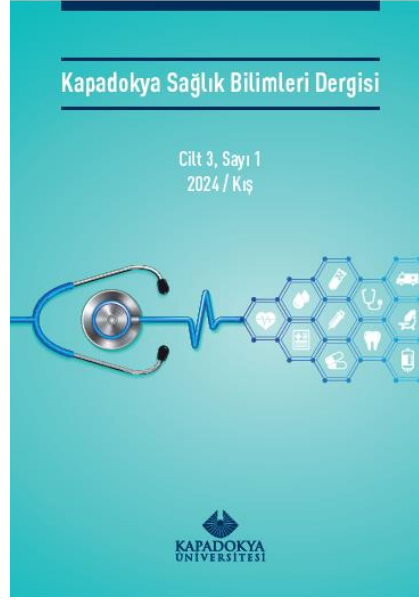




Cilt 3/ Sayı 1/ Aralık 2024

Araştırma Makalesi

Tükürük Kinürenin Yolu Metabolitleri Periodontitiste Psikolojik Stresin Bir Biyobelirtici Olabilir mi?

Ebru AFŞAR¹, Serdar SÜTÇÜ², Fatma Bilgesu ERDEN³

1Dr. Öğr. Üyesi, Kapadokya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Nevşehir, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7817-855X

2 Dr. Öğr. Üyesi, Kapadokya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Nevşehir, Türkiye. ORCID: 0000-0002-6255-1428

3 Arş. Gör. Kapadokya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Nevşehir, Türkiye. ORCID: 0009-0001-8422-2617

*Sorumlu yazar: ebru.afsar@kapadokya.edu.tr

Afşar, E., Sütçü, S & Erden, F.B. (2024). Tükürük kinürenin yolu metabolitleri periodontitiste psikolojik stresin bir biyobelirtici olabilir mi? *Kapadokya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 369-379. DOI: <https://doi.org/10.58241/ksbd.30>

Received/Gönderilme tarihi: 30.10.2024; Accepted/Kabul tarihi: 02.12.2024; Publication/Yayın tarihi: 28.01.2025

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Could Salivary Kynurenine Pathway Metabolites Be A Biomarker Of Psychological Stress In Periodontitis?

Abstract

Background: In this study, we investigated the relationship between cortisol levels and kynurenine (KYN) metabolism changes in saliva samples of individuals with periodontitis (PD) and periodontal parameters.

Methods: Saliva samples were collected from 20 periodontitis patients and 20 periodontally healthy control individuals. Samples were analyzed for cortisol, interferon-gamma (IFN- γ), Tryptophan (TRP), KYN, kynurenine acid (KYNA), and quinolinic acid (QA) by were measured with an Elisa kit. Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase (IDO) activity was calculated using the KYN/TRP ratio. Clinical periodontal parameters (plaque index (PI), probing pocket depth (PPD), gingival recession (GR), clinical attachment loss (CAL), and bleeding on probing (BOP)) were recorded.

Results: Clinical parameters were significantly higher in the periodontitis group ($p < 0.001$). Salivary Cortisol, IFN- γ , TRP, KYN, KYNA, QA levels, and KYN/TRP ratio were significantly higher in the periodontitis group than in the control group ($p < 0.001$). PPD, BOP, PI, and CAL significantly positively correlated with salivary cortisol levels. Also, salivary cortisol levels are significantly positively correlated with salivary KYN/TRP ratio.

Conclusion: Our findings suggest that the stress marker cortisol plays a role in the local and tryptophan-kynurenine metabolism of periodontal inflammation.

Keywords: Cortisol, Kynurenine, Periodontitis, Stress

Tükürük Kinürenin Yolu Metabolitleri Periodontitiste Psikolojik Stresin Bir Biyobelirteci Olabilir Mi?

