Nitekim, hiperürisemik farelerde yapılan bir çalışmada, 250 mg/kg dozunda uygulanan ME'nin serumda IL-1β ve TNF-α düzeylerini azaltırken, IL-10 düzeylerini artırarak enflamatuar yanıtı baskıladığı bildirilmiştir (Soliman ve ark. 2020). Aynı çalışmada, MDA seviyelerinde anlamlı azalma görülmüş; KAT, GSH ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde artış saptanarak oksidatif stres üzerinde belirgin bir antioksidan etki ortaya konmuştur. Benzer şekilde, kurşun toksisitesine bağlı olarak gelişen karaciğer hasarını değerlendiren başka bir çalışmada, ratlara 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında oral olarak uygulanan ME'nin özellikle 200 mg/kg dozunda belirgin antioksidan ve antiapoptotik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Bastampoor ve ark. 2021). Bu çalışmada maydanoz MDA düzeylerini düşürürken, SOD aktivitelerini artırmış; aynı zamanda Bax ve TNF-α gen ekspresyonlarını baskılayarak apoptotik yanıtı hafiflettiği gözlemlenmiştir (Bastampoor ve ark. 2021). Yine başka bir araştırmada, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara 200 mg/kg dozunda oral olarak uygulanan ME'nin güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur (Almutairi ve ark. 2023). Bu etkiler hem sistemik enflamasyonu hem de lipid profiline bağlı oksidatif yükü azaltma yönünde önemlidir. Öte yandan, maydanozun toksisite düzeyinin belirlenmesine yönelik olarak yapılan bir çalışmada, ratlara etanol bazlı ekstraktın 1000 mg/kg ve üzerindeki dozlarda oral yolla verilmesinin karaciğer enzimleri, üre ve kreatinin düzeylerinde anlamlı artışlara neden olduğu ve bu nedenle hepatotoksik ve nefrotoksik etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir. Ancak, daha düşük dozlarda uygulandığında, hepatotoksik ve

nefrotoksik etkiler gözlenmemiştir (Awe ve Banjoko 2013). Ayrıca periodontal hastalıkta serum ALT ve AST seviyelerinde artış gözlenmiştir (Ikekpeazu ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ise diyabet oluşturulan ratlarda serum ALT ve AST seviyelerinde artış gözlenmiş ME uygulanmasıyla azalma gözlenmiştir (Bolkent ve ark. 2004). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ME uygulamasıyla serum ALT ve AST seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Tüm bu bulgular doğrultusunda hem güvenlik profili hem de tedavi edici etkinlik dikkate alınarak, çalışmamızda 200 mg/kg dozunda etanol bazlı ME kullanılması uygun bulunmuştur (Bastampoor ve ark. 2021; Wang ve ark. 2022b; Almutairi ve ark. 2023).

Periodontal hastalıkların patogenezinde sitokinler önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinlerden biri olan IL-1 β , hücre hasarını takiben ve makrofaj gibi immün hücrelerin aktivasyonu sırasında salgılanmaktadır. 2016 yılında yayınlanan bir derlemede, periodontitisli bireylerde DOS'ta IL-1 β düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (Stadler ve ark. 2016). Wang ve ark. ratlarda yaptığı bir çalışmada, ligatürle indüklenen periodontitis modeli ve IL-1 β enjeksiyonunu takiben periodontal enfeksiyonun ve erken döneminde IL-1 β ve TNF- α sitokinlerinin güçlü bir artış gösterdiği ve bu durumun sistemik enflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir (Wang ve ark. 2023). Başka bir hayvan modelinde ise IL-1 β sinyal yollarının bloke edilmesinin, enflamatuar yanıtların azalmasına ve alveolar kemik yapılarının daha iyi korunmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Kim ve ark. 2017). Ayrıca IL-1 β , periodontal dokulardaki MMP'leri uyararak proteoglikanların ve kollajenin üretimini azaltarak bağ doku yıkımına yol açmaktadır (Chen ve ark. 1997). İnsan olmayan primatlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada IL-1 β inhibisyonu sonucunda, periodontal kemik yıkımının ve periodontal ataşman kaybının azaldığı gözlenmiştir (Assuma ve ark. 1998). Çalışmamızda da serum IL-1 β seviyelerinin periodontitis oluşumuyla birlikte arttığı gözlenmiştir.

TNF- α da periodontitisin patogenezinde kritik öneme sahip bir diğer proenflamatuar sitokindir. Başlıca makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilmekte olup, hem çözünür hem de membrana bağlı formlarda bulunabilmektedir (Tylutka ve ark. 2024). TNF- α , TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerine bağlanarak immün hücrelerin aktivasyonu, hayatta kalması, doku yıkımı ve anjiyogenez gibi enflamatuar süreçleri düzenlemektedir (Jarosz-Griffiths ve ark. 2019). Bir derlemede TNF- α 'nın bağ

dokusunda enflamasyonun daha derin dokulara yayılımını kontrol ettiği, bağ dokusu ataşmanın kaybına ve alveolar kemik rezorpsiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (Graves ve Cochran 2003). Tomina ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada, ratların molar dişlerine ligatür uygulanarak periodontitis modeli oluşturulmuş; bu uygulama sonucunda serum TNF- α düzeylerinde belirgin bir artış ile birlikte ratlarda şiddetli periodontal enflamasyon ve doku yıkımı gözlemlenmiştir (Tomina ve ark. 2022). Benzer şekilde, Wang ve ark. yaptığı başka bir çalışmada maksiller bölgeye TNF- α enjeksiyonu yapılan ratlarda periodontal yıkımın şiddetlendiği ve TNF- α 'nın enflamatuvar kaskadın erken evrelerinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır (Wang ve ark. 2023). Ayrıca romatoid artrit hastalarının tedavisinde kullanılan infliksimab gibi ilaçlarla TNF- α 'ya karşı geliştirilen antikörlerin, bu hastalarda periodontal enflamasyonun azalmasına ve lokal doku hasarının hafiflemesine neden olduğu görülmüştür (Mayer ve ark. 2009). Benzer şekilde bitki ekstrelerinin de bu proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (Prasad ve Kunnaiah 2014; Mazur ve ark. 2021; Wendorff-Tobolla ve ark. 2023). Son yıllarda hiperürisemik farelerde yapılan bir çalışmada maydanoz ile tedavi edilen grubun IL-1 β ve TNF- α seviyeleri, hastalık grubuna göre daha düşük ölçülmüştür (Soliman ve ark. 2020). Ertaş ve ark. çalışmasında metotreksatla bağırsak hasarı oluşturulan ratlarda IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu gözlemlerken, ME uygulamasının bu proenflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azalttığını bulmuşlardır (Ertaş ve ark. 2021). Yine farklı çalışmalarda maydanoz bitkisinin IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde azalmaya neden olduğu görülmüştür (Nielsen ve ark. 1999; Danciu ve ark. 2018). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde P grubunda IL-1 β ve TNF- α düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, periodontal enflamasyonun sistemik düzeyde sitokin yanıtını tetiklediğini göstermektedir. K ve T gruplarında ise IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin ise S grubuna benzer P grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, literatürle uyumlu şekilde ME'nin periodontal hastalıkta enflamatuvar yanıtı azaltan (özellikle IL-1 β ve TNF- α düzeylerini baskılayan) bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

NRF2 hücrelerde oksidatif stresle mücadelede önemli bir rol oynayan, temel antioksidan savunma mekanizmalarını düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Normal şartlarda NRF2, Keap1 adlı bir proteinle sitoplazmada kompleks oluşturarak inaktive halde tutulur ve proteazomal yıkıma uğrar. Ancak hücre içinde serbest

radikallerin birikmesi durumunda bu etkileşim bozulur; NRF2 serbest kalır, nükleusa transloke olur ve burada çeşitli antioksidan savunma genlerinin (örneğin HO-1, NQO1, GCLC) transkripsiyonunu aktive eder. Bu genlerin ürünleri, hücre hasarını azaltılmasında, detoksifikasyon mekanizmalarının düzenlenmesinde, enflamasyonun baskılanmasında ve hücre hayatta kalma yollarında önemli rol oynar (Chiu ve ark. 2017). NRF2, kronik enflamatuar bir hastalık olan periodontitis ile yakından ilişkilidir. Sağlıklı periodontal dokularda, sürekli bakteri, nötrofil ve makrofaj etkileşimleri karşısında oksidatif stresin kontrolü, NRF2'nin periodontal doku bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Hasturk ve ark. 2012). NRF2 geninin eksik olduğu farelerde yapılan bir çalışmada, periodontal lezyonlarda artmış 8-hidroksideoksiguanozin seviyeleri saptanarak yüksek oksidatif hasar görülmüş ve farelerde belirgin alveolar kemik ve bağ dokusu kaybı gözlenmiştir (Sima ve ark. 2016). Bhattarai ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, ratların birinci üst molar dişleri etrafına LPS infüze edilmiş ligatür uygulanarak oluşturulan periodontitis modelinde, çalışmamızdaki ME'nin bir bileşenini içeren resveratrolün etkileri incelenmiştir. Periodontitis grubunda NRF2 seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı şekilde düşükken, resveratrol uygulaması NRF2 düzeylerini artırmıştır (Bhattarai ve ark. 2016). Benzer şekilde, Wei ve ark. yürüttüğü başka bir çalışmada, farelerde 6-0 ipek sütürle üst ikinci molar dişlerde oluşturulan periodontitis modelinde, ME'de bulunan kuersetin 50 mg/kg dozunda oral yolla uygulanmış; kuersetin uygulanan grupta alveolar kemik kaybı periodontitis grubuna göre daha az ölçülmüş ve NRF2 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (Wei ve ark. 2021). Öte yandan, Li ve ark. mandibular birinci molarlarda ligasyonla oluşturduğu periodontitis modelinde, NRF2 seviyeleri sağlıklı gruba göre periodontitis grubunda daha yüksek saptanmıştır (Li ve ark. 2019). Ancak literatürde genel kabul gören görüş, periodontitis sürecinde NRF2 seviyelerinde azalma görüldüğü yönündedir (Zhang ve ark. 2020; Zhao ve ark. 2021b; Li ve ark. 2023). Maydanozda doğal olarak bulunan bir flavonoid olan apigenin'in, cilt epidermal JB6 P+ hücrelerinde NRF2 gen promotör bölgesindeki CpG metilasyonunu doz bağımlı olarak azalttığı, böylece NRF2 ekspresyonunu ve nükleer translokasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Paredes-Gonzalez ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda ME uygulanan gruplarda P grubuna göre daha yüksek NRF2 düzeyi ölçülmüştür. Bulgularımız literatürle uyumludur ve ME'nin NRF2 seviyesini destekleyici etkisi olduğu düşünülmektedir.

