

COVID-19 Geçirmiş Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tükürük Total Oksidan Kapasite, Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi

In Individuals with Periodontal Disease and COVID-19: Saliva Total Oxidative Capacity, Antioxidant Capacity, and Oxidative Stress Index

Özlem FENTOĞLU¹

Hasan Basri SAVAŞ³

Hikmet ORHAN⁴

İrem TOSUN BALCI²

<https://orcid.org/0000-0003-2138-2004>

<https://orcid.org/0000-0001-8759-4507>

<https://orcid.org/0000-0002-8389-1069>

<https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta

²Periodontoloji Uzmanı, Burdur

³Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mardin

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Isparta

Atıf/Citation: Fentoğlu, Ö., Savaş, H.B., Orhan, H., Tosun Balci, İ., (2024). C COVID-19 Geçirmiş Periodontal Hastalıklı Bireylerde Tükürük Total Oksidan Kapasite, Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres İndeksi. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2024; 45_1, 17-24.

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, COVID-19 geçirmiş periodontal hastalıklı bireylerde total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK) ve oksidatif stres indeksi (OSI) seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma polülasyonumuzu sistemik olarak sağlıklı gingivitisli ve periodontitisli toplam 76 birey oluşturdu. Tüm çalışma popülasyonunun COVID-19 öyküsü kayıtları alınarak, tükürük örnekleri elde edildi. Gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ), sondlama cep derinliği (SCD), sondlamada kanama yüzdesi ve klinik ataçman seviyesi (KAS)' ni içeren klinik periodontal ölçümleri kaydedildi. Tükürük TAK ve TOK seviyeleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Veriler SPSS Statistics 20.0 programı ile analiz edildi.

BULGULAR: COVID-19 geçirmiş grup C(+), geçirmemiş gruba C(-) göre artmış klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD), TOK ve oksidatif stres indeksi (OSI) gösterirken, periodontitis mevcudiyetinde KAS' indeki artış ve TAK değerlerindeki azalma anlamlı idi (sırasıyla, $p = 0.036$ ve $p = 0.016$). C(+) grubunun % 65' i evre 2 ve 3 periodontitise sahipken, C(-) grupta bu oran % 17 di ($p < 0.05$). C(+) gingivitisli grup, periodontitisli gruba oranla artmış TAK, TOK ve OSI değerleri gösterdi ($p > 0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız, COVID-19 ve periodontal hastalık ilişkisinin oksidatif stres yönüyle değerlendirildiği ilk çalışma olup, geniş popülasyonlarda yürütülecek vaka kontrollü çalışmalar, iki hastalık ilişkisinin mekanistik yönüne dikkat çekilerek, halk sağlığı adına önemli bir adım oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, periodontal hastalık oksidatif stres, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite

ABSTRACT

INTRODUCTION: It was aimed to evaluate the total antioxidant capacity (TAC), total oxidant capacity (TOC) and oxidative stress index (OSI) in periodontal disease and COVID-19.

METHODS: A total of 76 individuals with systemically healthy constituted our study population. A history of COVID-19 was obtained. The periodontal measurements including gingival index (GI), plaque index (PI), probing pocket depth (PPD), percentage of bleeding on probing, and clinical attachment level (CAL) were recorded. Salivary TAC and TOC levels were evaluated spectrophotometrically. Data were analyzed with SPSS Statistics 20.0 program.

RESULTS: While group with COVID-19 (C+) had increased PI, GI, PPD, TOC and OSI compared to group who had not experienced COVID-19 (C-), the increase in CAL and the decrease in TAC values was significant in the presence of periodontitis ($p = 0.036$ and $p = 0.016$, respectively). 65% of the C(+) group had stage 2 and 3 periodontitis, while this rate was 17% in the C(-) group ($p < 0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our study is the first regarding the relationship between COVID-19 and periodontal disease via oxidative stress. The case-controlled studies to be conducted in large populations will constitute an important step for public health by drawing attention to the mechanistic aspect of relationship between the two diseases.