Öz

Amaç: Bu çalışmada, periodontitisli (PD) bireylerin tükürük örneklerinde kortizol seviyeleri ve kinürenin (KYN) metabolizması değişiklikleri ile periodontal parametreler arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: 20 periodontitis hastasından ve 20 periodontal olarak sağlıklı kontrol bireyinden tükürük örnekleri toplandı. Örnekler kortizol, interferon-gama (IFN- γ), Triptofan (TRP), KYN, kinürenik asit (KYNA) ve kinolinik asit (QA) açısından Elisa kiti ile ölçülerek analiz edildi. İndolamin-pirol 2,3-dioksijenaz (IDO) aktivitesi KYN/TRP oranı kullanılarak hesaplandı. Klinik periodontal parametreler olan (plak indeksi (PI), sondalama cebi derinliği (PPD), dişeti çekilmesi (GR), klinik atışman kaybı (CAL) ve sondalama sırasında kanama (BOP) kaydedildi.

Bulgular: Klinik parametreler periodontitis grubunda anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). Tükürük Kortizol, IFN- γ , TRP, KYN, KYNA, QA düzeyleri ve KYN/TRP oranı periodontitis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0,001$). PPD, BOP, PI ve CAL tükürük kortizol düzeyleriyle anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca tükürük kortizol düzeyleri tükürük KYN/TRP oranıyla anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Bulgularımız stres belirteci kortizolün periodontal inflamasyon ve triptofan-kinürenin metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Kinürenin, Kortizol, Periodontitis, Stres

GİRİŞ

Periodontitis (PD), diş plağı adı verilen bakteriyel bir biyofilmin birikmesiyle başlayan ve diş çevreleyen kemik (alveolar kemik) ve periodontal ligament gibi destekleyici aparatların tahribatına yol açan ilerleyici ve kronik bir inflamatuvar hastalıktır (Liccardo et al., 2019). Genetik, viral enfeksiyon, diyabet, artrit ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar ve stres gibi risk faktörleri periodontitisin ilerlemesini önemli ölçüde etkiler (Kinane et al., 2017). Biriken kanıtlar, hem fiziksel hem de psikolojik stresin periodontal hastalık için risk

faktörü olduğunu ve periodontitisi şiddetlendirdiğini göstermektedir (Ball & Darby, 2022).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA eksen), vücudun stresle ilişkili hormonlarının, özellikle de kortizolün önemli bir düzenleyicisidir. Böbrek üstü korteksinde üretilen bu hormon, anti-inflamatuar ve immünoşüpresif özelliklere sahiptir (Obulareddy et al., 2018). Bununla birlikte, kortizol seviyelerinin düzensizliğinin vücut homeostazını bozduğu ve inflammatuar sitokin seviyelerini artırarak periodontitisi şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Hunter et al., 2009). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tükürük kortizol seviyelerinin artmasının psikolojik stres ve periodontitisin kötüleşmesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Lee et al., 2023). Ancak periodontitisin patofizyolojisinde stresin aracılık ettiği moleküler yollar henüz tam olarak açıklanmamıştır.

Kortizolün inflammatuar sitokin salınımını artırdığı ve kinürenin yolunu (KP) aktive ettiği bilinmektedir (Dornbierer et al., 2019; Kelly et al., 2016). Triptofan (TRP), serotonine dönüşebilen veya %95'inden fazlası KP aracılığıyla kinürenin (KYN) ve metabolitlerine metabolize edilen esansiyel bir amino asittir. KP, fizyolojik koşullar altında karaciğerde triptofan-2,3-dioksijenaz (TDO) enzimleri tarafından başlatılır; ancak inflammatuar sinyaller ve oksidatif stres varlığında monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerinde indolamin-pirol 2,3-dioksijenaz (IDO-1 ve IDO-2) tarafından başlatılır ve böylece TRP, KYN'ye dönüşür. Daha sonra, KYN, kinürenin aminotransferaz tarafından kinurenik aside (KYNA) veya kinürenin 3-monooksijenaz tarafından 3 hidroksikinürene (3OHKYN) dönüştürülür. 3OHKYN, kinüreninaz tarafından 3 hidroksi antranilik aside (3-HAA) dönüşür ve daha sonra 3-HAA oksijenaz tarafından kinolinik aside (QA) dönüştürülür. QA, kinürenin aminotransferaz tarafından Xanturenik asit (XA) veya NAD⁺ sentezinde kullanılabilir (Kozziel & Urbanska, 2023). KP yolağı metabolitlerinin her biri farklı biyolojik aktivitelere sahiptir. KYNA'nın anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu; QA'nın inflammatuar ve apoptotik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, düzensiz KP, nörodejeneratif hastalıklar, depresyon ve şizofreni gibi bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olabilir (Kubacka et al., 2022; Kurgan, Onder, et al., 2022). Bununla birlikte bazı çalışmalar KP'nin periodontal hastalıklarda da aktive olduğunu göstermektedir (Moon et al., 2013; Nisapakultorn et al., 2009). 2022 yılında yapılan bir çalışmada Periodontitis hastalarından alınan tükürük örneklerinde pro-inflamatuar sitokinler (TNF-a, IL-10, IL-6 ve IFN-γ gibi) ve TRP, KYN, KYNA, QA ve PA düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların serum örneklerinde KYN, KYN/TRP oranı ve PA sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Kurgan, Onder, et al., 2022). Dolayısıyla elde edilen bilgiler periodontitis patogeneğinde stres ve KP metabolitleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu

nedenle çalışmamızda periodontitis tanısı alan bireyler ile sağlıklı bireylerden elde edilen tükürük örneklerinde kortizol düzeyleri ile KP yolu metabolitlerindeki değişimin incelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

Bu çalışmaya Kapadokya Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve periodontist tarafından muayene edilen hastalar dahil edildi. 20 periodontitis tanısı alan birey ve 20 periodontal olarak sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Dahil etme kriterleri 18-60 yaş arasında olmak, en az 20 veya daha fazla doğal dişe sahip olmak ve sistemik hastalıkların olmaması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri en az 20 doğal dişe sahip olmamak; anti-inflamatuvar, immünosüpresif veya antibiyotik ilaç kullanımı ve gebelik veya emzirme durumu olarak belirlendi (Kurgan, Onder, et al., 2022).

Kalibre edilmiş bir periodontist, diş başına altı bölgeden klinik periodontal parametreleri (plak indeksi (PI), sondlama cebi derinliği (PPD), dişeti çekilmesi (GR), klinik ataşman seviyesi (CAL) ve sondlamada kanama (BOP)) ölçtü. 2017 Dünya Periodontal Hastalıklar Sınıflandırma Çalıştayı'nda belirtilen kriterlere göre, iltihap belirtisi olmaması ve (PPD) ≤ 3 ve CAL olmaması sağlıklı periodonsiyum olarak, bitişik olmayan dişlerde CAL ≥ 2 ise periodontitis olarak tanımlandı (Lee et al., 2023). Periodontal sağlık ve periodontitisin klinik tanısı, daha önce açıklandığı gibi klinik ve radyografik standartlara dayanıyordu (Tonetti et al., 2018).

Örnek Toplama ve Biyokimyasal Analiz

Tükürük örnekleri toplanmadan önce, katılımcılara işlemiden en az iki saat önce yemek yememeleri ve içmemeleri talimatı verildi. Örnek toplama sırasında, katılımcılar ağızlarını distile suyla çalkaladı ve 5 dakika boyunca plastik tüplere tükürdü. Örnek tüpleri analiz edilene kadar -80°C 'de saklandı ve analiz günü partikül materyali çıkarmak için 2000 g'de (10 dakika) santrifüj edildi (Lee et al., 2023). Tükürük kortizolu, IFN- γ , TRP, KYN, KYNA ve QA seviyeleri, üreticinin talimatlarına göre (BT LAB Bioassay Teknoloji Laboratuvarı, Çin) ticari bir enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kiti kullanılarak ölçüldü.

IDO Aktivitesinin Belirlenmesi: KYN/TRP oranı değişimi, TRP'nin bozunma oranını yansıtır. Bu nedenle, KYN/TRP oranı IDO aktivitesini belirler (Strasser et al., 2015).

İncelemeci Kalibrasyonu

Çalışmadan önce, periodontist kalibre edildi. Beş gönüllü, aralarında 1 saatlik bir süre olacak şekilde iki kez değerlendirildi. Kayıtlar arasında, ikinci set ilk set görmezden gelinerek gerçekleştirildi ve tekrarlanabilirlik değerlendirmesi, tekrarlanan sondlamada ortalama ölçümlerinin ± 1 mm içinde olması ile sonuçlandı.