PGC-1 α hücrede enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir transkripsiyonel koaktivatördür. Özellikle mitokondriyal biyogenez ve antioksidan savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde görev alır. PPAR'lar, NRF1/2, ERR α gibi birçok transkripsiyon faktörüyle etkileşerek hücrelerin enerji üretim kapasitesini artırır ve oksidatif fosforilasyon yollarını aktive eder (Liang ve Ward 2006). PGC-1 α aktivitesi bu enflamatuar süreçlerle yakından ilişkilidir. Enflamatuar koşullar altında, PGC-1 α seviyelerinde azalma ve enflamatuar yanıtta artış meydana gelmektedir (Chen ve ark. 2011). Perez ve ark. çalışmasında pankreas iltihabı oluşturulan fare modelinde, hastalık grubunda pankreasta PGC-1 α düzeylerinin belirgin şekilde azaldığını ve bununla birlikte IL-6 ekspresyonunun arttığını bildirilmiştir (Pérez ve ark. 2019). Szezelecki ve ark. çalışmalarında ise yaşlanmayla birlikte kaslarda PGC-1 α ekspresyonunun azaldığını, bunun da mitokondriyal fonksiyon kaybı ve sistemik enflamasyonun artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Szezelecki ve ark. 2014). Benzer şekilde, başka bir çalışmada farelerde LPS enjeksiyonu ile böbrek tübül hücrelerinde hasar oluşturulmuş, sistemik TNF- α seviyelerinin arttığı ve PGC-1 α ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (Tran ve ark. 2011). LPS, kalp, böbrek, kas ve karaciğer gibi çeşitli dokularda PGC-1 α seviyelerini önemli ölçüde düşüren iyi belgelenmiş bir ajandır (Kim ve ark. 2005). Ayrıca, iskelet kasında PGC-1 α 'nın susturulması, SOD ekspresyonunun azalmasına ve buna bağlı olarak oksidatif stresin artmasına yol açmıştır (Qi ve ark. 2015). Iacovelli ve ark. in vitro çalışmalarında insan retina hücresinde PGC-1 α 'nın KAT, GPX, SOD1, SOD2 ve TXN2 dahil olmak üzere antioksidan genlerin aktivitesini artırdığını ve oksidatif stresi baskıladığını söylemiştir (Iacovelli ve ark. 2016). PGC-1 α 'nın bu durumuna bağlı olarak periodontitis gibi enflamatuar bir hastalığın patogenezinde önemli bir yer tutabileceği düşünülmüştür. Fu ve ark. in vitro olarak yaptıkları çalışmada, periodontitiste önemli bir sitokin olan TNF- α 'nın PGC-1 α seviyesini azalttığını bunun da enflamatuar yanıtı artırarak periodontal doku yıkımına katkıda bulunduğunu belirtmiştir (Fu ve ark. 2022). Sun ve ark. ratlarda tip I diyabet ve periodontal ligasyonla periodontitis modeli oluşturmuşlar ve çalışmalarında PGC-1 α düzeylerinin diyabetli ve periodontitisli grupta, sadece diyabetli gruba kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Sun ve ark. 2023). Wang ve ark. çalışmasında farelerde yüzme egzersizine bağlı yorgunluk yoluyla sistemik enflamasyon oluşturulmuş ve ME'nin PGC-1 α faktörüne olan etkisini incelenmiştir. Yorgunluk oluşturulan grupta

enflamasyona bağlı olarak, PGC-1 α seviyelerinin ME verilen gruba ve sağlıklı gruba göre daha düşük çıktığı belirtilmiştir. (Wang ve ark. 2022b). Periodontitis ve PGC-1 α ilişkisine dair literatürde bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle, alışmamızda ME'nin deneysel olarak oluşturulan periodontitis modelinde enflamasyon ve PGC-1 α düzeyleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bulgularımız, periodontitis grubunda PGC-1 α düzeylerinin azaldığını; ancak ME uygulanan gruplarda bu seviyelerin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, PGC-1 α 'nın antiinflatuar ve antioksidan etkilerinin periodontitis patogeneğinde rol oynayabileceğini ve ME'nin bu mekanizmalar üzerinden koruyucu etki gösterebileceğini desteklemektedir.

ROT solunum zinciri ve çeşitli enzimatik süreçler sırasında fizyolojik olarak üretilen moleküller olup, hüresel sinyal iletimi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi pek çok hayati biyolojik süreçte rol oynamaktadır (Genestra 2007). Ancak ROT düzeylerinin artması durumunda, protein ve DNA hasarı, lipit peroksidasyonu, enzimlerin oksidatif modifikasyonu ve proinflatuar sitokin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla doku hasarı meydana gelmektedir (Chapple 1997). Vücut bu zararlı etkileri enzimatik (SOD, CAT, GPx) ve nonenzimatik (vitaminler, flavonoidler) antioksidan sistemlerle dengelemeye çalışır (Chapple ve Matthews 2007). Ancak antioksidan sistemlerin bozulmasıyla veya ROT retimindeki artış, oksidatif stres durumuna yol açmakta; bu durum ise kardiyovasküler hastalıklar, artrit ve diyabet gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkilendirilmektedir (Bullon ve ark. 2014). Periodontal hastalıklar bağlamında da inflamatuvar hücrelerden aşırı ROT salınımının doku yıkımını tetiklediği, böylece periodontitisli bireylerde oksidatif hasarın arttığı ve antioksidan düzeylerin azaldığı bildirilmiştir (Wang ve ark. 2017c). Vücuttaki oksidatif stresin seviyesini değerlendirmek amacıyla birçok biyokimyasal parametre (TAS, TOS, OSI, SOD, vb parametreler) kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılan oksidatif stres seviyesini belirten bir değer olan TOS, serbest radikallerin neden olduğu doku hasarını ve genel oksidatif aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan, farklı oksidan türlerini tek tek ölçmek yerine toplam oksidatif yükü belirleyen pratik ve etkili bir yöntemdir. Buna karşılık TAS, organizmadaki tüm antioksidanların toplam kapasitesini yansıtarak, antioksidanların ayrı ayrı analizine gerek kalmadan genel antioksidan durumun değerlendirilmesini sağlar (Woodford ve Whitehead 1998). Bu yöntemlerin sağladığı pratiklik ve bütüncül değerlendirme imkânı sayesinde, çalışmamızda oksidatif stres düzeyini belirlemek amacıyla serumda

TOS ve TAS parametrelerinin ölçümüne yer verilmiştir. Periodontal enflamasyonun, yüksek TOS ve düşük TAS düzeyleri ile ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Örneğin, Atalay ve ark. ligatürle indüklenen deneysel periodontitis oluşturulan rat modelinde, TOS konsantrasyonları ve OSI değerlerinde anlamlı artış, TAS düzeylerinde ise belirgin azalma saptamıştır (Atalay ve ark. 2024). Benzer şekilde, ratlara 12 hafta boyunca oral lavaj yoluyla *P. gingivalis* uygulanarak oluşturulan bir periodontitis modelinde de sağlıklı gruba kıyasla TOS seviyelerinin yüksek, TAS seviyelerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir (Oktay ve ark. 2015). Başka bir araştırmada, kronik periodontitis hastalarında oksidatif durum incelenmiş ve diğer enflamatuvar durumlarda olduğu gibi, periodontal hastalık durumunda TOS düzeyinin artmış olduğu, TAS düzeyinin ise azalmış olduğu saptanmıştır (Sezer ve ark. 2016). İnsan ve hayvan modelleriyle yapılan pek çok çalışma, bu bulguları desteklemektedir (Thomas ve ark. 2014; Hatipoğlu ve ark. 2015; Sağlam ve ark. 2015; Kose ve ark. 2016; Bansal ve ark. 2017). Literatür değerlendirildiğinde maydanozun oksidatif stres üzerine etkisini doğrudan TOS ve TAS düzeyleri üzerinden inceleyen çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte, oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, enflamasyonla beraber diyabetli oluşturulan ratlarda ME tedavisi sonrası karaciğer dokusunda GSH düzeylerinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (Ozsoy-Sacan ve ark. 2006). Başka bir çalışmada *Petroselinum crispum* yapraklarının bir hafta süreyle 14 sağlıklı bireyin diyetine eklenmesi sonucunda, temel diyet alan gruba kıyasla glutatyon redüktaz ve SOD seviyelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu etkinin, bitkinin temel flavonoid bileşeni olan apigenin üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir (Nielsen ve ark. 1999). Yine farklı çalışmalarda da maydanoz bitkisinin antioksidan etkisi gösterilmiştir (Farzaei ve ark. 2013; Akıncı ve ark. 2017; Subaş ve ark. 2024). Çalışmamızda da literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir. P grubunda S, K ve T gruplarına göre daha yüksek TOS seviyeleri ölçülürken, diğer gruplarda daha düşük TOS ve OSI düzeyleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, ME'nin oksidatif stres üzerinde düzenleyici etkiler gösterebileceğine ve periodontal enflamasyonun neden olduğu oksidatif dengenin bozulmasında potansiyel bir iyileştirici ajan olabileceğine işaret etmektedir.