Keywords: COVID-19, periodontal disease, oxidative stress, total oxidant capacity, total antioxidant capacity

Sorumlu yazar/Corresponding author*: ozlemfentoglu@sdu.edu.tr

Başvuru Tarihi/Received Date: 03.12.2022

Kabul Tarihi/Accepted Date: 25.05.2023

GİRİŞ

İnflamatuvar hastalıklar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmış prevalansa sahip, önemli halk sağlığı patolojilerindedir.¹ Son yıllarda, tüm dünyayı etkisi altına alan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS CoV)-2' nin neden olduğu Koronavirüs Hastalığı (COVID)-19 Pandemisi bu yorumun en güncel kanıtıdır.^{2, 3} COVID-19 ve periodontal hastalık; 'primer etiyolojik faktörü virüs ya da bakteri olsun', belirli bir patojene karşı konakçı immün yanıtındaki farklılıkların neden olduğu inflamatuvar hastalıklardır.^{4, 5}

Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki fonksiyonel ya da patolojik olmayan dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanmaktadır.^{6,7} Bu patogenetik mekanizma; periodontal hastalığın yanı sıra,^{8, 9} periodontal ve sistemik hastalık ilişkisinin patogenezinde^{10,11} de önemli bir role sahiptir. Oksidatif stres ile ilişkili lipid peroksidasyonunun önemli göstergeleri olan malondialdehit yanı sıra, süperoksit anyon, hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini içeren oksidanlar, süperoksit dismutaz, katalaz gibi enzimatik yada enzimatik olmayan pek çok antioksidan sistemle kontrol edilmeye çalışılmaktadır.¹² Endojen ve ekzojen sistemler olarak konak yanıtında önemli bir role sahip olan oksidatif dengenin değerlendirilmesinde, total antioksidan ve oksidan kapasitenin inflamatuvar hastalık patogenezinin önemli biyobelirteçleri olabileceğine yönelik kanıtlar giderek artmaktadır.^{13, 14}

Literatürde periodontal hastalık ve COVID-19 ilişkisinin oksidatif stres yönüyle değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş periodontal hastalıklı bireylerde, tükürük total oksidan kapasite (TOK), total antioksidan kapasite (TAK), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve klinik periodontal parametrelerin değerlendirilmesidir. Bu bağlamda çalışmamızın hipotezi: COVID-19 geçirmiş bireylerde oksidatif stres belirteçlerindeki artışla ilişkili olarak, periodontal hastalık şiddetinin artacağı temeline dayanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (25.02.2021/424) tarafından onaylanmış ve kesitsel bir çalışma dizaynına uygun olarak yürütülmüştür. Tüm bireylerden çalışma için bilgilendirilmiş onam formunu okumaları ve imzalamaları istendi.

Çalışma popülasyonumuzu, sistemik olarak sağlıklı ve başka herhangi bir nedenle düzenli ilaç kullanmayan ve en az 10 dişe sahip olan bireyler oluşturdu. Tüm bireylere ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi vb.) kaydedildi. Konjenital kalp hastalıkları (atriyal veya ventriküler septal defekt, fallot teratolojisi

vb.); atriyal fibrilasyon veya herhangi bir ciddi aritmisi; orta veya şiddetli kalp kapağı hastalıkları; otoimmün hastalıkları; bağ dokusu hastalıkları (romatoid artrit, ankilozan spondilit, vb.); karaciğer ve böbrek yetmezliği; akut veya kronik infeksiyon varlığı; hematolojik hastalıkları; astım; hormonal bozuklukları olanlar; hamilelik veya emzirme döneminde olanlar; son 6 ay içinde periodontal tedavi görenler; başka bir çalışmaya katılmış bireyler; aktif olarak COVID-19 infeksiyonundan muzdarip olan veya son pozitif PCR testinden bu yana 2 ay geçmemiş kişiler; 35 yaşın altında veya 65 yaşın üzerinde olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara COVID-19 infeksiyonu öyküsü olup olmadığı sorularak, daha önce COVID-19 geçiren bireylerin PCR testlerinin en son ne zaman pozitif çıktığı kaydedildi. Bireylerden gelen yanıtlar, Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) vaka takip kayıtlarından kontrol edilerek, anamnezde verilen bilgilerin doğruluğu teyit edildi. Daha önce PCR testi yapılmamış hastalardan sadece sözlü anamnez kayıtları alındı. Geçirilmiş COVID-19 infeksiyonu sonrası biyokimyasal parametrelerin iyileşme sürelerine ilişkin yapılan uzun dönem çalışmalar en az 3 ay süreyle sitokin fırtınasına yönelik biyokimyasal parametrelerde yüksek serum seviyelerinin devam ettiğini göstermiştir.¹⁵ Bu yaklaşımla çalışma popülasyonumuzu, dönemin karantina koşullarına uygun olarak COVID-19 infeksiyonu sonrası en az 2 hafta geçmiş bireyler ve ayrıca Materyal-Method kuramında hedeflenmemiş, rastlantısal bir sonuç olarak COVID-19 infeksiyonu sonrası maximum 6 ay geçmiş bireyler oluşturmaktadır.

