

**Antioksidan vitaminlerin periodontal sağlıktaki rolü**

Burak Doğan\*, Gülin Yılmaz\*, Özlem Fentoğlu\*, Fatma Yeşim Kırzıoğlu\*

\* Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Isparta, Türkiye.

**Özet**

Periodontal hastalık patogenezinde primer etiyolojik faktör dental plak olmakla birlikte doku yıkımının mikroorganizma ve ürünlerine karşı gelişen, uygun olmayan konak doku cevabı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Yakın dönem çalışmalar periodontal doku yıkımının reaktif oksijen türlerinin aktivitesi ve antioksidan defans sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana geldiğini göstermektedir. Periodontal sağlığın korunması ve yeniden kazanılmasında, antioksidan moleküllerle ilgili terapötik yaklaşımlar son zamanlarda önem kazanan konular arasındadır. Bu derlemede enzimatik olmayan antioksidanlardan C vitamini, E vitamini ve A vitamininin periodontal dokular üzerine etkisi özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antioksidan, periodontal hastalık, C vitamini, A vitamini, E vitamini**Abstract****The role of antioxidant vitamins in periodontal health**

Although dental plaque is the primary etiologic factor in the pathogenesis of periodontal disease, tissue destruction is thought to be caused by inappropriate response of the host tissue against the microorganisms and their products. Recent studies show that periodontal tissue destruction has occurred as a result of imbalance between activity of reactive oxygen species and antioxidant defence system. More recently, therapeutic approaches concerned with antioxidant molecules have come into prominence among the issues including preservation and reconstruction of periodontal health. In this review, the effects of vitamin C, vitamin E and vitamin A which are non-enzymatic antioxidants on periodontal tissues are summarized.

**Keywords:** Antioxidant, Periodontal disease, Vitamin C, Vitamin A, Vitamin E**Giriş**

Periodontal hastalık, plak biofilmi tarafından başlatılan ve dişetinde enflamasyona, periodontal doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olan mikrobiyal, kronik, enflamatuvar bir durumdur (1). Periodontal dokularda kolonize olan bakteri ve virüslere karşı, sistemik dolaşımda ve periferik sistemlerde enflamatuvar ve immün yanıt oluşmaktadır (2). Bu, hücrel ve humoral faktörleri içeren, çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin rol aldığı karmaşık, çift yönlü bir konak-mikrobiyal etkileşiminin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Primer etiyolojik ajanın özellikle subgingival biofilimde bulunan Gram negatif

anaerob ve fakültatif bakteriler olmasına karşın (3, 4), periodontal doku yıkımının temelinde, mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı gelişen uygun olmayan bir konak yanıtının sorumlu olduğuna inanılmaktadır (5). Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hipoklorik asit (HOCL) ve tekli oksijen ( $^1O_2$ ) gibi hücre içi ya da hücre dışı ortamlarda radikal oluşturabilme kapasitesine sahip moleküller 'reaktif oksijen türleri' (ROT) olarak adlandırılır (6). Oksidatif stres durumunda bu moleküllerin reaktivitesi ve toksisitesinin, birçok kronik dejeneratif hastalığın olduğu gibi periodontal hastalığın patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir (7, 8).

Müracaat tarihi: 02.12.2010

Kabul tarihi: 17.12.2010

**Yazışma Adresi/Corresponding:** Dt. Gülin Yılmaz  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji AD, Isparta  
E-mail: dtgulinyilmaz@hotmail.com

Antioksidan savunma; canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA

gibi oksitlenebilecek maddelerin oksidasyonunun önlenmesi veya geciktirilebilmesidir. Bu süreçte rol oynayan maddelere 'antioksidanlar' denir (9). Periodontal doku yıkımından, vital dokuları, hücreleri ve moleküler bileşiklerini koruyan antioksidan defans sistemi ve ROT ile proteolitik enzimler (örn. nötrofil elastaz) ve inhibitörleri (örn.  $\alpha$ 1-antitripsin) arasındaki dengenin bozulmasının sorumlu olduğuna inanılmaktadır (10). Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıkla, enflamasyon ve oksidatif strese ait biyolojik parametreler arasında güçlü korelasyonlar tespit edilmiştir (8). Vitaminler vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı bir yaşam sürdürülmesi için gerekli olan maddelerdir (7). Multivitamin/mineral desteği sıklıkla A vitamini,  $\beta$  karoten, B1 vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini, B12 vitamini, C vitamini, D vitamini, E vitamini, folik asit, niasin, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum ve selenyum bileşiklerini içermektedir. Bu besin maddelerinin çok çeşitli biyolojik etkileri olup, kronik hastalıkların önlenmesinde kimyasal koruyucu ajan olarak kullanılmalarına yönelik araştırmalar devam etmektedir (11). Antioksidan beslenme yetersizliği ve doku seviyesinde oluşan peroksidatif hasarın diğer kronik hastalıkların yanı sıra periodontal doku yıkımında da bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (12, 13). Bu derlemede enzimatik olmayan antioksidanlardan C vitamini, E vitamini ve A vitamininin periodontal dokular üzerine etkisi özetlenmiştir.