Deneysel periodontitis modellerinde alveolar kemik kaybının değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında histomorfometrik analizler, iki boyutlu radyografik teknikler ve üç boyutlu mikro-BT

yer almaktadır (Benn 1990; Messori ve ark. 2013). Bir çalışmada periodontal yıkım hem histomorfometrik yöntem hem de mikro-BT ile incelenmiş ve iki yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Li ve Amar 2007). Literatürde bazı çalışmalarda farklı bölgelerin (mezial, distal, bukkal, lingual vs.) ölçüm değerlerinin ortalamaları kullanılırken, bazı çalışmalarda bu bölgelerin ayrı ayrı değerlendirildiği görülmektedir (Yamamoto ve ark. 2011; Bae ve ark. 2016; Marchesan ve ark. 2018; Dos Santos ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda da mezial ve distal bölgelerdeki kemik kaybı ayrı olarak analiz edilmiş ve Micro-BT yöntemi kullanılmıştır (Aral ve ark. 2018). Çeşitli çalışmalarda ligatürle indüklenen deneysel periodontitisin, MSS'den alveolar kemik kretine olan mesafenin artmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Ai ve ark. 2022; Jeong ve ark. 2023; Wichienrat ve ark. 2024). Çeşitli materyallerin alveolar kemik kaybına olan etkisi farklı deneysel periodontitis modellerinde incelenmiştir. Ratlarda oluşturulan bir deneysel periodontitis modelinde borik asidin histomorfometrik değerlendirmede periodontal kemik kaybını azalttığını ve osteoblast sayısını artırdığı belirtilmiştir (Balci Yuce ve ark. 2014). Başka bir çalışmada ise alıç ekstresi verilen ratlarda mikro-BT ile yapılan incelemede, alveolar kemik kaybında azalma ve alveolar kemik alanında artış tespit edilmiştir (Hatipoğlu ve ark. 2015). Yine kurkumin ile yapılan benzer bir çalışmada mikro-BT incelemesinde alveolar kemik kaybında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (Xiao ve ark. 2018). Ratlarda yapılan bir çalışmada radyasyon uygulamasıyla kemik kaybı incelenmiş serum ALP seviyelerinde artış olduğu ancak ME uygulanmasını takiben kemik kaybında azalma olduğu ve serum ALP seviyelerinde azalma olduğu belirtilmiştir (Ramadan ve ark. 2011). Başka bir çalışmada ME'nin, glukokortikoid kaynaklı osteoporoz oluşturulan rat modellerinde osteoporoz önleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Hozayen ve ark. 2016a). Çalışmamızda ise ME uygulanan gruplarda alveolar kemik kaybında azalma gözlenmiş; bulgularımız bitki kökenli antiinflamatuvar ve antioksidan ajanların periodontal yıkımı azaltıcı etkisini desteklemektedir. Özellikle, ligatür yardımıyla oluşturulan deneysel P grubunda, S grubuna kıyasla anlamlı düzeyde alveolar kemik kaybı gözlenmesi, oluşturulan modelin etkinliğini doğrulamaktadır. Öte yandan, ME uygulanan K ve T gruplarında kemik kaybının azalması da ME'nin koruyucu ve tedavi edici potansiyelini ortaya koymaktadır.

Literatürde periodontitis sırasında kemik rezorpsiyonunun, başta RANKL olmak üzere IL-17 gibi çeşitli enflamatuar mediyatörler aracılığıyla aktive olan

osteoklastlar üzerinden gerçekleştiği bildirilmektedir (Yu ve ark., 2021; Li ve ark., 2023). NF-κB ve MAPK gibi sinyal yollarının bu süreçte etkin rol oynadığı ve ligatür kaynaklı rat modellerinde osteoklast farklılaşmasının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Kumar ve ark., 2021; Karataş ve ark., 2020). Buna karşın osteoblastlar kemik oluşumu ve rejenerasyonu açısından kritik rol oynar; ancak enflamatuar koşullar altında fonksiyonları baskılanabilmektedir (Zhang ve ark., 2014). Ligatürle oluşturulan periodontitis hayvan modellerinde osteoblast aktivitesinin belirgin biçimde azaldığı ve osteoklast miktarında artış olduğu, bu durumun da kemik metabolizmasında dengesizlik yarattığı bildirilmiştir (Allam ve ark. 2010; Yu ve ark. 2017; Li ve ark. 2020). Çalışmamızda benzer şekilde P grubunda osteoblast sayısının azaldığı ve osteoklast sayısının anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. *Petroselinum crispum* yapısında bulunan kuersetin ve apigenin gibi fenolik bileşiklerin, kemik metabolizmasında görevli hücreleri düzenlediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Kuersetin'in olgun osteoklastlarda apoptozu indükleyerek kemik rezorpsiyonunu engellediği, diosmetin'in ise osteoblastik farklılaşmayı teşvik ettiği rapor edilmiştir (Hozayen ve ark., 2016; Burhan ve ark., 2018). Ayrıca kuersetin'in osteoklast progenitörlerinin öncül osteoklastlara dönüşümünü inhibe ettiği ve kemik mineral yoğunluğunu artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda K ve T gruplarında osteoklast aktivitesinin baskılandığı, osteoblast sayısının ise sağlıklı gruba benzer düzeyde korunduğu belirlenmiştir. Literatürdeki bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçları *Petroselinum crispum*'un içerdiği biyoaktif bileşenler aracılığıyla periodontal dokularda meydana gelen enflamatuar yanıtı karşı koruyucu etkiler oluşturabileceğini ve alveoler kemik yıkımını sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç, *Petroselinum crispum*'un antiinflamatuvar, antioksidan ve potansiyel osteoprotektif özelliklerinin periodontal hastalık patogenezine karşı destekleyici bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

DeneySEL peridontitis oluşturulmasını takiben alveolar kemik iyileşme süreci çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Fernandes ve ark. ratlarda ligatür kaynaklı oluşturulan deneySEL periodontitis modelinde mikro-BT tekniğiyle alveolar kemik kaybını ve toparlanma sürecini değerlendirmiştir. Periodontitis grubunda 10. günde arayüz bölgesinde 1393.6 µm, ligatürlerin çıkarılmasından 11 gün sonra ise 1596.41 µm kemik kaybı ölçülmüştür. Herhangi bir tedavi uygulanmamasına rağmen mekanik uyarımın ortadan kalkmasıyla beraber doğal iyileşme mekanizmasının devreye girdiği

görülmüş ve aynı süreçte 6 kat daha az kemik kaybı görülmüştür (Fernandes ve ark. 2024). Hatipoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada ligatürle deneysel periodontitis modeli oluşturulmuş ve 11 gün süresince sistemik olarak alıç (*Crataegus orientalis*) ekstresi uygulanmış, kontrol ve tedavi grupları arasında kemik kaybı açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Hatipoğlu ve ark. 2015). Başka bir çalışmada Mokhtarian ve ark., periodontal defektlerin doksisisiklin-biyocam kompleksi ile tedavi edildiği ratlarda hem 4 hem de 8 haftalık süre sonunda anlamlı düzeyde yeni kemik oluşumunu gözlemlemişlerdir (Mokhtarian ve ark. 2020). Chien ve ark. ise ratlarda maksiller molar bölgede periodontal defekt oluşturmuş ve indüklenmiş pluripotent kök hücreleri ile BMP-6 içeren hidrojel kombinasyonunu defekt bölgesine uygulayıp 6 haftalık takip süresi sonunda değerlendirdiklerinde, mikro-CT analizleri ile alveolar kemik hacminde ve trabeküler kalınlığında anlamlı artış olduğunu gözlemlemişlerdir (Chien ve ark. 2018). Hatipoğlu ve ark. aksine daha güncel çalışmalarda hem hücresel hem de biyomoleküler temelli ajanların rejeneratif süreçlerde etkili olduğunu ve bu etkinin belirginleşmesi için 4–6 haftalık bir sürenin kritik olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda, tedavi grubu özelinde gözlemlenen olumlu bulgular, ME'nin kemik iyileşmesini destekleyici etkilerini göstermektedir. Ancak, uygulamanın yalnızca 2 haftalık bir dönemi kapsamaması, K ve T grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların ortaya çıkması açısından yetersiz kalmış olabilir. Bu nedenle, K ve T grupları arasındaki farkların daha belirgin şekilde ortaya konabilmesi için daha uzun süreli takipleri içeren çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, biyokimyasal analizler yalnızca serum örnekleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Periodontal hastalıkların doku düzeyindeki patogenezi incelemek amacıyla, çalışmamızdaki biyobelirteçlerin immünohistokimyasal yöntemlerle periodontal dokularda da değerlendirilmesi, daha bütüncül bir analiz sağlaması açısından önemlidir. Ayrıca, bu çalışmada kullanılan ME dozları, daha önce farklı hastalık modellerinde kullanılan dozlara dayandırılmıştır. Ancak, periodontal hastalık modeli özelinde bu bitki ekstresinin terapötik etkinliğini daha doğru biçimde ortaya koyabilmek için farklı ve genişletilmiş doz aralıklarının test edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Benzer şekilde, ekstrenin zamana bağlı etkilerini değerlendirebilmek amacıyla, uygulama süresi bakımından daha uzun ve çeşitli zaman aralıklarını içeren deney protokollerinin de ele alınması gereklidir. Bu bağlamda, gelecekte gerçekleştirilecek

daha kapsamlı, çok yönlü ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmakta olup, bu tür araştırmalar elde edilen verilerin güvenilirliğini artıracak ve sonuçların genellenebilirliğine önemli katkılar sağlayacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, maydanoz ekstresinin periodontal enflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkilerinin histolojik, biyokimyasal ve radyografik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır. Bu tez çalışması, bildiğimiz kadarıyla maydanoz ekstresinin enflamasyon, oksidatif stres, doku yıkımı ve sistemik biyokimyasal parametreler açısından deneysel periodontitis modeli üzerindeki etkilerini bütüncül olarak değerlendiren ilk bilimsel araştırmadır. Çalışmamızda S, P, K ve T olmak üzere 4 farklı grup oluşturulmuştur. Deneysel çalışmalar sonunda ratların serum örnekleri alınarak IL-1 β , TNF- α , PGC-1 α , NRF2, TOS, TAS, OSI değerleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Kemik kaybı analizleri ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleriyle sistemik etkiler de kapsamlı biçimde ele alınmıştır. Histolojik düzeyde enflamatuar hücre ölçümü yapılmıştır. Çalışmamızın sınırları dahilinde şu sonuçlara varılmıştır:

- ME uygulanan K ve T gruplarında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri, P grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuş; bu da ME'nin sistemik enflamatuar yanıtı baskılayıcı etkisini desteklemiştir.
- Oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirildiğinde, ME uygulanan K ve T gruplarında TOS ve OSI düzeylerinde azalma, TAS seviyelerinde ise artış saptanmış; bu bulgular ME'nin antioksidan sistemleri destekleyici etkisini göstermiştir.
- NRF2 ve PGC-1 α gibi hücrel savunma faktörlerinin, ME uygulanan gruplarda daha yüksek düzeyde bulunması, ME'nin oksidatif strese karşı hücrel koruyucu yanıtları uyarabileceğini göstermektedir.
- Mikro-BT ile yapılan kemik kaybı analizlerinde, K ve T gruplarında alveolar kemik rezorpsiyonunun anlamlı derecede azaldığı gözlenmiş; bu durum ME'nin hem koruyucu hem de tedavi edici potansiyeline dair ön kanıt sunmuştur.
- *Petroselinum crispum*'un osteoklast aktivitesini baskılayıp osteoblast sayısını koruyarak alveolar kemik yıkımını azalttığı gözlemlenmiştir. İçeriğindeki biyoaktif

bileşikler aracılığıyla enflamatuar yanıtı karşı koruyucu etki gösterdiği ve kemik metabolizmasında denge sağlayabildiği düşünülmektedir.

- Tedavi grubunda, koruyucu gruba kıyasla daha düşük enflamatuar belirteç ve oksidan düzeyleri ile daha sınırlı kemik kaybı izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgunun, uygulama zamanlaması ve doğal iyileşme fazına denk gelen dönemdeki ME etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bulgular umut verici olmakla birlikte, yalnızca serum örnekleriyle sınırlı kalınmış olması ve uygulama süresinin kısa tutulması, maydanoz bitkisinin etkisinin uzun vadeli boyutunu anlamada kısıtlayıcı olmuştur. Bu nedenle, daha geniş zaman aralıkları, farklı doz düzeyleri ve doku düzeyinde analizleri içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Abe J-i, Berk BC. Fyn and JAK2 mediate Ras activation by reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 1999;274:21003-10.
- Abe T, Hajishengallis G. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *J Immunol Methods.* 2013;394:49-54.
- Abiko Y, Sato T, Mayanagi G, Takahashi N. Profiling of subgingival plaque biofilm microflora from periodontally healthy subjects and from subjects with periodontitis using quantitative real-time PCR. *J Periodontal Res.* 2010;45:389-95.
- Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS stress response. *Antioxidants.* 2023;12:1075.
- Adamczyk J, Chwałowska M, Gębka N, Stós K, Jakubowicz N, Gabryś-Kwolek A, et al. The role of flavonoids in the treatment of periodontal diseases-literature review. *J PreClin Clin Res.* 2022;16.
- Aguirre J, Akhter MP, Neuville K, Trcalek C, Leeper A, Williams A, et al. Age-related periodontitis and alveolar bone loss in rice rats. *Arch Oral Biol.* 2017;73:193-205.
- Ai R, Li D, Shi L, Zhang X, Ding Z, Zhu Y, et al. Periodontitis induced by orthodontic wire ligature drives oral microflora dysbiosis and aggravates alveolar bone loss in an improved murine model. *Front Microbiol.* 2022;13:875091.
- Akalın FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34:558-65.
- Akıncı A, Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Ateş B. *Petroselinum crispum* is effective in reducing stress-induced gastric oxidative damage. *Balk Med J.* 2017;34:53-9.
- Al-Seeni MN, El Rabey HA, Al-Ghamdi H, Al-Sieni AI, Sakran MI, Mohammed GM. Assessment of the antioxidant activity of parsley and carob in hypercholesterolemic male rats. *BioMed Research.* 2018;29:3370-7.
- Allam A, El-Gareeb A, Abdul-Hamid M, El-Bakry A, Ajarem J. Effect of acrylamide on the development of medulla oblongata in albino rat: biochemical and morphological studies. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2013.
- Allam E, Draz A, Hassan A, Neamat A, Galal M, Windsor L. Expression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand in ligature-induced periodontitis in osteoporotic and non-osteoporotic rats. *J Periodontal Res.* 2010;45:136-42.
- Almutairi AA, Ahmed WE, Algonaiman R, Alhomaïd RM, Almujaïdil MS, Althwab SA, et al. Hypolipidemic, hypoglycemic, and ameliorative effects of boiled parsley (*Petroselinum crispum*) and mallow (*Corchorus olitorius*) leaf extracts in high-fat diet-fed rats. *Foods.* 2023;12:4303.
- Alvarez C, Rojas C, Rojas L, Cafferata EA, Monasterio G, Vernal R. Regulatory T lymphocytes in periodontitis: a translational view. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7806912.
- Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1496.
- Aral CA, Aral K, Yay A, Özçoban Ö, Berdeli A, Saraymen R. Effects of colchicine on gingival inflammation, apoptosis, and alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2018;89:577-85.
- Aryal B, Jeong J, Rao VA. Doxorubicin-induced carbonylation and degradation of cardiac myosin binding protein C promote cardiotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:2011-6.
- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves D. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403-9.

- Atalay M, Uslu MÖ, İçen MS, Üremiş N, Türköz Y. Preventive effects of systemic *Pistacia eurycarpa* Yalt. administration on alveolar bone loss and oxidative stress in rats with experimental periodontitis. *J Appl Oral Sci.* 2024;32:e20230344.
- Awe EO, Banjoko SO. Biochemical and haematological assessment of toxic effects of the leaf ethanol extract of *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex AW Hill (Parsley) in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:1-6.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438.
- Azhagu Raj R, AlSalhi MS, Devanesan S. Microwave-assisted synthesis of nickel oxide nanoparticles using *Coriandrum sativum* leaf extract and their structural-magnetic catalytic properties. *Materials.* 2017;10:460.
- Aziz AS, Kalekar MG, Suryakar AN, Benjamin T, Prakashan MJ, Ahmed BM, et al. Assessment of some biochemical oxidative stress markers in male smokers with chronic periodontitis. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:374-80.
- Bae S, Ha M, Choi EY, Choi JI, Choi I, Kim SJ. Effects of daidzein on alveolar bone loss and internal microstructures of bone in a rat model of experimental periodontitis: a study using micro-computed tomography. *J Periodontal Res.* 2016;51:250-6.
- Baek KJ, Ji S, Kim YC, Choi Y. Association of the invasion ability of *Porphyromonas gingivalis* with the severity of periodontitis. *Virulence.* 2015;6:274-81.
- Baheti M, Durge K, Bajaj P, Kale B, Shirbhate U. Role of Animal Models in Periodontal Clinical Research and its Present-Day Status: A Narrative Review. *J Clin Diagn Res.* 2023;17.
- Balci Yuce H, Toker H, Goze F. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered boric acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in diabetic rats. *Acta Odontol Scand.* 2014;72:729-36.
- Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagün ÖS, Karabulut E, et al. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol.* 2014;85:317-26.
- Bansal N, Gupta ND, Bey A, Sharma VK, Gupta N, Trivedi H. Impact of nonsurgical periodontal therapy on total antioxidant capacity in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21:291-5.
- Bastampoor F, Hosseini SE, Shariati M, Mokhtari M. Exposure to aqueous-alcoholic extract of parsley leaves (*Petroselinum crispum*) in lead-treated rats alleviate liver damage. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2021;27.
- Becerra-Ruiz JS, Guerrero-Velázquez C, Martínez-Esquivias F, Martínez-Pérez LA, Guzmán-Flores JM. Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. *Oral Dis.* 2022;28:1441-7.
- Belibasakis GN, Lund BK, Krüger Weiner C, Johannsen B, Baumgartner D, Manoil D, et al. Healthcare challenges and future solutions in dental practice: assessing oral antibiotic resistances by contemporary point-of-care approaches. *Antibiot Chemother.* 2020;9:810.
- Benn DK. A review of the reliability of radiographic measurements in estimating alveolar bone changes. *J Clin Periodontol.* 1990;17:14-21.
- Bezerra B, Monajemzadeh S, Silva D, Pirih FQ. Modulating the immune response in periodontitis. *Front Dent Med.* 2022;3:879131.
- Bhattarai G, Poudel SB, Kook S-H, Lee J-C. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater.* 2016;29:398-408.
- Bhawal UK, Lee H-J, Arikawa K, Shimosaka M, Suzuki M, Toyama T, et al. Micromolar sodium fluoride mediates anti-osteoclastogenesis in *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss. *Int J Oral Sci.* 2015;7:242-9.