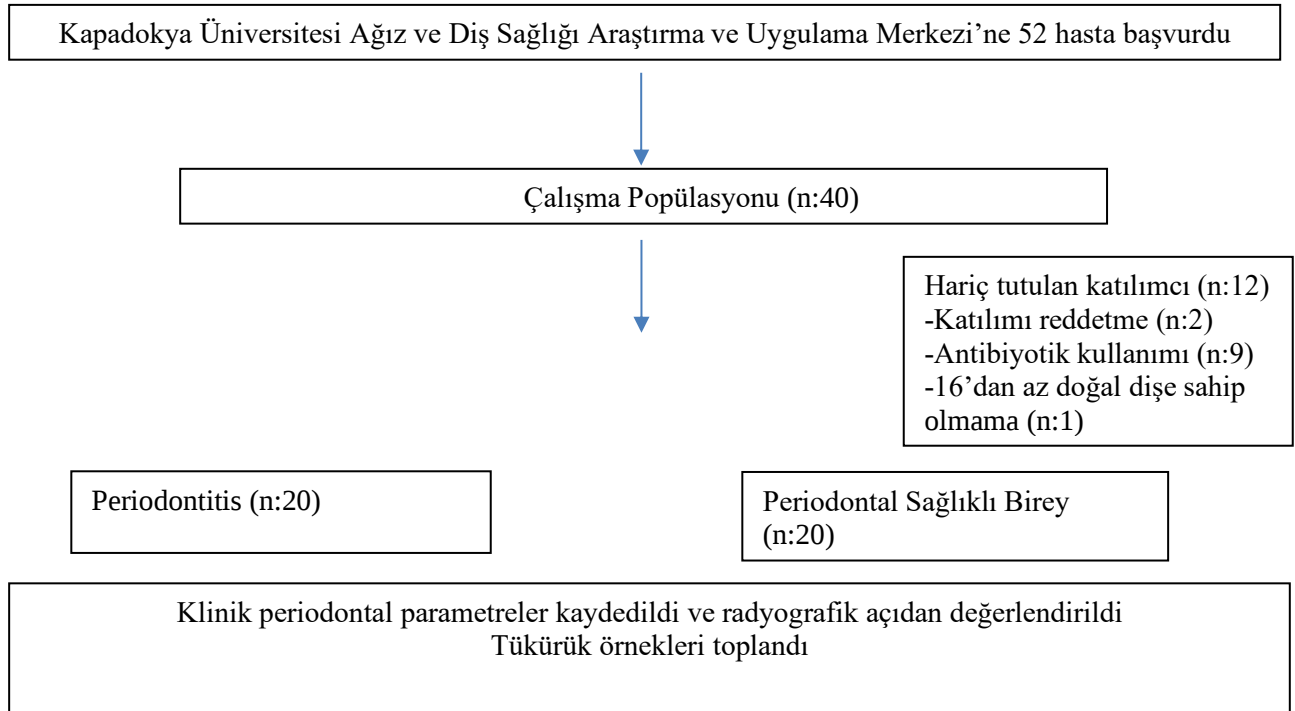
İstatistik

Elde edilen veriler Windows için SPSS 23.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Veri normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için, normal olmayan dağılımlı parametreler arasındaki farkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılırken, normal dağılımlı parametreler için Student t-testi kullanıldı. Sağlıklı ve periodontitis bireyler arasındaki klinik parametreler ile biyokimyasal biyobelirteçler arasındaki korelasyonları belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tüm testler $\alpha = 0,05$ anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü, her grupta 20 katılımcı olacak şekilde toplam $n = 40$ olarak, $\alpha = 0,05$, %95 güven ve %30 etki büyüklüğüne sahip bir güç analizi kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışma Popülasyonu ve Periodontal Klinik Parametreler

Toplam 52 kişi değerlendirildi ve 12 katılımcı dahil etme kriterlerini karşılamadığı için hariç tutuldu (Şekil 1). Bu nedenle çalışmaya periodontitisli 20 hasta ve periodontal olarak sağlıklı 20 birey dahil edildi. 20 periodontitisli birey (12 kadın, 8 erkek ve ortalama yaş: $39,05 \pm 8,5$ yıl) ve 20 periodontal olarak sağlıklı kontrol bireyi (13 kadın, 7 erkek ve ortalama yaş: $26,8 \pm 7$ yıl) tüm prosedürleri tamamladı.



Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması

Tablo 1’de periodontal klinik parametreler ve demografik veriler sunulmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklar vardı ($p = 0,000$) ancak cinsiyet açısından farklılık gözlenmedi ($p = 1,000$). Tablo 1’de görüldüğü gibi PPD, BOP, CAL ve PI gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p < 0,001$).

Tablo 1. Periodontitis ve kontrol gruplarının demografik, biyokimyasal ve klinik parametreleri

Parametreler	Kontrol n=20	Periodontitis n=20	p
Yaş (Yıl)	26,8 ± 7	39,05 ± 8,5	0,000
Cinsiyet K/E	13/7	12/8	1,000
PI	0,65±0,745	2,70±0,470	0,000
PPD (mm)	1,55±0,510	4,20±0,768	0,000
BOP (%)	3,4±2,08	14,65±3,45	0,000
Tükürük TRP düzeyleri (µg/ml)	80,050 ± 27,365	132,046 ± 16,187	0,017
Tükürük KYN düzeyleri (pmol/ml)	65,741 ± 14,604	177,894 ± 14,578	0,000
IDO düzeyleri	0,942 ± 0,456	1,373 ± 0,256	0,001
Tükürük KYNA düzeyleri (nmol/L)	40,934 ± 22,518	47,584 ±13,635	0,133
Tükürük IFN-γ düzeyleri (ng/ml)	88,816 ± 30,413	161,983 ± 51,006	0,015
Tükürük kortizol düzeyleri (ng/ml)	16,174 ± 3,039	41,633 ± 7,187	0,000
Tükürük QA düzeyleri (ng/ml)	3,401±0,790	6,890±1,387	0,000

Biyokimyasal Parametreler

Tükürük TRP, KYN, IFN-γ, kortizol, QA ve KMO düzeyleri periodontitis grubunda önemli anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p \leq 0,017$, $p = 0,000$, $p = 0,015$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $P = 0,001$; Tablo 1). Tükürük KYN/TRP oranı periodontitis grubunda önemli ölçüde yükseldi ($p = 0,001$; Tablo 1). Ancak tükürük KYNA düzeylerinde önemli bir fark gözlenmedi.

Kortizol, KP Metabolitleri ve Periodontal Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

İlgili parametreler açısından kontrol ve periodontitis bireyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için bir Spearman korelasyon analizi yapıldı. Tükürük kortizol düzeyleri PI, PPD, BOP, CAL, IDO aktivitesi ve QA düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterdi ($r_s = 0,784$, $p = 0,000$; $r_s = 0,855$; $p = 0,000$; $r_s = 0,845$, $p = 0,000$; $r_s = 0,865$, $p = 0,000$; $r_s = 0,600$, $p = 0,000$; $r_s = 0,667$, $p = 0,000$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde tükürük kortizol seviyeleri ile KP metabolitleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Periodontitis bireylerde tükürük kortizol, TRP, KYN, QA ve KYN/TRP oranları sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek bulundu.

Kortizol, vücudun birincil stres hormonudur, strese yanıt olarak salgılanır ve adrenal bezlerde üretilir (Lennartsson et al., 2013). Biriken kanıtlar, serum kortizol seviyeleri ile periodontitis belirteçleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (Aggarwal et al., 2022; Botelho et al., 2018; Decker et al., 2020). Nitekim 467 yaşlı bireyle yürütülen bir çalışmada, serum kortizol düzeyleri ile periodontitis şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Ishisaka et al., 2008). Tükürük örneklerinin kortizolün plazma konsantrasyonunu yansıttığı bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızın kortizol seviyeleri ile periodontal ölçümler arasındaki olası ilişkisi, tükürük kortizolü ile periodontitis arasında pozitif bir ilişki gösteren önceki kesitsel çalışmalarla tutarlıdır. Sonuç olarak, çalışmalar periodontitis ile psikolojik stres arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, yüksek kortizolün periodontitisten önce mi geldiği yoksa periodontal sağlıktaki değişiklikler nedeniyle mi yükseldiği hala belirsizdir. Ayrıca, kortizol seviyelerinin periodontitis patogenezinde etkilediği moleküler yollar hala belirsizliğini korumaktadır.