### C vitamini (Askorbik asit)

Bir antioksidan olarak C vitamini süperoksit ve  $H_2O_2$  gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini, peroksil radikallerini,  $^1O_2$ , ozon, peroksinitrit, nitrojen dioksit, nitrik oksit radikallerini ve HOCL gibi serbest radikalleri etkisiz hale getirir (14). Kollajen sentezinde, tirozin yıkımında, epinefrin sentezinde ve pek çok hidroksilasyon reaksiyonunda koenzim olarak görev alır (15). C vitamini hücrelerin DNA'sını serbest radikallerin ve mutajenlerin

etkilerinden korur (14) ve birçok hastalık sürecinde önemli olduğu düşünülen serbest radikal kaynaklı hücre hasarına karşı tamponlayıcı rol oynar (16). Dental yapıların düzenli bir şekilde oluşumu, tamiri ve bakımıyla ilişkili olarak insan vücudunda askorbik asidin etkileri ve biyodinamikleriyle ilişkili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında C vitamini yetersizliğinde dejeneratif yumuşak ve sert doku değişiklikleri, nötrofillerde bozulmuş çekirdek morfolojisi ve azalmış kemotaktik yanıt görülmüştür (17). C vitamini bağ dokuda birçok komponentin biyosentezi ve bu komponentlerin yapısal bütünlüğü ve stabilitesi için gereklidir (18). C vitamininin kollajen sentezindeki rolü nedeniyle özellikle yara iyileşmesi sırasındaki fonksiyonu önemlidir. C vitamini kollajen, karnitin ve nörotransmitter sentezinde yer alan birçok enzim için koenzim görevi görür. Ayrıca nötrofil kaynaklı kollajenaz aktivasyonunu da önler (10). Prokollajen biyosentezinde görev alan prokollajen-prolin dioksijenaz (prolin hidroksilaz) ve prokollajen-lizin 5-dioksijenaz (lizin hidroksilaz) sentezleri (enzimlerinin reaksiyonu katalizlemeleri) için C vitamini gereklidir. Bu enzimler sayesinde stabil kollajen zincirleri oluşur (16, 19). Histolojik olarak C vitamini yetersizliğinin prolin hidroksilasyonunun etkilenmesine bağlı olarak kollajen formasyonunun bozulmasına ve oral mukozanın endotoksinlere karşı geçirgenliğinin artmasına sebep olduğu gösterilmiştir (20). Dentin formasyonu ile ilişkili yapılan *in vitro* bir çalışmada askorbik uygulamasının mineralize nodüllerin ve kollajenöz proteinlerin formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (21). Farelerde askorbik asit içermeyen diyet uygulamasının, dentinde şekil bozukluğuyla birlikte mineral apozisyonu miktarında azalmaya sebep olduğu ve mandibulada kemik formasyonunu azalttığı gösterilmiştir (22). Bir başka hayvan çalışmasında C vitamini ile desteklenen grupta, kontrol grubuna göre kemik iyileşme aşamalarının daha hızlı geçildiği tespit edilmiştir (23). C vitamini yetersizliğinin azalmış kemik dansitesiyle ilişkili olduğu (24) ve yaşlı popülasyonunda kalça kırığı için risk