- Bolkent S, Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study. *Phytother Res.* 2004;18:996-9.
- Borges Jr I, Moreira EAM, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MBS, Fröde TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:045794.
- Botelho M, Martins J, Ruela R, I R, Santos J, Soares J, et al. Protective effect of locally applied carvacrol gel on ligature-induced periodontitis in rats: a tapping mode AFM study. *Phytother Res.* 2009;23:1439-48.
- Botelho M, Rao V, Carvalho C, Bezerra-Filho J, Fonseca S, Vale M, et al. *Lippia sidoides* and *Myracrodruon urundeuva* gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;113:471-8.
- Branco-de-Almeida LS, Franco GC, Castro ML, Dos Santos JG, Anbinder AL, Cortelli SC, et al. Fluoxetine inhibits inflammatory response and bone loss in a rat model of ligature-induced periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83:664-71.
- Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000. 2014;64:139-53.
- Cai J, Tao Y, Xing L, Zhang J, Wang Z, Zhu Z, et al. Studying Antifatigue Mechanism of Tyr-Pro-Leu-Pro in Exercise Mice Using Label-Free Proteomics. *J Agric Food Chem.* 2024;72:2178-92.
- Campillo V, Langonnet S, Pierrefeu A, Chaux-Bodard A. Anatomic and histological study of the rabbit mandible as an experimental model for wound healing and surgical therapies. *Lab Anim.* 2014;48:273-7.
- Celecová V, Celec P. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children. *Dis Markers.* 2013;34:9-15.
- Chandna S, Hegde S, Bathla M. Animal models in Periodontology. *J Oral Health Res.* 2011;2.
- Chang MC, Tsai YL, Chen YW, Chan CP, Huang CF, Lan WC, et al. Butyrate induces reactive oxygen species production and affects cell cycle progression in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2013;48:66-73.
- Chapple. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol.* 1997;24:287-96.
- Chapple I, Mealey BL, Dyke TEV, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal Health and Gingival Diseases and Conditions on an Intact and a Reduced Periodontium: Consensus Report of Workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018;45.
- Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007;43.
- Checchi V, Maravic T, Bellini P, Generali L, Consolo U, Breschi L, et al. The role of matrix metalloproteinases in periodontal disease. *Int J Environ Res.* 2020;17:4923.
- Chen C-C, Chang K-L, Huang J-F, Huang J-S, Tsai C-C. Correlation of interleukin-1 beta, interleukin-6, and periodontitis. *Kaohsiung J Med Sci.* 1997;13:609-17.
- Chen M, Lin X, Zhang L, Hu X. Effects of nuclear factor- κ B signaling pathway on periodontal ligament stem cells under lipopolysaccharide-induced inflammation. *Bioengineered.* 2022;13:7951-61.
- Chen S-D, Yang D-I, Lin T-K, Shaw F-Z, Liou C-W, Chuang Y-C. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia. *Int J Mol Sci.* 2011;12:7199-215.
- Chien K-H, Chang Y-L, Wang M-L, Chuang J-H, Yang Y-C, Tai M-C, et al. Promoting induced pluripotent stem cell-driven biomineralization and periodontal regeneration in rats with maxillary-molar defects using injectable BMP-6 hydrogel. *Sci Rep.* 2018;8:114.
- Chiu A, Saigh MA, McCulloch C, Glogauer M. The role of Nrf2 in the regulation of periodontal health and disease. *J Dent Res.* 2017;96:975-83.

- Craig RG, Kamer AR, Kallur SP, Inoue M, Tarnow DPJ. Effects of periodontal cell grafts and enamel matrix proteins on the implant–connective tissue interface: a pilot study in the minipig. *J Oral Implantol.* 2006;32:228-36.
- Cruz de Carvalho MH. Drought stress and reactive oxygen species: production, scavenging and signaling. *Plant Signal. Behav.* 2008;3:156-65.
- Cunningham JT, Rodgers JT, Arlow DH, Vazquez F, Mootha VK, Puigserver PJ. mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1–PGC-1 α transcriptional complex. *Nature.* 2007;450:736-40.
- Cunningham KE, Vincent G, Sodhi CP, Novak EA, Ranganathan S, Egan CE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α (PGC1 α) protects against experimental murine colitis. *J Biol Chem.* 2016;291:10184-200.
- D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos NJ. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res.* 2010;89:1241-6.
- Dabra S, Singh P. Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: A case series. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9:41.
- Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease. *J Clin Med Res.* 2019;8:1339.
- Danciu C, Zupko I, Bor A, Schwiebs A, Radeke H, Hancianu M, et al. Botanical therapeutics: phytochemical screening and biological assessment of chamomile, parsley and celery extracts against A375 human melanoma and dendritic cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19:3624.
- Darveau R, Hajishengallis G, Curtis M. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J Dent Res.* 2012;91:816-20.
- De Lima V, Bezerra MM, de Menezes Alencar VB, Daniel Portela Vidal F, Da Rocha FAC, de Castro Brito GA, et al. Effects of chlorpromazine on alveolar bone loss in experimental periodontal disease in rats. *Eur J Oral Sci.* 2000;108:123-9.
- de Menezes Epifanio NM, Cavalcanti LRI, Dos Santos KF, Duarte PSC, Kachlicki P, Ożarowski M, et al. Chemical characterization and in vivo antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) aqueous extract. *J Funct Foods.* 2020;11:5346-56.
- de Molon RS, de Avila ED, Cirelli JA. Host responses induced by different animal models of periodontal disease: a literature review. *J Investig Clin Dent.* 2013;4:211-8.
- De Molon RS, Park CH, Jin Q, Sugai J, Cirelli JA. Characterization of ligature-induced experimental periodontitis. *Microsc Res Tech.* 2018;81:1412-21.
- Di Blasio L, Droetto S, Norman J, Bussolino F, Primo L. Protein Kinase D1 Regulates VEGF-A-Induced $\alpha\beta 3$ Integrin Trafficking and Endothelial Cell Migration. *Traffic.* 2010;11:1107-18.
- Diomedea F, Zingariello M, Cavalcanti MF, Merciaro I, Pizzicannella J, De Isla N, et al. MyD88/ERK/NF κ B pathways and pro-inflammatory cytokines release in periodontal ligament stem cells stimulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Eur J Histochem.* 2017;61:2791.
- Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1207-24.
- Dominiak DM, Nielsen JL, Nielsen PH. Extracellular DNA is abundant and important for microcolony strength in mixed microbial biofilms. *Environ Microbiol Rep.* 2011;13:710-21.
- Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* 2020;47:199-238.
- Dos Santos VRN, Frazão DR, Ferreira RdO, Mendes PFS, Baia-da-Silva DC, Souza-Monteiro D, et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) attenuates oxidative stress and alveolar bone damage in experimental periodontitis in rats. *Antioxidants.* 2022;11:1902.

- Dundar S, Eltas A, Hakki SS, Malkoc S, Uslu MO, Tuzcu M, et al. Dietary arginine silicate inositol complex inhibits periodontal tissue loss in rats with ligature-induced periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;3771-8.
- Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, Dawson III D, Morford LA, Huja PE, et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2016;72:54-75.
- El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V, Marie JC, Gougerot-Pocidallo MA, Dang PM. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol Rev.* 2016;273:180-93.
- Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TAJ. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1226044.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277-85.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
- Ertaş B, Turan FB, Özbeyli D, Yanardağ R, Saçan Ö, Şener G. Protective effects of *Petroselinum crispum* (Parsley) extract against methotrexate-induced hepatotoxicity. *Eur J Biol.* 2021;80:173-8.
- Estrela CRdA, Pimenta FC, Alencar AHGd, Ruiz LFN, Estrela C. Detection of selected bacterial species in intraoral sites of patients with chronic periodontitis using multiplex polymerase chain reaction. *J Appl Oral Sci.* 2010;18:426-31.
- Farzaei MH, Abbasabadi Z, Ardekani MRS, Rahimi R, Farzaei F. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *J Tradit Chin Med.* 2013;33:815-26.
- Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000. 2006;40.
- Fernandes P, da Silva A, Stocco T, Magalhães D, Vanderlei J, de Almeida A, et al. Comparative assessment of alveolar bone loss in experimental periodontitis: a 2D and 3D microtomographic study in a rat model. *Periodont. Implant Res.* 2024;8:12.
- Flieger J, Flieger W, Baj J, Maciejewski R. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials.* 2021;14.
- Fransson C, Berglundh T, Lindhe J. The effect of age on the development of gingivitis: Clinical, microbiological and histological findings. *J Clin Periodontol.* 1996;23:379-85.
- Fu Y, Du M, Cao Z, He H. PGC-1 α attenuates TNF- α -induced inflammatory responses in OCCM-30 cells. *J Periodontal Res.* 2022;57:1024-33.
- Gao JJ, Xu KH, Tang B, Yin LL, Yang GW, An LGJ. Selective detection of superoxide anion radicals generated from macrophages by using a novel fluorescent probe. *The FEBS journal.* 2007;274:1725-33.
- Gasiorek JJ, Blank VJ. Regulation and function of the NFE2 transcription factor in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72:2323-35.
- Ge X, Rodriguez R, Trinh M, Gunsolley J, Xu P. Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. *PLoS One.* 2013;8:e65520.
- Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 2007;19:1807-19.
- Ghodpage PS, Kolte RA, Kolte AP, Gupta M. Influence of phase I periodontal therapy on levels of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1. *Saudi Dent J.* 2014;26:171-5.
- Golub L, Ramamurthy N, McNamara T, Gomes B, Wolff M, Casino A, et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: a new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1984;19:651-5.