PD patogenezi sırasında, bakteriyel LPS'ye yanıt olarak TNF- α , IFN- α / β , IL-10, IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler üretilir (Kurgan et al., 2022). Enflamasyon veya bağışıklık aktivasyonunda,IDO enziminin ekspresyonu artar ve ekstrahepatik KP aktif hale gelir; daha sonra, TRP metabolizmasının son ürünleri birikir (Badawy, 2020). 2022 yılında Kurgan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada periodontitisli bireylerde KP yolağı değişiklikleri ilk kez tanımlanmıştır. Bu çalışmada, periodontitis hastalarında tükürük TRP, KYN, KYNA, QA ve PA ile serum KYN, KYN/TRP oranı ve PA, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Kurgan et al., 2022). Ayrıca, Vernora ve ark. neopterin, KYN ve TRP gibi gingival oluk sıvısı (GCF) inflamatuvar biyobelirteçlerinin belirlenmesinin gingivitis ve periodontitis gibi periodontal hastalıkların tanısına, tedavisinin değerlendirilmesine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir (Vernerová et al., 2022). Bununla birlikte Nikolaus ve ark., serum TRP düzeylerinin inflamasyonla azaldığını (Nikolaus et al., 2017) gösterirken, diğer çalışmalarda tükürük TRP miktarının arttığını gösterilmiştir (Kapoor et al., 1994; Kurgan et al., 2022). Bu, periodontal inflamasyon ve artmış GCF nedeniyle gingival bağ dokusunda artan kan damarları ile açıklanabilir. Bu mekanizmalar çalışmamızda gözlenen periodontitisli hastalarda önemli ölçüde daha yüksek tükürük TRP düzeylerini tanımlamaktadır.

Çalışmamızda, KYNA tükürük seviyeleri periodontitisli bireylerde kontrol grubuna kıyasla değişmemiştir. Ancak, PD bireylerinin tükürük örneklerinde QA seviyelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. KYNA, antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak, serbest radikal temizleyici ve antioksidan olarak işlev görür. QA, ROS oluşumunu ve oksidatif stresi ağırlaştıran ve lipid peroksidasyonunu indükleyen toksik kompleksler üretmek için doğrudan serbest demir iyonlarıyla etkileşime girebilir. Bu sonuç, KP yolunun QA oluşumu yönünde değiştiğini düşündürmektedir. Ancak KYNA seviyelerindeki azalma Kurgan ve ark.'nın sonuçlarından farklı bulunmuştur (Kurgan et al., 2022). Bu sonuç kafa karıştırıcı olsa da, PD şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyon HPA eksenini aktive ederek artan kortizol salgılanmasıyla ilişkilidir (Bellavance & Rivest, 2014). Giderek artan kanıtlar, TRP'nin KYN'e bozunmasının, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ekspresyonunu artıran inflamasyon/bağışıklık sistemi aktivasyonunun ve/veya hepatik enzim triptofan 2,3-dioksijenazı (TDO) uyaran HPA ekseninin stresle ilişkili aktivasyonunun sonucu olduğunu göstermektedir (Comai et al., 2005). Her iki enzim de, farklı mekanizmalar yoluyla da olsa, TRP'yi KYN'e dönüştürür ve bu daha sonra QA ve KynA dahil olmak üzere KP metabolitlerine dönüştürülür (Chen & Guillemin, 2009; Comai et al., 2005). KYN/TRP oranı, TDO ve IDO enzimlerinin aktivasyonunu gösterir (Kapoor et al., 1994). Tükürük KYN/TRP oranı sonuçlarımız bu anlamda önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