faktörü olduğu ortaya konulmuştur (25). C vitamini uzun süredir periodontal hastalıkta modüle edici bir adaydır. Diyetle C vitamini yetersizliği ile periodontal hastalık riskinin artması arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (26). Birçok çalışmada askorbik asidin vücutta antikor üretimini arttırdığı ve konağın antimikrobiyal özelliğini geliştirdiği gösterilmiştir (27). MacKay ve Miller 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada askorbik asidin lenfosit transformasyonunu stimüle etmesiyle insanlarda immün fonksiyonları geliştirdiğini ve kollajen sentezi, antioksidanlar ve immün sistem üzerine olan kombine etkisinin, yara iyileşme protokolleri için uygun bir destek olabileceğini göstermişlerdir (28). 2008 yılında yapılan bir çalışmada, serum ve salyada düşük miktarlarda C vitamini konsantrasyonu ile periodontal hastalık riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (29). Ayrıca dişeti oluşu sıvısı (DOS) C vitamini seviyesinin plazmaya göre 3 kat yüksek olduğu (30) ve C vitamininin nötrofil kollajenaz aktivasyonunu önlediği tespit edilmiştir (31). Nötrofillerdeki C vitamini konsantrasyonu oldukça yüksektir (26). C vitamininin nötrofil kemotaksisinin arttırılmasında, mikroorganizmaların oksidatif yıkımını kolaylaştırmada, nötrofil bütünlüğünün korunmasında ve metabolik oksidatif patlama sırasında nötrofiller tarafından oluşturulan oksidasyon ürünlerini nötralize ederek konak dokusunun korunmasında önemli bir rolü vardır (26). Deneysel periodontitis oluşturulmuş sıçanlarda C vitamini alımının, interlökin-1 $\alpha$  ve interlökin-1 $\beta$  gen ekspresyonunu kontrol grubuna göre 2 kattan fazla azalttığı ve plazma C vitamini seviyesinin %175 artmasına bağlı olarak gingival 8-hidroksideoksiguanozin seviyesinde anlamlı azalma ve indirgenmiş okside glutatyon oranlarında anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre sistemik olarak C vitamini alımının enflamatuar gen ekspresyonunu baskılaması sonucu periodontitisle ilişkili oksidatif stres üzerine faydalı etkilerinin olabileceği ortaya konmaktadır (32). 2007 yılında sıçanlar üzerine yapılan bir çalışmada C vitamininin,

yüksek kolesterolü diyetle indüklenen alveolar kemik rezorbsiyonunu, periodontal dokuların oksidatif hasarını azaltmak suretiyle baskıladığı gözlenmiştir (33). Ek olarak, C vitamini alımının sıçanlarda periodontitisle indüklenen deneysel ateroskleroz derecesini, oksidatif stresi azaltarak düşürdüğü gösterilmiştir (34). Normal ve yüksek dozlarda C vitamini uygulamasının gingival enflamasyonu ve sulkuler kanamayı azalttığı tespit edilmiştir (35). Bir başka çalışmada C vitamini eksikliğinin gingival kanamayı arttırdığı fakat cep derinliği, klinik ataçman seviyesi ve spesifik periodontal patojenler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (36). Gingival fibroblastlar üzerine *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)'in sitotoksik etkilerini inceleyen bir çalışmada, C vitamininin *in vitro* olarak *P. gingivalis*'in sitotoksik ve apoptotik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (37). Sigara içenlerde yapılan *in vivo* çalışmalarda içmeyenlere göre daha düşük C vitamini ve  $\beta$  karoten seviyeleri tespit edilmiştir (38). Sigara içen ve içmeyen bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde soluble interselüler hücre adezyon molekülü (ICAM-1) konsantrasyonunun yüksek olduğu fakat C vitamini desteğinin, soluble ICAM-1, neopterin (monosit aktivasyon belirleyicisi) ve nötrofil elastaz seviyelerine herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (39). Sigara içmeyen kronik periodontitisli hastalarda C vitamini kullanımı ve total antioksidan kapasiteyi değerlendiren bir başka çalışmada ise, C vitamini kullanımının ilave bir etki sağlamadığı tespit edilmiştir (40).

### A vitamini

A vitamini terimi, retinol (önceden şekillendirilmiş –preformed- A vitamini) ve sentetik analogları all-trans-retinoik asit ve 13-cis-retinoik asit ile gerektiğinde vücutta retinole dönüşebilen belirli karotenoidleri (pro-vitamin A'nın formları) içeren iki farklı aileden herhangi birini tanımlamak için kullanılmaktadır (41).