- Golub LM, Nicoll GA, Iacono VJ, Ramamurthy NS. In vivo crevicular leukocyte response to a chemotactic challenge: inhibition by experimental diabetes. *Infect Immun*. 1982;37:1013-20.
- Goutoudi P, Diza E, Arvanitidou M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J Dent Child*. 2004;32:511-20.
- Gölz L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:438085.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003;74:391-401.
- Graves DT, Fine D, Teng YTA, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 2008;35:89-105.
- Guessous F, Huynh C, N'guyen H, Godeau G, Giroud J, Meyer J, et al. An animal model for the assessment of gingival lesions. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1994;32:161-7.
- Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. saliva and serum levels of B-cell activating factors and Tumor Necrosis Factor- α in patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85:270-80.
- Gündoğar H, Üstün K, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Sezer U, Erciyas K. Gingival crevicular fluid levels of cytokine, chemokine, and growth factors in patients with periodontitis or gingivitis and periodontally healthy subjects: a cross-sectional multiplex study. *Cent Eur J Immunol*. 2021;46:474-80.
- Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:30-44.
- Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020;84:14-34.
- Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717-25.
- Hajishengallis G, Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, Lambris JD. Complement Involvement in Periodontitis: Molecular Mechanisms and Rational Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*. 2015;865:57-74.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*. 1994;344:721-4.
- Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic Res*. 1999;31:261-72.
- Halliwell B, Clement MV, Long LH. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Lett*. 2000;486:10-3.
- Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB journal*. 2006;20:401-3.
- Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol*. 2012;3:118.
- Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, Köksal E, Keleş A, Esen HH. The effectiveness of *Crataegus orientalis* M Bieber. (Hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis. *PLoS One*. 2015;10:e0128134.
- How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas Gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen Below the Gum Line. *Front Microbiol*. 2016;7.
- Hozayen WG, El-Desouky MA, Soliman HA, Ahmed RR, Khaliefa AK. Antiosteoporotic effect of *Petroselinum crispum*, *Ocimum basilicum* and *Cichorium intybus* L. in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016a;16:1-11.
- Huang Y, Liu Q, Liu L, Huo F, Guo S, Tian W. Lipopolysaccharide-preconditioned dental follicle stem cells derived small extracellular vesicles treating periodontitis via reactive oxygen

- species/mitogen-activated protein kinase signaling-mediated antioxidant effect. *Int J Nanomed.* 2022;799-819.
- Iacovelli J, Rowe GC, Khadka A, Diaz-Aguilar D, Spencer C, Arany Z, et al. PGC-1 α induces human RPE oxidative metabolism and antioxidant capacity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:1038-51.
- Ikeda E, Tanaka D, Glogauer M, Tenenbaum HC, Ikeda Y. Healing effects of monomer and dimer resveratrol in a mouse periodontitis model. *BMC Oral Health.* 2022;22:460.
- Ikekpeazu, E. J., Neboh, E. E., Maduka, I. C., Anyanwu, E. G., & Okenyi, N. S. Periodontal disease and type 2 diabetes: effects on salivary enzyme activities. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2011 31(1), 9-13.
- Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, et al. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res.* 1997;32:524-9.
- Jakubovics NS. Saliva as the sole nutritional source in the development of multispecies communities in dental plaque. *Microbiology spectrum.* 2015;3:10.1128
- Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J. Oral Microflora and Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2021;11.
- Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, McDermott MF. TNF receptor signalling in autoinflammatory diseases. *Int Immunol.* 2019;31:639-48.
- Jeong Y-J, Jung J-I, Kim Y, Kang C-H, Imm J-Y. Effects of *Lactobacillus reuteri* MG5346 on receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis and ligature-induced experimental periodontitis rats. *Food Sci Anim Resour.* 2023;43:157.
- Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:262.
- Jugreet BS, Mahomoodally MF. Essential oils from 9 exotic and endemic medicinal plants from Mauritius shows in vitro antibacterial and antibiotic potentiating activities. *S Afr J Bot.* 2020;132:355-62.
- Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Animal models for periodontal regeneration and peri-implant responses. *Periodontol 2000.* 2015;68:66-82.
- Karatas O, Balci Yuce H, Taskan MM, Gevrek F, Alkan C, Isiker Kara G, et al. Cinnamic acid decreases periodontal inflammation and alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 2020;55:676-85.
- Kataoka K, Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Kunitomo M, Uchida Y, et al. Visualization of oxidative stress induced by experimental periodontitis in keap1-dependent oxidative stress detector-luciferase mice. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1907.
- Katerji M, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1279250.
- Kim J-H, Kim AR, Choi YH, Jang S, Woo G-H, Cha J-H, et al. Tumor necrosis factor- α antagonist diminishes osteocytic RANKL and sclerostin expression in diabetes rats with periodontitis. *PLoS One.* 2017;12:e0189702.
- Kim MS, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Suppression of estrogen-related receptor α and medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase in the acute-phase response. *J Lipid Res.* 2005;46:2282-8.
- Kim TS, Silva LM, Theofilou VI, Greenwell-Wild T, Li L, Williams DW, et al. Neutrophil extracellular traps and extracellular histones potentiate IL-17 inflammation in periodontitis. *J Exp Med.* 2023;220:e20221751.
- Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 2014;41:113-20.

- Klausen B. Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats: a review article. *J Periodontol.* 1991;62:59-73.
- Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol Parasitol.* 1993;175:3247-52.
- Korshunov SS, Imlay JA. A potential role for periplasmic superoxide dismutase in blocking the penetration of external superoxide into the cytosol of Gram-negative bacteria. *Mol Microbiol.* 2002;43:95-106.
- Kose O, Arabaci T, Kara A, Yemenoglu H, Kermen E, Kizildag A, et al. Effects of melatonin on oxidative stress index and alveolar bone loss in diabetic rats with periodontitis. *J Periodontol.* 2016;87:e82-e90.
- Lang NP, Bartold PM. Periodontal Health. *J Periodontol.* 2018;89.
- Lang NP, Schätzle MA, Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36:3-8.
- Lee CH, Chen YW, Tu YK, Wu YC, Chang PC. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J Periodontal Res.* 2018;53:545-54.
- Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Sobrino T, D'Aiuto F, et al. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats. *Odontology.* 2020;108:202-12.
- Li C, Yu R, Ding Y. Association between Porphyromonas Gingivalis and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022a;12:1026457.
- Li CH, Amar S. Morphometric, histomorphometric, and microcomputed tomographic analysis of periodontal inflammatory lesions in a murine model. *J Periodontol.* 2007;78:1120-8.
- Li D, Feng Y, Tang H, Huang L, Tong Z, Hu C, et al. A simplified and effective method for generation of experimental murine periodontitis model. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:444.
- Li D, Zhu Y, Zhang L, Shi L, Deng L, Ding Z, et al. MZB1 targeted by miR-185-5p inhibits the migration of human periodontal ligament cells through NF- κ B signaling and promotes alveolar bone loss. *J Periodontal Res.* 2022b;57:811-23.
- Li J, Li Y, Pan S, Zhang L, He L, Niu Y. Paeonol attenuates ligation-induced periodontitis in rats by inhibiting osteoclastogenesis via regulating Nrf2/NF- κ B/NFATc1 signaling pathway. *Biochimie.* 2019;156:129-37.
- Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in biology and medicine. *React Oxyg Species.* 2016a;1:9.
- Li S, Yang W, Li A, Zhang L, Guo L. Protective effect of Nrf2 in periodontitis—A preclinical systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2023;151:105713.
- Li X, Zhang J, Zhang H, Li T. Biopsied non-dental plaque-induced gingival diseases in a Chinese population: a single-institute retrospective study. *BMC Oral Health.* 2021;21:1-8.
- Li Y, Zhu H, Kuppusamy P, Zweier JL, Trush MA. Mitochondrial electron transport chain-derived superoxide exits macrophages: implications for mononuclear cell-mediated pathophysiological processes. *React Oxyg Species.* 2016b;1:81.
- Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ.* 2006.
- Lin P, Niimi H, Ohsugi Y, Tsuchiya Y, Shimohira T, Komatsu K, et al. Application of ligature-induced periodontitis in mice to explore the molecular mechanism of periodontal disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8900.
- Lindhe J, Rylander H. Experimental gingivitis in young dogs. *Eur J Oral Sci.* 1975;83:314-26.
- Liu C, Walter TS, Huang P, Zhang S, Zhu X, Wu Y, et al. Structural and functional insights of RANKL–RANK interaction and signaling. *The Journal of Immunology.* 2010;184:6910-9.
- Loesche WJ, Syed S, Schmidt E, Morrison E. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol.* 1985;56:447-56.