Klinik periodontal parametreler

Tüm katılımcılardan, plak indeksi (Pİ),¹⁶ gingival indeks (Gİ),¹⁷ sondalamada kanama yüzdesi SK%, klinik ataçman seviyesi (KAS) ve sondalama cep derinliği (SCD)' ni içeren klinik periodontal ölçümler, Williams periodontal sondu ile tek bir periodontolog (İ.T.B.) tarafından yapıldı. Tüm bireylerin periodontal durumları radyografik ve klinik periodontal incelemelerle, Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EPA) ve Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP)' nin 2017 periodontal hastalık sınıflaması ortak raporundaki kriterler doğrultusunda belirlendi.¹⁸

Biyokimyasal parametreler

Tükürük örneklerinin toplanması

Uyarılmamış total tükürük örnekleri 10 dakika boyunca tüm bireylerden toplandı. Steril enjektörler yardımıyla hacimce ölçülen tükürük örnekleri, eppendorf tüplerine alındı ve analize kadar -80°C' de saklandı.¹⁹

Total Antioksidan Kapasite (TAK)

TAK seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yeni otomatik

yöntem, daha kararlı bir ABTS (2,2' - Azino-bis (3- etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) radikal kationunun karakteristik renginin antioksidanlar tarafından ağartılmasına dayanmaktadır. Ölçüm metodu, %3' ün altında olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L olarak verildi. ^{20, 21}

Total Oksidan Kapasite (TOK)

TOK seviyeleri, ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yeni yöntemde, numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitledi. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile güçlendirildi. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks oluşturmuştur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm metodu, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiştir ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) cinsinden ifade edildi ^{21, 22}

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

TOK' nin TAK' ye oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kabul edildi. Hesaplama için, ortaya çıkan TAK birimi $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürüldü ve OSİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı: OSİ (rastgele birim) = TOK

($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) / TAK ($\mu\text{mol Trolox}$ eşdeğeri/L).^{23, 24}

İstatistiksel analizler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için bağımsız grup t-testi kullanıldı. COVID-19 geçirmiş/ COVID-19 geçirmemiş ve gingivitis / periodontitis gruplarında değişkenlerin etkilerini incelemek için ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından tip-1 hata düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonumuzu yaşları 36-61 arasında değişen 36' sı erkek, 40' ı kadın olmak üzere toplam 76 birey oluşturdu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). COVID-19 geçirmemiş birey sayısı 64 iken, COVID-19 geçirmiş birey sayısı 12 idi. Mevcut diş sayısı, COVID-19 geçirmiş grupta geçirmemiş gruba oranla yüksekti ($p < 0.05$). COVID-19 geçirmiş grupta periodontitisli hasta sayısı 10 iken, gingivitisli hasta sayısı 2 idi. COVID-19 geçirmemiş grupta ise, periodontitisli hasta sayısı 35 iken, gingivitisli hasta sayısı 29 idi.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve klinik periodontal parametreleri (t-test)

	COVID-19 Geçirmiş N: 12		COVID-19 Geçirmemiş N: 64		P
	ORTALAMA	SS	ORTALAMA	SS	
Yaş	49.92	6.69	48.15	6.20	0.986
VKİ (kg/m^2)	28.57	6.22	27.20	6.11	0.554
Mevcut diş sayısı	21	5.20	25	6.10	0.039*
SCD (mm)	2.74	0.69	2.69	0.6	0.994
KAS (mm)	3.57	0.63	2.17	0.28	0.036*
Pİ	1.93	0.79	1.90	0.69	0.792
Gİ	1.79	0.81	1.68	0.70	0.830
SK(%)	45	27.55	47.87	27.69	0.655

N: Sayı; SS: Standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi; SCD: Sondalama cep derinliği; Gİ: Gingival indeks; SK%: Sondalamada kanama yüzdesi; KAS: Klinik ataçman seviyesi

*: $p < 0.05$: Klinik periodontal parametreler (mevcut diş sayısı ve KAS) açısından, COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık

COVID-19 geçirmiş grup, geçirmemiş gruba göre artmış klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD), TOK ve OSİ değerleri gösterirken ($p > 0.05$) (Tablo 1 ve 2), periodontitis mevcudiyetinde KAS' indeki artış ile TAK değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı

idi (sırasıyla, ($p = 0.036$ ve $p = 0.016$) (Tablo 1 ve 2). COVID-19 geçirmiş bireylerin % 65' i evre 2 ve 3 periodontitise sahip iken, COVID-19 geçirmemiş grupta bu oran % 17 di ($p < 0.05$).

COVID-19 geçirmiş periodontitisli grup, COVID-19 geçirmemiş gruba oranla düşük tükürük TAK seviyesi gösterdi ($p < 0.05$) (Tablo 2). COVID-19 geçirmiş gingivitisli bireyler, COVID-19 geçirmiş periodontitisli bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan yüksek TAK, TOK ve OSI değerleri gösterdiler ($p > 0.05$) (Tablo 2).

COVID-19 geçirmiş olanlar, geçirmemiş olanlara oranla istatistiksel olarak düşük TAK ($p < 0.05$) ve yüksek TOK seviyeleri göstermişlerdir ($p < 0.05$). OSI, COVID-19 geçirmiş olanlarda geçirmemiş olanlara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Grafik 1).

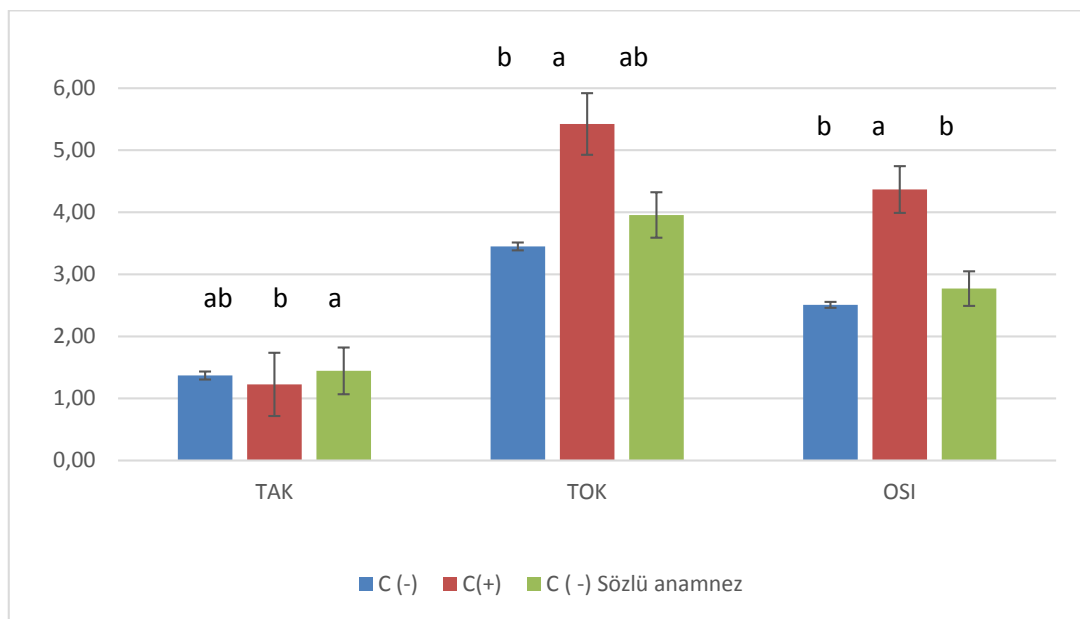
Tablo 2. COVID-19 öyküsü ve periodontal tanıya göre tükürük TAK, TOK ve OSI değerleri (ikili lojistik regresyon analizi) (a, b: Her sütunda farklı harfler birbirine göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)).

	COVID-19	Periodontitis				Gingivitis			
		Ortalama	SS	N	P	Ortalama	SS	N	P
TAK	C(-)	1.31 ^b	0.176	8	0.016*	1.46	0.183	13	0.63
	C(+)	1.19 ^b	0.173	10		1.32	0.237	2	
	C(-) sözlü anamnez	1.47 ^a	0.305	27		1.30	0.226	16	
TOK	C(-)	2.98	0.502	8	0.097	3.97	2.229	13	0.58
	C(+)	5.06	2.624	10	6.01	2.756	2		
	C(-) sözlü anamnez	3.66	1.392	27	5.05	2.134	16		
OSİ	C(-)	2.32	0.477	8	0.070	2.68	1.276	13	0.47
	C(+)	4.23	2.162	10	4.50	2.069	2		
	C(-) sözlü anamnez	2.50	0.889	27	3.93	1.698	16		

N: sayı; SS: Standart sapma; C(+): COVID-19 geçirmiş; C(-): COVID-19 geçirmemiş; TAK: Total antioksidan kapasite; TOK: Total oksidan kapasite; OSI: Oksidatif stres indeksi

* $p < 0.05$: COVID-19 geçirmiş, sözlü anamnezle COVID-19 geçirmiş ve COVID-19 geçirmemiş periodontitisli gruplar arasındaki TAK açısından anlamlı farklılık

a: Periodontitisli ve sözlü anamnezle COVID-19 geçirmemiş grubun TAK açısından diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlılığı. b: Periodontitisli COVID-19 geçirmiş ve geçirmemiş gruplar arasında TAK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.



Grafik 1. COVID-19 öyküsüne göre tükürük TAK, TOK, OSI değerleri (a, b: Her sütunda farklı harfler birbirine göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$)).

TARTIŞMA

Çalışmamız COVID-19 ve periodontal hastalık ilişkisinin olası patogenezinin oksidatif stres yönüyle değerlendirildiği ilk çalışmadır. Oksidatif stres ve antioksidan durum göstergesi olarak birçok parametre bulunmakla birlikte, bütün parametreleri aynı anda ölçmek ve değerlendirmek zor olacağından TAK ve TOK; genel oksidatif durum göstergesi olabilecek laboratuvar parametreleri olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu iki parametreden yola çıkılarak OSI hesaplanabilmekte, vücuttaki yıkım ve yapım oranının önemli bir göstergesi olarak pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezini için önemli kanıtlar sunmaktadır. OSI'ni spesifik kılan faktör; reaktif artışları devre dışı bırakarak, oksidatif stres ve a-K; COVID-19 ve COVID-19-gingivitis mevcudiyetinde azalırken, TOK ve OSI; COVID-19 ve COVID-19-gingivitis mevcudiyetinde artmıştır. Literatürde COVID-19 ve periodontal hastalık ilişkisini söz konusu oksidatif stres yönüyle değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamıza konu oksidatif stres parametreleri kendi içinde tartışılmaya çalışılacaktır:

Periodontal hastalıkla ilişkili oral bakteriler epitele penetre olarak, dolaşıma katılmakta ve kronik bakteriyemiye sebep olabilmektedir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) *Treponema denticola* (T. *Denticola*) ve *Porphyromonas gingivalis* (P. *gingivalis*) gibi periodontal patojenlere ait virülans faktörleri, bu mikroorganizmaların epitele invazyonunu tetiklemekte, aterosklerotik plaklar, kalp kapakları ve koroner damarlardaki artmış inflamatuvar yanıt için bir rezervuar oluşturmaktadır.^{34, 35} Dolaşımdaki bakterilerin ya da SARS-COV-2 gibi mikroorganizmaların direkt ya da indirekt etkileri, oksijen bağımlı ya da oksijen bağımsız yıkım mekanizmalarında etkili olarak, oksidatif stresi arttırabilmekte ve buna bağlı olarak total antioksidan seviyelerinde bir düşüş gözlemlenmektedir.³⁶

Periodontitis için anahtar patojen olan P. *gingivalis* virülans faktörü FimA, makrofajlarda CXC kemokin reseptör 4 (CXCR 4) ve toll benzeri reseptör (TLR) 2 etkileşimini aktive ederek adenozin monofosfat (cAMP)-bağımlı protein kinaz A (PKA) sinyalizasyonunu indüklemektedir.³⁷ Bu durum, glikojen sentaz kinaz-3β (GSK3β)'yi inaktive ederek, makrofajların indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'a bağımlı fagositozunu bozmaktadır. P. *gingivalis* FimA, makrofajlarda TLR2/TLR1'i aktive ederek cAMP sentezini arttırmakta ve cAMP'deki sürekli artış, nükleer faktör kappa (NF-κ) B'ye bağımlı olan iNOS'un bakterisidal fonksiyonunu ortadan kaldırmaktadır.³⁸ Makrofaj fagositozundaki ve cAMP seviyelerindeki artış, endotelial epitelyal hücrelerde NO sentezine önemli bir azalmaya neden olarak, fibrozis ve nötrofil-endotelial hücre etkileşimini arttırmaktadır.³⁹

COVID-19 veya periodontal hastalıkta bozulmuş lökosit, plazminojen ve renin-anjiyotensin sistemi

fonksiyonları ile ilişkili olarak yaşanan sitokin fırtınası,⁴⁰ oksijen bağımlı bir yıkım mekanizması olarak oksidatif stresin söz konusu inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki önemi için objektif kanıtlar sunmaktadır. Üstelik, sonuçlarımıza göre periodontal tanılarına bakılmaksızın, COVID-19 geçirmiş bireylerde artmış periodontal hastalık şiddeti ile TOK ve OSI seviyeleri, COVID-19 ve periodontal hastalık ilişkisinin çift yönlü olası patogenezini desteklemektedir.

Periodontitis ve gingivitis; iki periodontal hastalığın ortak patogenezini yansıtan farklı klinik durumlardır. Nötrofil göçü ile başlayan, ardından T lenfositlerin akümüasyonu ile gözlenen erken lezyon çoğu zaman hiçbir klinik bulgunun gözlemlenmediği erken gingivite işaret ederken, B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin farklılaşması ile ortaya çıkan yerleşik lezyon gingivite işaret etmektedir.⁴¹ Her periodontitis gingivitis ile başlamakta, ancak her durumda periodontitise dönüşmemektedir. Ekolojik plak hipotezine sağlanan kanıtlar doğrultusunda, gingivitis (yerleşik lezyon) klinik olarak ataçman ve radyografik kemik kayıplarının gözlemlendiği periodontitise ilerleyebilmektedir.⁴² Sonuçlarımıza göre; gingivitis varlığında artan TAK, TOK ve OSI seviyeleri, gingivitis ile ilişkili artmış hiperinflamatuvar fenotipin bir sonucu olarak düşünülmüştür. Nitekim periodontal tanılarına bakılmaksızın, gingivitisli grupta, periodontitisli gruba oranla artmış TOK ve OSI seviyeleri bu yorumlarımızı desteklemektedir. Bu durumun aksine, periodontitisli hastalarda artmış antioksidan kapasitenin bir sonucu olarak düşük oksidatif stres indeksi bildiren çalışmalar da mevcuttur.⁴³

Tükürük gerek kalitatif gerekse kantitatif özellikleriyle, periodontal ve sistemik sağlık ile ilişkili klinik bilgiler için değerli bir kaynak olup, organizma için önemli bir biyo-belirteçtir. Serum kaynaklı olan diş eti oluşu sıvısını da içermesi ve eldesinin invaziv olmayışı, COVID-19 Pandemisi ile birlikte özellikle dentogingival ünitenin defans mekanizmalarının belirlenmesindeki rolünü daha da arttırmıştır.^{44, 45} Üstelik, SARS-COV-2'nin oral epitel, submandibular ve parotis bez epitelinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanabildiğinin gösterilmesi de tükürüğün COVID-19 ve periodontal hastalık ilişkisinin patogenezinde önemli bir biyolojik sıvı olduğunun kanıtıdır.⁴⁶ Bununla birlikte, seröz ve müköz total salya içeriğinin kandan, pasif difüzyon, aktif transport ya da ekstraselüler ultrafiltrasyon yoluyla oluştuğu dikkate alındığında, inflamatuvar biyokimyasal belirteçlerin total ya da konsantrasyonlarının ne kadarını yansıttığına yönelik limitasyonları da göz önünde bulundurulmalıdır.⁴⁷

Çalışma popülasyonlarının farklı demografik özellikleri yanısıra, serum, tükürük ya da diş eti oluşu sıvısı gibi farklı biyolojik örneklerin ya da değerlendirme yöntemlerinin (spektrofotometri, ELISA vb.) kullanılmış olması çalışma sonuçları arasındaki farklılıkları açıklayan önemli faktörler olarak görülürken, çalışma limitasyon-

larımız şu şekilde özetlenebilir: İlk olarak, kesitsel bir çalışma dizaynıyla ortaya koymuş olduğumuz sonuçlar, iki hastalık arasındaki sebep-sonuç ilişkisini yorumlamamızı güçleştirmektedir. Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı negatif bir kontrol grubunun bulunmaması önemli bir limitasyon olarak görülürken, periodontal hastalığın gerek COVID-19 gerekse bütün sistemik hastalıklarla ortak bir patogenezi paylaşması, periodontal hastalığın toplum halk sağlığı açısından önemini destekleyen bir bulgu olarak düşünülebilir. Mevcut diş sayısının COVID-19 geçirmiş grupta COVID-19 geçirmemiş gruba oranla azalma göstermesi, iki hastalık arasındaki olası çift yönlü ilişki için de subjektif klinik kanıtlar olarak yorumlanabilir. Ancak, mikrobiyal dental plak birikimi ve başlangıç lezyonu ardından oluşan erken lezyonun ne kadarlık bir sürede yerleşik (gingivitis) ve/veya ilerlemiş lezyona (periodontitis) geçiş göstereceğinin öngörülmemesi kesitsel klinik çalışma sonuçlarına yönelik yorumları zorlaştıran önemli bir faktör olarak düşünülmelidir. Yüksek mortalite ve morbidite oranları ile tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 Pandemisinin, çalışma popülasyonumuzda

yaratabileceği stres ve kaygının klinik ve oksidatif biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi de göz ardı edilmemelidir.

SONUÇ

Çalışmamız limitasyonları dahilinde, COVID-19 mevcudiyetinde artmış oksidatif stres ile gingivitis mevcudiyetinde tükürük TAK seviyesindeki anlamlı azalmalar, iki hastalık ilişkisinde oksidatif stresin rolünü desteklemektedir. Geniş popülasyonlarda ve periodontal hastalığın farklı şiddet ve derecelerine sahip bireylerde yürütülecek olan kohort dizaynları yanısıra, periodontitis ve/veya COVID-19 indüklenmiş deneysel çalışmalar, iki hastalığın oksidatif stres ile ilişkili ortak patogenezi yönelik yorumları güçlendirecektir. Bu yaklaşım, COVID-19 ve periodontal hastalıkla ilişkili komplikasyonların azaltılarak, toplum halk sağlığının arttırılmasına yönelik çalışmalar için de önemli bir adım oluşturabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Abqari U, van 't Noordende AT, Richardus JH, Isfandiari MA, Korfage IJ. Strategies to promote the use of online health applications for early detection and raising awareness of chronic diseases among members of the general public: A systematic literature review. *Int J Med Inform* 2022;162:104737.
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 2020;96:753-758.
3. To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect* 2021;10:507-535.
4. Espinoza-Espinoza DAK, Dulanto-Vargas JA, Cáceres-LaTorre OA, et al. Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent* 2021;11:626-638.
5. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol* 2000 2021;87:11-16.
6. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20:689-709.
7. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladăncenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu AM, Teleanu RI. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:5938.
8. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterjee S. Inflammation in Periodontal Disease: Possible Link to Vascular Disease. *Front Physiol* 2021;11:609614.
9. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000 2020;84:45-68.
10. Li L, Zhang YL, Liu XY, Meng X, Zhao RQ, Ou LL, Li BZ, Xing T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol* 2021;12:656372.
11. Bregaint S, Boyer E, Fong SB, Meuric V, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. *Porphyromonas gingivalis* outside the oral cavity. *Odontology* 2022;110:1-19.
12. Taylor JP, Tse HM. The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox Biol* 2021;48:102159.
13. Gupta S, Finelli R, Agarwal A, Henkel R. Total antioxidant capacity-Relevance, methods and clinical implications. *Andrologia* 2021;53:e13624.
14. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:6501046.
15. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J.* 2021;11:74.

16. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-135.
17. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-551.
18. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis. Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol* 2018;45:S149–S161.
19. Ertugrul CC, Kirzioglu Z, Aktepe E, Savas HB. The effects of psychostimulants on oral health and saliva in children with attention deficit hyperactivity disorder: A case-control study. *Niger J Clin Pract* 2018;21:1213-1220.
20. Asci H, Ozmen O, Erzurumlu Y, Savas HB, Temel EN, Icten P, Hasseyid N. Ameliorative effects of pregabalin on LPS induced endothelial and cardiac toxicity. *Biotech Histochem* 2021;96:364-375.
21. Savas HB, Gunizi H. Thiol-disulfide balance and trace element levels in patients with seasonal allergic rhinitis. *Afr Health Sci* 2022;22:322-328.
22. Gunizi H, Savas HB, Genc S. Trace Elements (Zn and Cu) and Oxidative Stress in Pediatric Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022;32:324-328.
23. Etili M, Karahan O, Akkaya Ö, Savaş HB. Cilostazol induces angiogenesis and regulates oxidative stress in a dose-dependent manner: A chorioallantoic membrane study. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2021;29:449-456.
24. Ozturk SA, Ceylan C, Serel TA, Doluoglu OG, Soyupek AS, Guzel A, Özorak A, Uz E, Savas HB, Baspinar S. Protective effect of theophylline on renal functions in experimental pneumoperitoneum model. *Ren Fail* 2015;37:1044-1049.
25. Savran M, Ozmen O, Erzurumlu Y, Savas HB, Asci S, Kaynak M. The Impact of Prophylactic Lacosamide on LPS-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *Inflammation* 2019;42:1913-1924.
26. Savran M, Asci H, Ozmen O, Erzurumlu Y, Savas HB, Sonmez Y, Sahin Y. Melatonin protects the heart and endothelium against high fructose corn syrup consumption-induced cardiovascular toxicity via SIRT-1 signaling. *Hum Exp Toxicol* 2019;38:10:1212-1223.
27. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol* 2021;189:802-818.
28. Moreno-Fernandez J, Ochoa J, Ojeda ML, Nogales F, Carreras O, Díaz-Castro J. Inflammation and oxidative stress, the links between obesity and COVID-19: a narrative review. *J Physiol Biochem* 2022;78:581-591.
29. Jiang Q, Zhao Y, Shui Y, Zhou X, Cheng L, Ren B, Chen Z, Li M. Interactions Between Neutrophils and Periodontal Pathogens in Late-Onset Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:627328.
30. Wang W, Chen D, Zhang X, Liu D, Cheng Y, Shen F. Role of plant respiratory burst oxidase homologs in stress responses. *Free Radic Res* 2018;52:826-839.
31. Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL, Rösing CK, Moreira MM, de Andrade GM, Carvalho Rde S. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2015;60:1203-1214.
32. Akalin FA, İşiksal E, Baltacıoğlu E, Renda N, Karabulut E. Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol* 2008;53:44-52.
33. Król K. Mechanizmy tlenowe i antyoksydacyjne w patogenezie zapaleń przyzębia [Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in the pathogenesis of periodontitis]. *Ann Acad Med Stetin* 2004;50:135-48. Polish.
34. Marques da Silva R, Caugant DA, Lingaas PS, Geiran O, Tronstad L, Olsen I. Detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* but not bacteria of the red complex in aortic aneurysms by multiplex polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2005;76:590-594.
35. Li L, Zhang YL, Liu XY, Meng X, Zhao RQ, Ou LL, Li BZ, Xing T. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease Through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol* 2021;11:12:656372.
36. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547-558.
37. Cai J, Chen J, Guo H, Pan Y, Zhang Y, Zhao W, Li X, Li Y. Recombinant fimbriae protein of *Porphyromonas gingivalis* induces an inflammatory response via the TLR4/NF-κB signaling pathway in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Mol Med* 2019;43:1430-1440.
38. Wang M, Krauss JL, Domon H, Hosur KB, Liang S, Magotti P, Triantafilou M, Triantafilou K, Lambris JD, Hajishengallis G. Microbial hijacking of complement-toll-like receptor crosstalk. *Sci Signal* 2010;3:ra11.
39. Magdy YM, El-Kharashi OA, El-Waseef DAA, Nabih ES, Abd El Samad AA. Insights into hepatic and renal FXR/DDAH-1/eNOS pathway and its role in the potential benefit of rosuvastatin and silymarin in hepatic nephropathy. *Exp Mol Pathol* 2018;105:293-310.

40. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses* 2020;144:109908.
41. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dent Clin North Am* 2019;63:69-81.
42. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol* 2018;89:S46-S73.
43. Ateş G. Periodontal bölgede tükürük toplam kapasitesinin incelenmesi / Tükürüğün periodontal hastalıklarda toplam antioksidan kapasitesinin analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Prof. Dr. A. Gülden Işık).
44. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, Zhou XD. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci* 2016;8:133-137.
45. Mahmoud MM, Abuohashish HM, Khairy DA, Bugshan AS, Khan AM, Moothedath MM. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:1114-1134.
46. Song J, Li Y, Huang X, Chen Z, Li Y, Liu C, Chen Z, Duan X. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92:2556-2566.
47. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, Zhou Y, Zhou Q, Ma J, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2019;46:608-622.