Retinol ve diğer retinoidlerin hücre büyüme ve farklılaşması üzerine potansiyel hormon

benzeri etkileri vardır (42). Yapılan *in vitro* çalışmalarda retinoidlerin kültüre hücrelerde çeşitli faktörlerle oluşturulmuş malign değişimleri inhibe edebildiği ve keratinizasyonu ve diğer premalign değişiklikleri tersine çevirebildiği gösterilmiştir (43). Eksikliğinde oral kavite (44), akciğer (45), mesane (46) ve kolon (47) kanserlerine yatkınlığın arttığı tespit edilmiştir. Karotenoidlerden  $\beta$  karoten ön plana çıkmakta olup dikkat çeken iki özelliği, belirli organik serbest radikallerle başa çıkabilme ve normal metabolik işlemlerde üretilen uyarılmış oksijen moleküllerini deaktive edebilme yeteneğidir (48). Dolayısıyla retinoidden bağımsız olarak dolaşımda serbest halde bulunan karotenin, karsinogenezise karşı direkt koruyucu bir etkisinin olabileceği düşünülmektedir (49). Diyetin yağ miktarıyla ilişkili olarak % 5-50 kadarı ince bağırsakta pasif difüzyonla emilen karotenoidler, triplet molekülleri ve  $^1O_2$  radikalini süpürerek antioksidan aktivite gösterirler (50).  $\beta$  karoten düşük parsiyel oksijen basıncında serbest radikal süpürücü olarak hareket etmesine karşın, yüksek oksijen basıncında prooksidan etki göstermektedir. Karotenoidler hücre membranının akışkanlığı, stabilitesi ve oksidatif hasara yatkınlığını etkileyen bileşiklerden birini oluşturmaktadırlar (51).  $\beta$  karotenin ve likopenin hücre membranında çözülebilir olmasının, lenfositlerin immün sistemdeki değişikliklere cevap verebilme yeteneklerini arttırabileceği düşünülmektedir (52). Lipofilik özellikte olup yüksek plazma konsantrasyonlarının çeşitli enflamatuar ve malign hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (53). Diğer antioksidanlarda olduğu gibi sigara içen bireylerde  $\beta$  karoten seviyeleri ve emilimi içmeyenlere göre düşük bulunmuştur (54). Düşük seviyede A vitamini alımı gibi immün fonksiyonları baskılayan durumlarda enfeksiyöz hastalık ve kanser riskinde artış olduğu gösterilmiştir (41, 55). İmmün hücrelerinin birçok koruyucu fonksiyonunun hücre membranlarının akışkanlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (52). Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak membran akışkanlığının azalması, immün

sistemdeki değişikliklere karşı lenfosit cevabını direkt etkilemektedir (56). Membran akışkanlığına ilave olarak karotenoidler ısı şok proteinlerinin indüksiyonu (57), araşidonik asit oksidasyonunun indüklenmesi gibi çeşitli bağımsız ya da ilişkili hücresel olayları kontrol edebilirler (58). Jyonouchi ve ark, tarafından yapılan bir çalışmada; *in vitro* ve *in vivo* olarak T-bağımlı antiijenlere yanıtta  $\beta$  karotenin antikor üretimini arttırdığı gösterilmiştir (59). Yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada  $\beta$  karoten desteği ile doza bağımlı olarak yardımcı T lenfosit, doğal öldürücü hücre sayılarının ve çeşitli sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (60). A vitamini, organizmanın gelişiminin sağlanmasında, yara iyileşmesinde, hücre farklılaşmasında, deri ve müköz membran epitel hücrelerinin üretimi ve idamesinde rol alır ve yetmezliğinde dermatolojik, mukozal ve oküler değişiklikler meydana gelebilir (61). Yapılan hayvan çalışmalarında, A vitamini yetmezliğinde gingival epitelde hiperkeratozis, cep oluşumu, sement rezorpsiyonu ve osseoz değişiklikler gibi olumsuzluklar oluştuğu gösterilmiştir (62). A vitamini yetersizliğinde dentin tabakasında daralma ve düzensizlik, ameloblast ve odontoblastların farklılaşmasında ve kalsifikasyonlarında bozuklukla beraber mine hipoplazileri, sementte kalınlaşma, periodontal ligamentte daralma ve düzensizlik, labial alveolar periostta ve alveol kemiğinde kalınlaşma tespit edilmiş ve replasman tedavisiyle bulguların geri döndürülebileceği gösterilmiştir (63). A vitamini hücre farklılaşmasını etkilemek suretiyle kollajen metabolizmasında rol almaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, A vitamini ve retinoik asidin kollajen sentezini arttırması ve fibroblast farklılaşmasını etkilemesi yoluyla kollajen birikimi ve fibroplazi üzerinde uyarıcı *in vivo* etkisi olabileceği gösterilmiştir (64). Yapılan bir çalışmada retinoik asit reseptör- $\beta$  mRNA'sının premalign oral lezyonlarda selektif olarak ortadan kalktığı ve 13-cis-retinoik asit tedavisiyle restore edilebileceği, dolayısıyla oral karsinogenezisin önlenmesinde retinoik asit reseptör- $\beta$ 'nin