- Ma F, Luo S, Lu C, Jiang X, Chen K, Deng J, et al. The role of Nrf2 in periodontal disease by regulating lipid peroxidation, inflammation and apoptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:963451.
- Madden TE, Caton JG. [9] Animal models for periodontal disease. *Methods Enzymol*. 1994;235:106-19.
- Marchesan J, Girnary MS, Jing L, Miao MZ, Zhang S, Sun L, et al. An experimental murine model to study periodontitis. *Nat Protoc*. 2018;13:2247-67.
- Marchesan JT, Girnary MS, Moss K, Monaghan ET, Egnatz GJ, Jiao Y, et al. Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*. 2020;82:93-114.
- Marín I, Sayas-Barberá E, Viuda-Martos M, Navarro C, Sendra E. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of essential oils from organic fennel, parsley, and lavender from Spain. *Foods*. 2016;5:18.
- Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Interleukin-1 mRNA-expressing macrophages in human chronically inflamed gingival tissues. *Am J Pathol*. 1991;138:1299.
- Matthews J, Wright H, Roberts A, Cooper P, Chapple I. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:255-64.
- Matys J, Flieger R, Dominiak M. Effect of diode lasers with wavelength of 445 and 980 nm on a temperature rise when uncovering implants for second stage surgery: An ex-vivo study in pigs. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:687-93.
- Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009;80:1414-20.
- Mazur M, Ndokaj A, Jedlinski M, Ardan R, Bietolini S, Ottolenghi L. Impact of Green Tea (*Camellia Sinensis*) on periodontitis and caries. Systematic review and meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:1-11.
- Mergenhagen SE, Sandberg AL, Chassy BM, Brennan MJ, Yeung MK, Donkersloot JA, et al. Molecular basis of bacterial adhesion in the oral cavity. *Rev Infect Dis*. 1987;9:S467-S74.
- Messori MR, Oliveira LF, Foureaux RC, Taba Jr M, Zangerônimo MG, Furlaneto FA, et al. Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84:1818-26.
- Misic D, Tadic V, Korzeniowska M, Nisavic J, Aksentijevic K, Kuzmanovic J, et al. Supercritical fluid extraction of celery and parsley fruit-chemical composition and antibacterial activity. *Molecules*. 2020;25:3163.
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1126-67.
- Miyata N, Mori S, Murakami T, Bizenjima T, Seshima F, Imamura K, et al. Combined effects of fibroblast growth factor-2 and carbonate apatite granules on periodontal healing: an in vivo and in vitro study. *Biomedicines*. 2024;12:1664.
- Mohideen K, Chandrasekaran K, Veeraraghavan H, Faizee SH, Dhungel S, Ghosh S. Meta-Analysis of Assessment of Total Oxidative Stress and Total Antioxidant Capacity in Patients with Periodontitis. *Dis Markers*. 2023;2023:9949047.
- Mokhtarian M, Nourani MR, Esfahanizadeh N. Effect of doxycycline-bioglass treatment on calvarial bone defect in rats: A histological study. *Trop J Pharm Res*. 2020;19:1243-8.
- Molé N, Kennel-de March A, Martin G, Miller N, Béné MC, Faure GC. High levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in crevicular fluid of periodontitis patients with plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:754-8.
- Moro MG, Oliveira MD, Santana MM, de Jesus FN, Feitosa K, Teixeira SA, et al. Leukotriene receptor antagonist reduces inflammation and alveolar bone loss in a rat model of experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2021;92:e84-e93.
- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417:1-13.

- Navia JM. Animal models in dental research. University of Alabama School of Dentistry. 1977.
- Newman MG, Carranza FA, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza's clinical periodontology: Elsevier Brasil; 2006.
- Ng E, Tay J, Ong M, Bostanci N, Belibasakis G, Seneviratne C. Probiotic therapy for periodontal and peri-implant health—silver bullet or sham? *Beneficial Microbes*. 2021;12:215-30.
- Nielsen S, Young JF, Daneshvar B, Lauridsen S, Knuthsen P, Sandström B, et al. Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *Br J Nutr*. 1999;81:447-55.
- Nishikawa T, Naruse K, Kobayashi Y, Miyajima S, Mizutani M, Kikuchi T, et al. Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats. *J Clin Periodontol*. 2012;39:342-9.
- Noh MK, Jung M, Kim SH, Lee SR, Park KH, Kim DH, et al. Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Exp Ther Med*. 2013;6:847-51.
- Nouioura G, Kettani T, Tourabi M, Elousrouti LT, Al Kamaly O, Alshawwa SZ, et al. The protective potential of *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss. on paracetamol-induced hepato-renal toxicity and antiproteinuric effect: A biochemical, hematological, and histopathological study. *Medicina*. 2023;59:1814.
- Oktay S, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Holliday LS, Kesavalu L. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives. *J Periodontol*. 2015;86:137-45.
- Oortgiesen DA, Meijer GJ, Bronckers AL, Walboomers XF, Jansen JA. Fenestration defects in the rabbit jaw: an inadequate model for studying periodontal regeneration. *Tissue Eng*. 2010;16:133-40.
- Organization WH. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. WHO. 2022.
- Oz HS, Puleo DA. Animal models for periodontal disease. *Biomed Res Int*. 2011;2011:754857.
- Ozawa Y. Oxidative stress in the light-exposed retina and its implication in age-related macular degeneration. *Redox biology*. 2020;37:101779.
- Ozsoy-Sacan O, Yanardag R, Orak H, Ozgey Y, Yarat A, Tunali T. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2006;104:175-81.
- Page RC, Schroeder HEJ. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34:235-49.
- Pan H-Z, Zhang H, Chang D, Li H, Sui H. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:548-51.
- Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10:255-64.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Periodontol 2000*. 2018;89:S173-S82.
- Paredes-Gonzalez X, Fuentes F, Su Z-Y, Kong A-NT. Apigenin reactivates Nrf2 anti-oxidative stress signaling in mouse skin epidermal JB6 P+ cells through epigenetics modifications. *The AAPS journal*. 2014;16:727-35.
- Pathak JL, Fang Y, Chen Y, Ye Z, Guo X, Yan Y, et al. Downregulation of macrophage-specific act-1 intensifies periodontitis and alveolar bone loss possibly via TNF/NF- κ B signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:628139.
- Pérez S, Rius-Pérez S, Finamor I, Martí-Andrés P, Prieto I, García R, et al. Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis. *J Pathol*. 2019;247:48-59.

- Petersen SV, Oury TD, Ostergaard L, Valnickova Z, Wegrzyn J, Thøgersen IB, et al. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) binds to type I collagen and protects against oxidative fragmentation. *J Biol Chem.* 2004;279:13705-10.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet.* 2005;366:1809-20.
- Pouremamali F, Pouremamali A, Dadashpour M, Soozangar N, Jeddi F. An update of Nrf2 activators and inhibitors in cancer prevention/promotion. *Cell Commun Signal.* 2022;20:100.
- Prasad D, Kunnaiah R. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18:428-32.
- Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000.* 2018;76:131-49.
- Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev.* 2003;24:78-90.
- Punoševac M, Radović J, Leković A, Kundaković-Vasović T. A review of botanical characteristics, chemical composition, pharmacological activity and use of parsley. *Arch Pharm Pract.* 2021;71:177-96.
- Qi Y, Yin X, Wang S, Jiang H, Wang X, Ren M, et al. PGC-1 α silencing compounds the perturbation of mitochondrial function caused by mutant SOD1 in skeletal muscle of ALS mouse model. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:204.
- Ramadan L, El-Sabbagh W, Kenawy S. Possible role of garlic oil and parsley extract in ameliorating radiation-induced bone loss in female rats. *Egypt. J. Rad. Sci. Applic.* 2011;24:87-100.
- Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: the good, the bad, and the deadly. *Int J Toxicol.* 2015;34:355-65.
- Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement—a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod.* 2004;26:483-90.
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1603-16.
- Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Free Radic Biol Med.* 2014;4:92.
- Rovin S, Costich ER, Gordon HA. The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. *J Periodontal Res.* 1966;1:193-203.
- Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen HH, Köksal E. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci.* 2015;23:33-41.
- Saini R, Saini S, Saini S. Periodontitis: A Risk for Delivery of Premature Labor and Low-Birth-Weight Infants. *J Nat Sci Biol Med.* 2010;1:40.
- Sánchez GA, Miozza VA, Delgado A, Busch L. Salivary IL-1 β and PGE 2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2013;40:1112-7.
- Saragosti E, Tchernov D, Katsir A, Shaked Y. Extracellular production and degradation of superoxide in the coral *Stylophora pistillata* and cultured *Symbiodinium*. *PLoS One.* 2010;5:e12508.
- Schou S, Holmstrup P, Kornman KS. Non-human primates used in studies of periodontal disease pathogenesis: a review of the literature. *J Periodontol.* 1993;64:497-508.
- Sczelecki S, Besse-Patin A, Abboud A, Kleiner S, Laznik-Bogoslavski D, Wrann CD, et al. Loss of Pgc-1 α expression in aging mouse muscle potentiates glucose intolerance and systemic inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014;306:E157-E67.
- Sczeganik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000.* 2020;84:45-68.

- Senouci S, Ait Yahia D, Bouziane D, Mehadj M, Malaisse WJ. The diagnostic role of salivary biomarkers of oxidative stress and inflammatory status and their relationship in periodontitis stage III and grade C. *Biologia*. 2021;76:1617-25.
- Sezer U, Şenyurt SZ, Gündoğar H, Erciyas K, Üstün K, Kimyon G, et al. Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Periodontol*. 2016;87:557-65.
- Shaked Y, Armoza-Zvuloni R. Dynamics of hydrogen peroxide in a coral reef: sources and sinks. *J. Geophys. Res. G: Biogeosciences*. 2013;118:1793-801.
- Shammari AJKJ. Estimate of Biological Activity of Parsley extract on the Isolated Pathogenic Bacteria in Baghdad City. *Indian J. Forensic Med. Pathol*. 2022;16:267-73.
- Sima C, Aboodi GM, Lakschevitz FS, Sun C, Goldberg MB, Glogauer M. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 down-regulation in oral neutrophils is associated with periodontal oxidative damage and severe chronic periodontitis. *Am J Pathol*. 2016;186:1417-26.
- Slighoua M, Mahdi I, Di Cristo F, Amaghnoije A, Grafov A, Boucetta N, et al. Assessment of in vivo estrogenic and anti-inflammatory activities of the hydro-ethanolic extract and polyphenolic fraction of parsley (*Petroselinum sativum* Hoffm.). *J Ethnopharmacol*. 2021;265:113290.
- Smith JA, Park S, Krause JS, Banik NL. Oxidative stress, DNA damage, and the telomeric complex as therapeutic targets in acute neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2013;62:764-75.
- Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28:12-55.
- Sojod B, Chateau D, Mueller CG, Babajko S, Berdal A, Lézot F, et al. RANK/RANKL/OPG signaling implication in periodontitis: new evidence from a RANK transgenic mouse model. *Front Physiol*. 2017;8:338.
- Soliman MM, Nassan MA, Aldhahrani A, Althobaiti F, Mohamed WA. Molecular and histopathological study on the ameliorative impacts of *Petroselinum crispum* and *Apium graveolens* against experimental hyperuricemia. *Sci Rep*. 2020;10:9512.
- Song Q, Wu S, Dong M, Liu S, Wang L, Niu W. The effect of Nrf2 on bone resorption in chronic apical periodontitis. 2024.
- Stadler AF, Angst PD, Arce RM, Gomes SC, Oppermann RV, Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016;43:727-45.
- Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: a review. *Open Dent J*. 2010;4:37-47.
- Su N-Y, Ng MY, Liao H-Y, Liao Y-W, Wu M, Chao S-C, et al. *Ganoderma microsporum* immunomodulatory protein alleviates inflammaging and oxidative stress in diabetes-associated periodontitis via nrf2 signaling activation: an in vitro study. *Antioxidants*. 2024;13:817.
- Subaş T, Özgen U, Gökkaya İ, Renda G. *Petroselinum crispum* (mill.) fuss (parsley), a food and medicinally important plant: a review of recent studies between 2013-2023. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2024;48:727-50.
- Sun X, Ping Y, Li X, Mao Y, Chen Y, Shi L, et al. Activation of PGC-1 α -dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of silibinin against type I diabetic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2023;50:964-79.
- Tang ELH, Rajarajeswaran J, Fung S, Kanthimathi MJ. *Petroselinum crispum* has antioxidant properties, protects against DNA damage and inhibits proliferation and migration of cancer cells. *J Sci Food Agric*. 2015;95:2763-71.
- Teuscher E, Bauermann U, Werner M, Brinckmann JA, Lindenmaier MP, Duke JA. Medicinal spices: a handbook of culinary herbs, spices, spice mixtures and their essential oils. E. Teuscher, editor: Medpharm; 2006 2006.