İnflamasyon ve/veya HPA ekseninin aktivasyonu nedeniyle KP yolu aktivasyonu major depresif bozukluk (MDB) ve intiharın patofizyolojisinde rol oynayan biyolojik faktörler arasında bildirilmiştir (Messaoud et al., 2022). Bu nedenle, artmış kortizol düzeylerinin KP yolundaki inflamasyon aracılı değişikliklerle ilişkili olabileceği ve PD patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, bilgimize göre, kortizol düzeyleri ile periodontitis patolojisindeki KP yolu değişiklikleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, PD bireylerinde kortizol düzeyleri ile TRP yıkımı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bulgularımız PD patogenezinde stres belirteci kortizol ile TRP metabolizması arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları tükürük kinureninin yolu metabolitlerini stres kaynaklı periodontitis için ümit verici bir biyobelirteç olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. Tükürük kinureninin yolu metabolitleri, periodontisteki psikolojik stres anlayışımızı devrim niteliğinde değiştirebilecek potansiyele sahiptir.

Teşekkür: Çalışmanın gerçekleştirilmesi süreci boyunca bizlere destek olan Kapadokya Üniversitesi Teknoloji Transfer ve Proje Yönetimi Ofisi çalışanlarına teşekkürlerimizi sunarız.

Finansman: Bu çalışma, Kapadokya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (Grant No: KÜN.2024-BAGP-017).

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik boyut: Çalışma, Kapadokya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Etik Kurulu'ndan (14.08.2024 tarihli 24.15 sayılı) onay alındıktan sonra yürütüldü. Tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları sağlandı.

Yazar Katkıları: Fikir ve tasarım: E.A, Veri toplama: S.S, F.B.E, Veri analizi ve yorumlama: E.A, Makale yazımı: E.A, Eleştirel inceleme: S.S

KAYNAKLAR

- Aggarwal, K., Gupta, J., Kaur, R. K., Bansal, D., & Jain, A. (2022). Effect of anxiety and psychologic stress on periodontal health: a systematic review and meta-analysis. *Quintessence International*, 53(2), 144-154. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b2091191>
- Badawy, A. A. (2020). Kynurenine pathway and human systems. *Exp Gerontol*, 129, 110770. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110770>
- Ball, J., & Darby, I. (2022). Mental health and periodontal and peri-implant diseases. *Periodontol 2000*, 90(1), 106-124. <https://doi.org/10.1111/prd.12452>
- Bellavance, M. A., & Rivest, S. (2014). The HPA - Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Front Immunol*, 5, 136. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00136>
- Botelho, J., Machado, V., Mascarenhas, P., Rua, J., Alves, R., Cavacas, M. A., Delgado, A., & Mendes, J. J. (2018). Stress, salivary cortisol and periodontitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Oral Biology*, 96, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.08.016>
- Chen, Y., & Guillemin, G. J. (2009). Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy States. *Int J Tryptophan Res*, 2, 1-19. <https://doi.org/10.4137/ijtr.s2097>
- Comai, S., Costa, C. V., Ragazzi, E., Bertazzo, A., & Allegri, G. (2005). The effect of age on the enzyme activities of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway in rats. *Clin Chim Acta*, 360(1-2), 67-80. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.013>
- Decker, A., Askar, H., Tattan, M., Taichman, R., & Wang, H. L. (2020). The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review.

- Clinical Oral Investigations*, 24(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03089-3>
- Dornbierer, D. A., Boxler, M., Voegel, C. D., Stucky, B., Steuer, A. E., Binz, T. M., Baumgartner, M. R., Baur, D. M., Quednow, B. B., ..., & Bosch, O. G. (2019). Nocturnal Gamma-Hydroxybutyrate Reduces Cortisol-Awakening Response and Morning Kynurenine Pathway Metabolites in Healthy Volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(10), 631-639. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz047>
- Hunter, R. G., McCarthy, K. J., Milne, T. A., Pfaff, D. W., & McEwen, B. S. (2009). Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(49), 20912-20917. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911143106>
- Ishisaka, A., Ansai, T., Soh, I., Inenaga, K., Awano, S., Yoshida, A., Hamasaki, T., Sonoki, K., Takata, Y., ..., & Takehara, T. (2008). Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(10), 853-861. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01309.x>
- Kapoor, V., Kapoor, R., & Chalmers, J. (1994). Kynurenic Acid, an Endogenous Glutamate Antagonist, in Shr and Wky Rats - Possible Role in Central Blood-Pressure Regulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 21(11), 891-896. <https://doi.org/DOI 10.1111/j.1440-1681.1994.tb02460.x>
- Kelly, J. R., Borre, Y., C, O. B., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., ..., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*, 82, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Koziel, K., & Urbanska, E. M. (2023). Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus-Novels Pharmacological Target? *Cells*, 12(3). <https://doi.org/ARTN 46010.3390/cells12030460>
- Kubacka, J., Staniszewska, M., Sadok, I., Sypniewska, G., & Stefanska, A. (2022). The Kynurenine Pathway in Obese Middle-Aged Women with Normoglycemia and Type 2 Diabetes. *Metabolites*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/metabo12060492>
- Kurgan, S., Önder, C., Balci, N., Akdogan, N., Altıngöz, S. M., Serdar, M. A., & Günhan, M. (2022). Influence of periodontal inflammation on tryptophan-kynurenine metabolism: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations*, 26(9), 5721-5732. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04528-4>
- Lee, Y. H., Suk, C., Shin, S. I., & Hong, J. Y. (2023). Salivary cortisol, dehydroepiandrosterone, and chromogranin A levels in patients with gingivitis and periodontitis and a novel biomarker for

- psychological stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1147739. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147739>
- Lennartsson, A. K., Theorell, T., Kushnir, M. M., Bergquist, J., & Jonsdottir, I. H. (2013). Perceived stress at work is associated with attenuated DHEA-S response during acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1650-1657. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.010>
- Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>
- Messaoud, A., Rym, M., Wahiba, D., Neffati, F., Najjar, M. F., Gobbi, G., Manchia, M., Valtorta, F., Lotfi, G., & Comai, S. (2022). Investigation of the Relationship among Cortisol, Pro-inflammatory Cytokines, and the Degradation of Tryptophan into Kynurenine in Patients with Major Depression and Suicidal Behavior. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(25), 2119-2125. <https://doi.org/10.2174/1568026621666210909160210>
- Moon, J. S., Cheong, N. R., Yang, S. Y., Kim, I. S., Chung, H. J., Jeong, Y. W., Park, J. C., Kim, M. S., ..., & Ko, H. M. (2013). Lipopolysaccharide-induced indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the periodontal ligament. *J Periodontal Res*, 48(6), 733-739. <https://doi.org/10.1111/jre.12063>
- Nikolaus, S., Schulte, B., Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D. M., Bethge, J., Rehman, A., Tran, F., Aden, K., ..., & Schreiber, S. (2017). Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 153(6), 1504-+. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.028>
- Nisapakultorn, K., Makrudthong, J., Sa-Ard-Iam, N., Rerkyen, P., Mahanonda, R., & Takikawa, O. (2009). Indoleamine 2,3-dioxygenase expression and regulation in chronic periodontitis. *J Periodontol*, 80(1), 114-121. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080315>
- Obulareddy, V. T., Chava, V. K., & Nagarakanti, S. (2018). Association of Stress, Salivary Cortisol, and Chronic Periodontitis: A Clinico-biochemical Study. *Contemp Clin Dent*, 9(Suppl 2), S299-S304. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_289_18
- Strasser, B., Berger, K., & Fuchs, D. (2015). Effects of a caloric restriction weight loss diet on tryptophan metabolism and inflammatory biomarkers in overweight adults. *Eur J Nutr*, 54(1), 101-107. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0690-3>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Vernerová, A., Krcmová, L. K., Heneberk, O., Radochová, V., & Svec, F. (2022). Liquid

chromatography method with tandem mass spectrometry and fluorescence detection for determination of inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid as a tool for diagnosis of periodontal disease. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 212. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114644>