kullanışlı bir marker olabileceği gösterilmiştir (65). Aksine sigara içenlerde oral mukozal lezyonların prevalansını değerlendiren bir çalışmada,  $\alpha$  tokoferol ya da  $\beta$  karoten desteğinin oral mukozal değişikliklerin önlenmesinde önemli bir rol aldığı hipotezi desteklenmemiştir (66). Retinoik asidin oral keratinositlerde claudin-1 ve claudin-4 gibi sıkı bağlantı moleküllerinin salımını değiştirdiği, dolayısıyla klinik tedavide, uzun dönem retinoid uygulamasında dikkatli olunması gerektiği gösterilmiştir (67). Periodontal sağlık ve serum antioksidan düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 60-70 yaş grubu erkeklerde, özellikle düşük serum  $\beta$  kriptonin ve  $\beta$  karoten seviyeleri ile artmış periodontitis prevalansı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (68).

### E vitamini

Doğada  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  gibi çeşitli tokoferol ve tokotrienollerden oluşan sekiz adet bileşiği tanımlamak için kullanılan E vitamininin en yüksek biyolojik aktivite gösteren formu  $\alpha$  tokoferoldür (69). E vitamini majör bir zincir kırıcı antioksidan olup serbest radikal saldırısının erken aşamalarında hücre membranlarını koruyarak lipid peroksidasyonuna karşı defansın ilk hattını oluşturmaktadır (70). Doğada bulunan etkili yağda çözünen antioksidan olan E vitamini, hücre membranında bulunan ve membranın yapısı, fonksiyonu için önemli olan doymamış yağ asitlerini korumaktadır (71). Yapılan izole kültür çalışmalarında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hücre aracılı oksidasyonunun, yüksek miktarlarda E vitamini ile 24 saatten daha fazla bir süre önlendiği gösterilmiştir (72). Ayrıca antioksidan olarak E ve C vitamininin LDL oksidasyonunun baskılanmasında sinerjistik bir etkileşimde oldukları tespit edilmiştir (73). E vitamininin vasküler düz kas hücre proliferasyonuna engel olan protein kinaz C'nin inhibisyonuyla birlikte (74), trombosit agregasyonunun inhibisyonu, damar endotelinden nitrik oksit üretiminin engellenmesi, makrofaj ve nötrofillerden

süperoksit üretiminin engellenmesi, adezyon molekülü kollajenaz ve reseptör süpürücü (SR-A and CD36) salımının engellenmesi ve bağ doku büyüme faktörü salımının artırılması olaylarında rol oynadığı gösterilmiştir (75). Fizyolojik seviyelerde  $\alpha$  tokoferol konsantrasyonunun endotel hücrelerinden ICAM-1 (76) ve vasküler hücre adezyon molekülü (77) sentezini baskılayarak monosit adezyonunu azalttığı tespit edilmiştir (76).  $\alpha$  tokoferolün, sitozolik faktör p47<sup>phox</sup>'ın fosforilasyonunu ve translokasyonunu baskılayıp, NADPH oksidaz bütünlüğünü bozmak suretiyle süperoksit radikali oluşumunu baskıladığı ve buna bağlı olarak respiratuar patlamayı %40'lara kadar inhibe edebildiği gösterilmiştir (78). E vitamini desteği alan bireylerde yapılan bir çalışmada E vitamininin prostaglandin E 2 ve/veya lipid peroksidasyon ürünlerini azaltması yoluyla immün yanıtı anlamlı derecede arttırdığı gözlenmiştir (79). Oral ve faringeal kanserlerin gelişiminde, erkeklerin lif, karoten, C ve E vitamini alımıyla, bayanların ise C vitamini ve lif alımıyla daha düşük risk altında oldukları tespit edilmiştir (80). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada da oral kanserli grupta plazma E ve C vitamin konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (81). Periodontal hastalıkta E vitaminin rolüne yönelik farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Cohen ve ark, detertraj ve kök yüzeyi düzleştirmesine ek olarak %5'lik topikal E vitamini jeli uygulamasının plak formasyonu ve periodontitis üzerine ek bir yarar sağlamadığını tespit etmişlerdir (82). Aynı araştırmacılar 1993 yılında yaptıkları başka bir çalışmalarında ise E vitamininin kemik kaybına karşı anlamlı derecede koruyucu bir rolü olduğunu ortaya koymuşlardır (83). Sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada E vitamini ve selenyum kombinasyonunun kollajen yıkımını azalttığı tespit edilmiştir (84). Ayrıca E vitamini desteğinin gingival yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur (85). 2000 yılında yapılan çalışmada, E vitamini ile muamele edilmiş oral epitel hücrelerinde, hidroksil radikal konsantrasyonunun azaldığı, fakat hidroksil

radikalleriyle indüklenen hücre siklusunun etkilenmediği gösterilmiştir (86).

## Sonuç

Yapılan çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde antioksidan vitaminlerin periodontal doku yıkımının engellenmesinde ve normal fizyolojik olayların

## Kaynaklar

1. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, et al. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18(3 Suppl):1-11.
2. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2005;38:33-62.
3. Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp* 1995;61:73-101.
4. Consensus report. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1996;1(1):926-932.
5. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3(1-2):31-60.
6. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990;280(1):1-8.
7. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
8. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):287-296.
9. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot (Lond)* 2003;91 Spec No:179-194.
10. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007;43:160-232.
11. Huang HY, Caballero B, Chang S, et al. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006(139):1-117.

sürdürülmesinde önemli rol oynadıkları dikkat çekmektedir. Periodontal destekleyici tedavi olarak antioksidan vitaminlerin kullanımda hangi vitaminin, hangi dozda, ne süreyle ve hangi durumlarda uygulanması gerektiğine yönelik tam bir fikir birliği sağlanamamış olması uzun dönemli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

12. Speirs RL, Beeley JA. Food and oral health: 2. Periodontium and oral mucosa. *Dent Update* 1992;19(4):161-162, 164-167.
13. Enwonwu CO. Cellular and molecular effects of malnutrition and their relevance to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1994;21(10):643-657.
14. Iqbal K, Khan A, Khattak MMAK. Biological significance of ascorbic acid (Vitamin C) in human health-a review. *P. J. N.* 2004;3:5-13.
15. Birlouez-Aragon I, Tessier FJ. Antioxidant vitamins and degenerative pathologies. A review of vitamin C. *J Nutr Health Aging* 2003;7(2):103-109.
16. Bsoul SA, Terezhalmay GT. Vitamin C in health and disease. *J Contemp Dent Pract* 2004;5(2):1-13.
17. Goldschmidt MC. Reduced bactericidal activity in neutrophils from scorbutic animals and the effect of ascorbic acid on these target bacteria in vivo and in vitro. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6 Suppl):1214S-1220S.
18. Mazzotta MY. Nutrition and wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 1994;84(9):456-462.
19. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1086-1107.
20. Alfano MC, Miller SA, Drummond JF. Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. *Ann N Y Acad Sci* 1975;258:253-263.
21. Vaananen MK, Markkanen HA, Tuovinen VJ, et al. Dental caries and mutans

- streptococci in relation to plasma ascorbic acid. *Scand J Dent Res* 1994;102(2):103-108.
22. Ogawara M, Aoki K, Okiji T, et al. Effect of ascorbic acid deficiency on primary and reparative dentinogenesis in non-ascorbate-synthesizing ODS rats. *Arch Oral Biol* 1997;42(10-11):695-704.
23. Yilmaz C, Erdemli E, Selek H, et al. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121(7):426-428.
24. Kipp DE, Grey CE, McElvain ME, et al. Long-term low ascorbic acid intake reduces bone mass in guinea pigs. *J Nutr* 1996;126(8):2044-2049.
25. Simon JA, Hudes ES, Tice JA. Relation of serum ascorbic acid to mortality among US adults. *J Am Coll Nutr* 2001;20(3):255-263.
26. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, et al. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71(8):1215-1223.
27. Thomas WR, Holt PG. Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence. *Clin Exp Immunol* 1978;32(2):370-379.
28. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003;8(4):359-377.
29. Rai B, Anand SC. Serum and Salivary Vitamin C in Periodontal Disease. *Adv. in Med. Dent. Sci.* 2008;2(2):26-27.
30. Meyle J, Kapitza K. Assay of ascorbic acid in human crevicular fluid from clinically healthy gingival sites by high-performance liquid chromatography. *Arch Oral Biol* 1990;35(4):319-323.
31. Suomalainen K, Sorsa T, Lindy O, et al. Hypochlorous acid induced activation of human neutrophil and gingival crevicular fluid collagenase can be inhibited by ascorbate. *Scand J Dent Res* 1991;99(5):397-405.
32. Tomofuji T, Ekuni D, Sanbe T, et al. Effects of vitamin C intake on gingival oxidative stress in rat periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2009;46(2):163-168.
33. Sanbe T, Tomofuji T, Ekuni D, et al. Oral administration of vitamin C prevents alveolar bone resorption induced by high dietary cholesterol in rats. *J Periodontol* 2007;78(11):2165-2170.
34. Ekuni D, Tomofuji T, Sanbe T, et al. Vitamin C intake attenuates the degree of experimental atherosclerosis induced by periodontitis in the rat by decreasing oxidative stress. *Arch Oral Biol* 2009;54(5):495-502.
35. Jacob RA, Omaye ST, Skala JH, et al. Experimental vitamin C depletion and supplementation in young men. Nutrient interactions and dental health effects. *Ann N Y Acad Sci* 1987;498:333-346.
36. Leggott PJ, Robertson PB, Jacob RA, et al. Effects of ascorbic acid depletion and supplementation on periodontal health and subgingival microflora in humans. *J Dent Res* 1991;70(12):1531-1536.
37. Staudte H, Guntsch A, Volpel A, et al. Vitamin C attenuates the cytotoxic effects of *Porphyromonas gingivalis* on human gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2010;55(1):40-45.
38. Cowan CG, Calwell EI, Young IS, et al. Antioxidant status of oral mucosal tissue and plasma levels in smokers and non-smokers. *J Oral Pathol Med* 1999;28(8):360-363.
39. Scott DA, Poston RN, Wilson RF, et al. The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflamm Res* 2005;54(3):138-144.
40. Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM. Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81(11):1547-1554.
41. Hennekens CH, Mayrent SL, Willett W. Vitamin A, carotenoids, and retinoids. *Cancer* 1986;58(8 Suppl):1837-1841.
42. Moore T. Effects of vitamin A deficiency in animals: Pharmacology and toxicology of vitamin A. WH Sebrell, Harris RS, Editors. ed. *The Vitamins*. New York:Academic Press; 1967: 245-266, 280-294.
43. Chopra DP, Wilkoff LJ. Reversal by vitamin A analogues (retinoids) of hyperplasia induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in mouse prostate organ

- cultures. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(4):923-930.
44. Rowe NH, Gorlin RJ. The effect of vitamin A deficiency upon experimental oral carcinogenesis. *J Dent Res* 1959;38(1):72-83.
45. Nettesheim P, Snyder C, Williams ML, et al. Effect of vitamin A on lung tumor induction in rats. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1975;16:54.
46. Cohen SM, Wittenberg JF, Bryan GT. Effect of avitaminosis A and hypervitaminosis A on urinary bladder carcinogenicity of N-(4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)formamide. *Cancer Res* 1976;36(7 PT 1):2334-2339.
47. Newberne PM, Rogers AE. Rat colon carcinomas associated with aflatoxin and marginal vitamin A. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(2):439-448.
48. Krinsky NI, Deneke SM. Interaction of oxygen and oxy-radicals with carotenoids. *J Natl Cancer Inst* 1982;69(1):205-210.
49. Demopoulos HB, Pietronigro DD, Flamm ES, et al. The possible role of free radical reactions in carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol* 1980;3(4 Spec No):273-303.
50. Hinds TS, West WL, Knight EM. Carotenoids and retinoids: a review of research, clinical, and public health applications. *J Clin Pharmacol* 1997;37(7):551-558.
51. Wiseman H. Dietary influences on membrane function: importance in protection against oxidative damage and disease. *Nutr Biochem* 1996; 7:2-15.
52. Bendich A. Physiological role of antioxidants in the immune system. *J Dairy Sci* 1993;76(9):2789-2794.
53. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004;58(2):100-110.
54. Chow CK, Thacker RR, Changchit C, et al. Lower levels of vitamin C and carotenes in plasma of cigarette smokers. *J Am Coll Nutr* 1986;5(3):305-312.
55. Karter DL, Karter AJ, Yarrish R, et al. Vitamin A deficiency in non-vitamin-supplemented patients with AIDS: a cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8(2):199-203.
56. Bendich A, Antioxidant vitamins and immune response. RK Chandra, Editor. ed. *Nutrition and Immunology*. New York:Alan R. Liss; 1988: 125-147.
57. Schwartz JL, Singh RP, Teicher B, et al. Induction of a 70 kD protein associated with the selective cytotoxicity of beta-carotene in human epidermal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;169(3):941-946.
58. Halevy O, Sklan D. Inhibition of arachidonic acid oxidation by beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol. *Biochim Biophys Acta* 1987;918(3):304-307.
59. Jyonouchi H, Zhang L, Gross M, et al. Immunomodulating actions of carotenoids: enhancement of in vivo and in vitro antibody production to T-dependent antigens. *Nutr Cancer* 1994;21(1):47-58.
60. Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM, et al. Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: evidence for a dose-response relationship. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1):90-94.
61. Stanford TW, Rees TD. Acquired immune suppression and other risk factors/indicators for periodontal disease progression. *Periodontol 2000* 2003;32:118-135.
62. Frandsen AM. Periodontal tissue changes in vitamin A deficient young rats. *Acta Odontol Scand* 1963;21:19-34.
63. Schour I, Hoffman MM, Smith MC. Changes in the incisor teeth of albino rats with vitamin a deficiency and the effects of replacement therapy. *Am J Pathol* 1941;17(4):529-562 510.
64. Demetriou AA, Levenson SM, Rettura G, et al. Vitamin A and retinoic acid: induced fibroblast differentiation in vitro. *Surgery* 1985;98(5):931-934.
65. Lotan R, Xu XC, Lippman SM, et al. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995;332(21):1405-1410.
66. Liede K, Hietanen J, Saxen L, et al. Long-term supplementation with alpha-



tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. *Oral Dis* 1998;4(2):78-83.

67. Hatakeyama S, Ishida K, Takeda Y. Changes in cell characteristics due to retinoic acid; specifically, a decrease in the expression of claudin-1 and increase in claudin-4 within tight junctions in stratified oral keratinocytes. *J Periodontol* 2010;45(2):207-215.

68. Linden GJ, McClean KM, Woodside JV, et al. Antioxidants and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol* 2009;36(10):843-849.

69. Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999;13(10):1145-1155.

70. Horwitt MK. Interpretations of requirements for thiamin, riboflavin, niacin-tryptophan, and vitamin E plus comments on balance studies and vitamin B-6. *Am J Clin Nutr* 1986;44(6):973-985.

71. Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995;49(3):345-361.

72. Jessup W, Rankin SM, De Whalley CV, et al. Alpha-tocopherol consumption during low-density-lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1990;265(2):399-405.

73. Sato K, Niki E, Shimasaki H. Free radical-mediated chain oxidation of low density lipoprotein and its synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch Biochem Biophys* 1990;279(2):402-405.

74. Boscoboinik D, Szweczyk A, Hensey C, et al. Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein kinase C. *J Biol Chem* 1991;266(10):6188-6194.

75. Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM. Non-antioxidant molecular functions of alpha-tocopherol (vitamin E). *FEBS Lett* 2002;519(1-3):8-10.

76. Martin A, Foxall T, Blumberg JB, et al. Vitamin E inhibits low-density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(3):429-436.

77. Yoshikawa T, Yoshida N, Manabe H, et al. alpha-Tocopherol protects against expression of adhesion molecules on

neutrophils and endothelial cells. *Biofactors* 1998;7(1-2):15-19.

78. Cachia O, Benna JE, Pedruzzi E, et al. alpha-tocopherol inhibits the respiratory burst in human monocytes. Attenuation of p47(phox) membrane translocation and phosphorylation. *J Biol Chem* 1998;273(49):32801-32805.

79. Meydani SN, Barklund MP, Liu S, et al. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;52(3):557-563.

80. Gridley G, McLaughlin JK, Block G, et al. Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer* 1990;14(3-4):219-225.

81. Manoharan S, Nagini S. Lipid peroxidation and antioxidant status in oral cancer patients. *Med. Sci. Res.* 1994;22:291-292.

82. Cohen RE, Ciancio SG, Mather ML, et al. Effect of vitamin E gel, placebo gel and chlorhexidine on periodontal disease. *Clin Prev Dent* 1991;13(5):20-24.

83. Cohen ME, Meyer DM. Effect of dietary vitamin E supplementation and rotational stress on alveolar bone loss in rice rats. *Arch Oral Biol* 1993;38(7):601-606.

84. Asman B, Wijkander P, Hjerpe A. Reduction of collagen degradation in experimental granulation tissue by vitamin E and selenium. *J Clin Periodontol* 1994;21(1):45-47.

85. Kim JE, Shklar G. The effect of vitamin E on the healing of gingival wounds in rats. *J Periodontol* 1983;54(5):305-308.

86. Royack GA, Nguyen MP, Tong DC, et al. Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E. *Oral Oncol* 2000;36(1):37-41.