- Thiruvengadam M, Venkidasamy B, Subramanian U, Samynathan R, Ali Shariati M, Rebezov M, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: targeting the NRF2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation. *Antioxidants*. 2021;10:1859.
- Thomas B, Madani SM, Prasad BR, Kumari S. Comparative evaluation of serum antioxidant levels in periodontally diseased patients: An interventional study. *Contemp Clin Dent*. 2014;5:340-4.
- Thunell D, Tymkiw K, Johnson G, Joly S, Burnell K, Cavanaugh J, et al. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontol Res*. 2010;45:148-52.
- Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A. Total oxidant and antioxidant capacity of gingival crevicular fluid and saliva in patients with periodontitis: review and clinical study. *Antioxidants*. 2020;9:450.
- Toker H, Poyraz O, Eren K. Effect of periodontal treatment on IL-1 β , IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35:507-13.
- Tomina DC, Petruțiu ȘA, Dinu CM, Crișan B, Cighi VS, Rațiu IA. Comparative testing of two ligature-induced periodontitis models in rats: a clinical, histological and biochemical study. *Biol Philos*. 2022;11:634.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89:S159-S72.
- Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol*. 2019;46:398-405.
- Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2011;121.
- Treberg JR, Quinlan CL, Brand MD. Evidence for two sites of superoxide production by mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I). *J Biol Chem*. 2011;286:27103-10.
- Tural S, Durmaz Y, Urçar E, Turhan S. Antibacterial activity of thyme, laurel, rosemary and parsley essential oils against some bacterial fish pathogen. *Acta Aquat Turc*. 2019;15.
- Tylutka A, Walas Ł, Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1330386.
- Van Dyke T, Horoszewicz H, Cianciola L, Genco R. Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis. *Infect Immun*. 1980a;27:124-32.
- Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem*. 2007;15:2223-68.
- Vincent RR, Appukuttan D, Victor DJ, Balasundaram A. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus. *Eur. J. Dent*. 2018;12:225-31.
- Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis*. 2000;6:138-51.
- Walden WC, Hentges D. Differential effects of oxygen and oxidation reduction potential on the multiplication of three species of anaerobic intestinal bacteria. *J Appl Microbiol*. 1975;30:781-5.
- Wang H, Wang X, Ma L, Huang X, Peng Y, Huang H, et al. PGC-1 alpha regulates mitochondrial biogenesis to ameliorate hypoxia-inhibited cementoblast mineralization. *Ann N Y Acad Sci*. 2022a;1516:300-11.
- Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng YJ. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev*. 2017a;2017:7478523.
- Wang RP-H, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho Y-S, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023;20:71.

- Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol.* 2017b;8:910.
- Wang Y, Zhang Y, Hou M, Han W. Anti-fatigue activity of parsley (*Petroselinum crispum*) flavonoids via regulation of oxidative stress and gut microbiota in mice. *J Funct Foods.* 2022b;89:104963.
- Wei Y, Fu J, Wu W, Ma P, Ren L, Yi Z, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis. *Drug Des Devel Ther.* 2021:3509-22.
- Wendorff-Tobolla LM, Wolgin M, Wagner G, Klerings I, Dvornyk A, Kielbassa AM. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of locally delivered adjunctive curcumin (*Curcuma longa* L.) in the treatment of periodontitis. *Biomedicines.* 2023;11:481.
- Whyte MK, Meagher LC, MacDermot J, Haslett C. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis. *J Immunol.* 1993;150:5124-34.
- Wichienrat W, Surisaeng T, Sa-Ard-Iam N, Chanamuangkon T, Mahanonda R, Wisitrasameewong W. Alveolar bone loss in a ligature-induced periodontitis model in rat using different ligature sizes. *Eur J Dent.* 2024;18:933-41.
- Willberg J, Syrjänen S, Hormia M. Junctional epithelium in rats is characterized by slow cell proliferation. *J Periodontol.* 2006;77:840-6.
- Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett.* 1995;82-83:969-74.
- Wong PY, Kitts DD. Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and cilantro (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food Chem.* 2006;97:505-15.
- Woodford F, Whitehead T. Is measuring serum antioxidant capacity clinically useful? *Ann Clin Biochem.* 1998;35:48-56.
- Wu L, Zhang SQ, Zhao L, Ren ZH, Hu CY. Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *J Periodontol.* 2022;93:1445-54.
- Xia Q, Chou MW, Yin JJ, Howard PC, Yu H, Fu PPJ. Photoirradiation of representative polycyclic aromatic hydrocarbons and twelve isomeric methylbenz [a] anthracene with UVA light: formation of lipid peroxidation. *Toxicol Ind Health.* 2006;22:147-56.
- Xiao C-J, Yu X-J, Xie J-L, Liu S, Li SJ. Protective effect and related mechanisms of curcumin in rat experimental periodontitis. *Head Face Med.* 2018;14:1-8.
- Yağan A, Kesim S, Liman N. Effect of low-dose doxycycline on serum oxidative status, gingival antioxidant levels, and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2014;85:478-89.
- Yamamoto H, Yokoyama M, Tamura H, Okumura S, Kawada E, Kuboyama N. Carrageenin-induced periodontitis as an experimental model in rats analyzed by micro-computerized tomography. *J Hard Tissue Biol.* 2011;20:231-6.
- Yang X, Zhang H, Wang J, Zhang Z, Li C. Puerarin decreases bone loss and collagen destruction in rats with ligature-induced periodontitis. *J Periodontal Res.* 2015;50:748-57.
- Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Watanabe T, Yoshikawa J. Benidipine, a long-acting calcium channel blocker, inhibits oxidative stress in polymorphonuclear cells in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:107-12.
- Yokuş B, Çakır DÜ. İn vivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turk Klin J Med Sci.* 2002;22:535-43.
- Yoshinari N, Kawase H, Mitani A, Ito M, Sugiishi S, Matsuoka M, et al. Effects of scaling and root planing on the amounts of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist and the mRNA expression of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid and gingival tissues. *J Periodontal Res.* 2004;39:158-67.

- Yu S, Li H, Ma Y, Fu Y. Matrix metalloproteinase-1 of gingival fibroblasts influenced by advanced glycation end products (AGEs) and their association with receptor for AGEs and nuclear factor- κ B in gingival connective tissue. *J Periodontol.* 2012;83:119-26.
- Yu X, Gong Z, Lin Q, Wang W, Liu S, Li S. Denervation effectively aggravates rat experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 2017;52:1011-20.
- Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med.* 2013;15:e7.
- Zekonis G, Barzdziukaite I, Zekonis J, Sadzeviciene R, Simonyte S, Zilinskas J. Local and systemic immune responses in gingivitis and periodontitis. *Cent Eur J Med.* 2014;9:694-703.
- Zhang H, Chen F, Wang X, Yao H-Y. Evaluation of antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil and identification of its antioxidant constituents. *Food Res Int.* 2006;39:833-9.
- Zhang S, Niu Y, Yang Z, Zhang Y, Guo Q, Yang Y, et al. Biochanin A alleviates gingival inflammation and alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis. *Exp Ther Med.* 2020;20:251.
- Zhang Y, Lu M, Zhang Y, Yuan X, Zhou M, Xu X, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 alleviates periodontal bone loss in mice with diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1529:84-100.
- Zhao Y, Cai B, Zhu W, Shi J, Wang Y, Si M. IL-1 receptor antagonist protects the osteogenesis capability of gingival-derived stem/progenitor cells under inflammatory microenvironment induced by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides. *Stem Cells Int.* 2021a;2021:6638575.
- Zhao Y, Zheng Z, Zhang M, Wang Y, Hu R, Lin W, et al. Design, synthesis, and evaluation of mono-carbonyl analogues of curcumin (MCACs) as potential antioxidants against periodontitis. *J Periodontal Res.* 2021b;56:656-66.

8. EKLER



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



Karar Sayısı: 2024 – 043

Karar Tarihi: 03.05.2024

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD'den Doç. Dr. Fatma UÇAN YARKAÇ, Arş. Gör. Muhammed Emin KALENDER ve Tıp Fakültesi Patoloji ABD'den Dr. Öğr. Üyesi Naile KÖKBUDAK'ın sunduğu "**Ratlarda Oluşturulan Deneysel Periodontitiste Petroselinum Crispum (Maydanoz) Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı uzmanlık tez projesi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 4 grupta 30 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.

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/deneysetip

EK- 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı