



**T.C. İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**AĞIZ SOLUNUMU GÖZLENEN ÇOCUKLARIN  
TÜKÜRÜKLERİNDE OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN  
STATÜNÜN BELİRLENMESİ**

**ELİF ALTINDAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi GÜLCE ESENTÜRK**

**İKİNCİ TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ZAHİDE ESRA DURAK**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI  
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI**

**İSTANBUL/2025**



**T.C. İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**AĞIZ SOLUNUMU GÖZLENEN ÇOCUKLARIN  
TÜKÜRÜKLERİNDE OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN  
STATÜNÜN BELİRLENMESİ**

**ELİF ALTINDAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi GÜLCE ESENTÜRK**

**İKİNCİ TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ZAHİDE ESRA DURAK**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI  
PEDODONTİ DOKTORA PROGRAMI**

**İSTANBUL/2025**

## BEYAN

Bu tez araştırması; düşünsel kurgusu, yöntem seçimi, veri toplama, istatistiksel çözümlenme ve raporlanması dâhil olmak üzere tamamen tarafımdan yürütülmesiyle ortaya çıkmıştır.

Bu çalışma kapsamında üretilmeyen bilgi, veri ve ifadeler bilimsel yazım kurallarına uygun biçimde atıf yapılmış, ilgili kaynaklar kaynakçada eksiksiz gösterilmiştir. Tez metni, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi bünyesinde kullanılan bilimsel benzerlik/“intihal tespit” yazılımında taranmış ve kurumca belirlenen eşik ve standartlarla uyumlu bulunmuştur.

Araştırma, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun, 19.03.2025 tarih ve 2025/06-04 karar numarası ile verdiği onay doğrultusunda, katılımcı haklarına ve araştırma etiğine uygun biçimde yürütülmüştür. Gelecekte bu beyanla çelişebilecek herhangi bir durum saptanması hâlinde, doğacak etik ve hukuki sonuçların sorumluluğunu üstleneceğimi kabul ve taahhüt ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı

Elif Altındal

## **İTHAF**

Yaşama sevincim, kızım Mercan'a...

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü yolculuğum boyunca bilgi ve zamanını cömertçe paylaşan, tezimin her aşamasında yönlendirmeleriyle ufkumu açan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gülce ESENTÜRK'e ve ikinci danışmanım Doç. Dr. Zahide Esra DURAK'a,

Çalışmanın olgunlaşmasında yapıcı eleştirileri ve teşvik edici tutumlarıyla her zaman yanımda olan hocalarım Prof. Dr. Buğra ÖZEN, Prof. Dr. Günseli GÜVEN POLAT, Prof. Dr. Zafer ÇEHRELİ, Prof. Dr. Ceyhan ALTUN ve Dr. Öğr. Üyesi Gizem YOĞURUCU DEĞERLİ başta olmak üzere emeği geçen tüm öğretim üyelerine,

Eğitim sürecim boyunca dostluklarını ve yardımlarını her zaman hissettiğim arkadaşlarım, Dr. Dt. Mine TIRNAKSIZ MÜFTÜOĞLU, Dt. Seda SAYGILI ÖZAYDIN, Dt. Yasemin VURAL, Dt. Seda YALVAÇ, Dt. Sena ÖZDİL CÖMERTOĞLU, Dt. Berre UZUN PEKİNTÜRK, Dt. Elanur ÇAPRAZ KÖK, Dt. İpek ÖNER ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana sundukları imkanlar ve sonsuz sevgileri ile desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen canım annem Neriman ÖZBEK, canım dedem Orhan ÖZBEK ve canım anneannem Ferniyaz ÖZBEK'e,

Eğitim hayatım ve her anımda, desteğiyle bana güç veren, her zorluk ve mutlulukta yanımda olan canım eşim Kamer Enes ALTINDAL'a,

Doğduğu günden beri hayata farklı bakabilmemi sağlayan, varlığıyla beni dünyanın en mutlu insanı yapan kızım Mercan ALTINDAL'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	XII
ÖZET.....	XIX
ABSTRACT.....	XXI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ağız Solunumu.....	5
2.1.1. Ağız Solunumunun Sınıflandırılması.....	5
2.1.2. Ağız Solunumunun Prevalansı.....	5
2.1.3. Ağız Solunumunun Etiyolojisi.....	6
2.1.3.1. Adenoid Hipertrofi.....	6
2.1.3.2. Tonsiller Hipertrofi.....	7
2.1.3.3. Alerjik Rinit.....	7
2.1.3.4. Nazal Septum Deviasyonu.....	7
2.1.3.5. Kraniofasiyal Anomaliler.....	7
2.1.3.6. Nöromusküler Nedenler.....	8
2.1.3.7. Davranışsal (Alışkanlığa Bağlı) Nedenler.....	8
2.1.4. Ağız Solunumunun Etkileri.....	8
2.1.4.1. Ağız Solunumunun Genel Sağlığa Etkileri.....	8
2.1.4.2. Ağız Solunumunun Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri.....	9
2.1.5. Ağız Solunumunun Tanısal Değerlendirilmesi.....	10
2.1.5.1. Anamnez ve Klinik Muayene.....	11
2.1.5.1.1. Çift Taraflı Ayna Testi.....	11
2.1.5.1.2. Su Tutma Testi (Massler'ın Su Tutma Testi).....	12
2.1.5.1.3. Dudak Kapama Testi (Bant Testi).....	12
2.1.5.1.4. Kelebek Testi (Pamuk İpliği Testi).....	13

2.1.5.2. Radyolojik İnceleme .....	13
2.1.5.3. Bakteriyolojik ve Serolojik İnceleme.....	13
2.2. Tükürük .....	13
2.2.1. Tükürüğün Yapısı ve İçeriği .....	13
2.2.2. Tükürüğün Görevleri.....	14
2.3. Serbest Radikaller ve Oluşum Mekanizmaları.....	15
2.3.1. Lipidler Üzerine Etkileri .....	16
2.3.1.1. Malondialdehit .....	16
2.3.2. Proteinler Üzerine Etkileri .....	17
2.3.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	17
2.3.4. DNA Üzerine Etkileri .....	17
2.4. Reaktif Oksijen Türleri .....	18
2.4.1. Süperoksit Radikali .....	18
2.4.2. Hidrojen Peroksit .....	19
2.4.3. Hidroksil Radikali .....	20
2.4.4. Hipokloröz Asit .....	20
2.4.5. Singlet oksijen .....	20
2.5. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT).....	20
2.6. Antioksidanlar .....	21
2.6.1. Antioksidanların Sınıflandırılması .....	21
2.6.1.1 Endojen Antioksidanlar.....	22
2.6.1.1.1 Enzimatik Antioksidanlar .....	22
2.6.1.1.1.1 Süperoksit Dismutaz (SOD).....	22
2.6.1.1.1.2 Katalaz.....	25
2.6.1.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz .....	25
2.6.1.1.1.4 Glutasyon Redüktaz.....	26
2.6.1.1.2 Non-Enzimatik Antioksidanlar .....	26
2.6.1.1.2.1 Glutasyon.....	26
2.6.1.1.2.2 Melatonin .....	27
2.6.1.1.2.3 Ürik Asit.....	27
2.6.1.1.2.4 Bilirubin .....	27
2.6.1.1.2.5 Albumin .....	28
2.6.1.1.2.6 Koenzim Q10 .....	28

2.6.1.1.2.7 Alfa-Lipoik Asit .....	28
2.6.1.1.2.8 Selenyum.....	29
2.6.1.1.2.9 Serüloplazmin .....	29
2.6.1.1.2.10 Transferrin (TF).....	29
2.6.1.2. Eksojen Antioksidanlar .....	29
2.6.1.2.1 Alfa-Tokoferol .....	29
2.6.1.2.2 Askorbik asit .....	30
2.6.1.2.3 Beta-karoten .....	30
2.6.1.2.4. Folik Asit.....	30
2.7. Oksidan Ve Antioksidan Parametrelerin Tayini .....	30
2.7.1 Süperoksit Dismutaz Ölçüm Yöntemleri .....	30
2.7.1.1 Nitroblue tetrazolium ile SOD Tayini .....	31
2.7.1.2 WST-1 ile SOD Tayini .....	31
2.7.2 Katalaz Aktivitesinin Ölçüm Yöntemleri.....	32
2.7.3 Malondialdehit Ölçüm Yöntemleri .....	32
2.7.3.1 Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARS) Testi.....	33
2.7.3.2 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) .....	33
2.7.3.3 Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS).....	33
3.BİREY ve YÖNTEM.....	35
3.1. Etik Kurul Onayı.....	35
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	35
3.3. Evren ve Örneklem .....	35
3.4. Sınıflama ve Kriterler.....	36
3.5. Veri Toplama .....	36
3.5.1. Klinik Muayene.....	37
3.5.1.1. Ağız Solunumu Değerlendirme Formu .....	37
3.5.1.2. Tükürük Örneklerinin Toplanması .....	37
3.5.2. Laboratuvar Çalışmaları.....	38
3.5.2.1. SOD Ölçüm Metodu .....	38
3.5.2.2 Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçüm Metodu .....	40
3.5.2.3. Malondialdehit Ölçüm Metodu .....	41
3.6. İstatistiksel Analiz .....	43
4. BULGULAR.....	44

5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR .....	64
8. EKLER.....	84
Ek 1: Etik kurul onayı .....	84
Ek 2: Kurum İzni.....	85
Ek 3: Araştırma amaçlı çalışma için çocuk rıza formu .....	88
Ek 4: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu .....	90
Ek 5: Ağız solunumu değerlendirme formu .....	92
9. ÖZGEÇMİŞ .....	95

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Antioksidanların Sınıflandırılması .....	23
Tablo 3.1. SOD aktivitesi ölçüm metoduna ait protokol.....	39
Tablo 3.2. CAT aktivitesi ölçüm metoduna ait protokol .....	40
Tablo 3.3. MDA ölçümü metoduna ait protokol .....	42
Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri .....	44
Tablo 4.2 Ayna testi sonuçlarına göre olguların dudak kapanışında eksiklik olup olmaması açısından olguların frekans dağılımları .....	45
Tablo 4.3. Gruplara göre olguların SOD, MDA ve CAT düzeyleri.....	45
Tablo 4.4. Tüm örneklem içerisinde olguların kolay yorulup yorulmamasına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri.....	46
Tablo 4.5. Tüm örneklem içerisinde olguların gün içerisinde aşırı uyukulu hissedip hissetmediklerine göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri .....	46
Tablo 4.6. Tüm örneklem içerisinde olguların ayna testi sonuçlarına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri.....	47
Tablo 4.7. Gruplar içerisinde SOD, MDA ve CAT düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	48
Tablo 4.8. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında SOD, MDA ve katalaz ölçümlerindeki değişim üzerinde solunum şeklinin etkisinin incelenmesi – çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları .....	49

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Obstrüktif ve normal solunum arasındaki fark .....	5
Şekil 3.1. MDA standart grafiği .....	42
Şekil 4.1. Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların SOD ölçümlerine ilişkin bar grafik .....	50
Şekil 4.2. Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların MDA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.....	50
Şekil 4.3. Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların CAT ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.....	51

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

%	Yüzde
±	Artı/Eksi
<	Küçüktür
α	Alfa
β	Beta
°C	Santigrat derece
ΔOD	Absorbans farkı (Optik Dansite değişimi)
/	Bölme işareti
d	Gün
f	Frekans (Hz)
g/ gr	Gram
IU	International Unit (Uluslararası Birim)
MA	Milian Absorbans
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre

mM	Milimolar
$\mu$ l	Mikrolitre
$\mu$ mol	Mikromol
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
p	İstatistiksel anlamlılık düzeyi
pH	Hidrojen İyon Konsantrasyonu
pO <sub>2</sub>	Parsiyel Oksijen Basıncı
r	Korelasyon katsayısı
U/mg	Enzim aktivitesi birimi (ünite/mg protein)
U/mL	Enzim aktivitesi birimi (ünite/mL)
v/v	Hacim/hacim oranı
w/v	Ağırlık/hacim oranı
x	Çarpma işareti / konsantrasyon oranı
8-OHdG	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
AH	Adenoid Hipertrofi
ALA)	Alfa-lipoik asit

ATP	Adenozin Trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	Katalaz
CFU	Koloni oluşturan birim (Colony Forming Unit)
CH <sub>3</sub>	Metil grubu
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Etil grubu
CoQ	Koenzim Q
CoQH <sub>2</sub>	İndirgenmiş Koenzim Q
Cu <sup>+</sup>	Bakır iyonu (+1)
CuCl <sub>2</sub>	Bakır (II) klorür
Cu/Zn-SOD	Bakır-Çinko Süperoksit Dismutaz
CTTH	Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı
DHLA	Dihidrolipoik Asit
DMFT/dmft	Çürük, eksik, dolgulu diş sayısı (Decayed, Missing, Filled Teeth/Teeth)
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	2,4-Dinitrofenilhidrazin

EC-SOD	Ekstraselüler Süperoksit Dismutaz
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi)
Fe <sup>2+</sup>	Demir iyonu (+2)
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
GSSG	Glutasyon Disülfid (Oksitlenmiş Glutasyon)
H	Hidrojen Atomu
H <sub>2</sub> O	Su
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
HCl	Hidrojen Klorür
HO·	Hidroksil Radikali
HOCl	Hipokloröz Asit

HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
IL-1	Interlökin-1
ILS	Incompetent Lip Seal
KBB	Kulak Burun Boğaz
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Monopotasyum Fosfat
KO	Ksantin Oksidaz (XO)
LFQ	Label-Free Quantification
LPO	Lipid Peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
Mn-SOD	Manganez Süperoksit Dismutaz
MPO	Miyeloperoksidaz
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Azot
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sodyum Karbonat
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Disodyum Fosfat
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (indirgenmiş form)
NaOH	Sodyum Hidroksit
NBT)	Nitroblue Tetrazolium
NO	Nitrik Oksit Molekülü
NO•	Nitrik Oksit Radikali
O <sub>2</sub>	Moleküler oksijen
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Singlet oksijen
<sup>3</sup> O <sub>2</sub>	Triplet oksijen (üçlü oksijen molekülü) (atmosferik oksijen)
O <sub>2</sub> • <sup>-</sup>	Süperoksit Anyon Radikali
•OH	Hidroksil radikali
ONOO <sup>-</sup>	peroksinitrit
OSAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
P450	Sitokrom P450 (Pigment 450 nm absorpsiyon piki)
RNT	Reaktif Nitrojen Türleri
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz

SOD1	Sitoplazmik Cu/Zn-SOD
SOD2	Mitokondriyal Mn-SOD
SOD3	Ekstraselüler SOD
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAC	Total Antioksidan Kapasite
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
TCA	Triklorasetik Asit
TEP	Tetraetoksipropan
TF	Transferrin
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
UV	Ultraviyole
WST-1	Water soluble tetrazolium
Zn <sup>2+</sup>	Çinko İyonu (+2)

## ÖZET

# AĞIZ SOLUNUMU GÖZLENEN ÇOCUKLARIN TÜKÜRÜKLERİNDE OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN STATÜNÜN BELİRLENMESİ

ALTINDAL, Elif

**İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Pedodonti  
ABD, Doktora Tezi, İstanbul**

Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Malondialdehit (MDA), tükürükte ölçülebilen biyokimyasal belirteçler olup; oral ve sistemik oksidatif dengeyi değerlendirmede önemli göstergeler olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, ağız solunumu yapan çocukların tükürüklerindeki oksidatif stres göstergelerini değerlendirmektir. Bu doğrultuda lipid peroksidasyonu ürünü olan Malondialdehit ile temel antioksidan enzimler olan Süperoksit Dismutaz ve Katalaz düzeyleri tükürükte karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Çalışma İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, 6-12 yaş aralığında, koopere ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan çocuklar üzerinde yapılmıştır. Kliniğe çalışmadan bağımsız nedenlerle başvuru yapan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara, klinik muayene ve solunum değerlendirme testleri uygulanarak, ağız veya burun solunumu yapan hasta grupları oluşturulmuştur. Ardından tükürük numunelerinin alınması için hastalara ikinci bir randevu verilmiştir. Bu ziyarette, her katılımcıdan sabah saatlerinde pasif yöntem kullanılarak 3 mL uyarılmamış tam tükürük örneği toplanmış ve -20 °C'de saklanmıştır. Soğuk zincir ile laboratuvara iletilen numuneler +4 derece buzdolabında çözdürülerek deney aşamasına geçilmiştir. Bu çalışmada, antioksidan savunma enzimleri olarak SOD, CAT ve oksidatif stres belirteci olarak MDA düzeyleri, NBT ve TBARS esaslı spektrofotometrik yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Ağız solunumu yapan çocukların tükürüklerinde MDA düzeylerinin burun solunumu yapanlara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Buna karşılık ağız solunumu grubunda SOD ve CAT aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Yapılan regresyon analizleri, solunum paterninin oksidatif

stres parametreleri üzerinde yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak anlamlı bir belirleyici faktör olduğu göstermektedir.

Bu çalışma, çocuklarda ağız solunumunun, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak tükürükte artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan aktivite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: ağız solunumu; CAT; MDA; SOD; tükürük

## **ABSTRACT**

### **DETERMINATION OF OXIDANT AND ANTIOXIDANT STATUS IN THE SALIVA OF MOUTH-BREATHING CHILDREN**

**ALTINDAL, Elif**

**Istanbul Health and Technology University Institute of Graduate Studies,  
Department of Pedodontics, Ph.D. Thesis, Istanbul**

Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT), and Malondialdehyde (MDA) are biochemical markers that can be measured in saliva and are considered important indicators for assessing oral and systemic oxidative balance. This study aimed to enroll children aged 6–12 years who exhibited mouth breathing and presented to the Clinic of the Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Istanbul Health and Technology University. The objective was to evaluate salivary oxidative stress indicators in children with mouth breathing. Accordingly, salivary levels of malondialdehyde, a lipid peroxidation product, together with the activities of key antioxidant enzymes superoxide dismutase and catalase were assessed.

The study was conducted on cooperative children aged 6–12 years without systemic disease who presented to the clinic. Patients who presented to the clinic for reasons unrelated to the study but met the inclusion criteria were subjected to clinical examination and respiratory assessment tests, after which they were categorized into mouth-breathing or nasal-breathing groups. Participants were then given a second appointment for saliva collection. At this visit, 3 mL of unstimulated whole saliva was collected from each participant in the morning using the passive method and stored at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Upon arrival, the samples were thawed at  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$  and processed for analysis. In this study, SOD activity and MDA levels were analyzed using NBT- and TBARS-based spectrophotometric assays, respectively and CAT activity was determined by a spectrophotometric method.

The findings showed that salivary MDA levels were significantly higher in children with mouth breathing than in those with nasal breathing. Conversely, SOD and CAT activities were significantly lower in the mouth-breathing group than in the control group.

This study revealed that mouth breathing in children is associated with increased oxidative stress and decreased antioxidant activity in saliva, independent of age and sex.

Keywords: CAT; MDA; mouth breathing; saliva; SOD

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum, organizmada enerji üretimi başta olmak üzere birçok hayati fonksiyonun sürdürülebilmesi için gerekli olan fizyolojik bir mekanizmadır (1). Fizyolojik koşullar altında solunum burun yoluyla gerçekleştirilir. Burun boşlukları; solunan havayı ısıtma, nemlendirme ve filtreleme gibi işlevleri sayesinde, havanın akciğerlere ideal koşullarda ulaşmasını sağlar (2). Ancak çeşitli anatomik, fonksiyonel veya çevresel etkenler nedeniyle bu fizyolojik yol bozulabilir ve hava, ağız yoluyla alınmaya başlanabilir. Bu durum, başta çocukluk çağı olmak üzere tüm yaş gruplarında çeşitli sistemik ve orofasiyal olumsuzluklara yol açabilmektedir (3) .

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) hücrel antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşacak düzeyde birikmesiyle ortaya çıkan ve hücrel yapılarda hasara neden olan bir durumdur. Bu süreç; inflamasyon, doku yıkımı, bağışıklık sistemi bozuklukları ve hücre ölümü gibi çeşitli patofizyolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda, ağız solunumunun yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda biyokimyasal düzeyde de değişikliklere yol açabileceği ve bu etkilerin özellikle oksidatif stres mekanizması üzerinden değerlendirilebileceği öne sürülmektedir (4).

Serbest radikaller; yapılarında eşleşmemiş elektronlar taşıyan moleküller olup, başta lipidler, DNA ve proteinler olmak üzere birçok biyolojik yapıyla reaksiyona girebilmektedirler (5)(6). Farklı kanser türleri, yaşlanma mekanizması, kalp ve damar hastalıkları, sinir sisteminde dejeneratif değişimler gibi pek çok hastalık tablosunda yer almaktadırlar (6). Bu moleküller vücutta hem endojen (mitokondriyal solunum, inflamasyon vb.) hem de eksojen (UV, sigara dumanı, çevresel toksinler) kaynaklardan oluşabilmektedir. Oksijen ya da nitrojen içeriklerine göre reaktif oksijen türleri (ROT) ya da reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak sınıflandırılırlar (7).

Ağız boşluğu ve tükürük, vücudun oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadır (8). Tükürük, sahip olduğu antioksidan enzimler ve proteinler sayesinde sadece ağız sağlığını korumakla kalmaz, aynı zamanda sistemik oksidatif dengeye de katkı sağlar. Ancak ağız solunumu sırasında tükürüğün buharlaşması ve akış hızının azalması, bu savunma sistemlerinin etkinliğini azaltmakta, sonuç olarak oksidatif stres düzeylerinde artışa yol açabilmektedir (9)(10).

Tükürüğün yapısında bulunan antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) dikkat çekmektedir. SOD; reaktif oksijen türlerini daha az toksik ürünlere dönüştürerek hücreyi oksidatif hasardan koruyan bir enzimdir (11). Bu özelliğiyle memeli dokularındaki en güçlü enzimatik antioksidanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tükürükte bulunan enzimatik antioksidanlar içerisinde etkinlik bakımından ikinci sırada yer alır (12). Katalaz (CAT) ise; hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) moleküllerini, su ( $H_2O$ ) ile oksijene ( $O_2$ ) parçalar ve bu reaksiyon sayesinde oksidatif hasarı önler (13). Katalaz oksijenli solunum yapan canlıların neredeyse tamamında bulunan temel bir antioksidandır; bitki, hayvan ve aerobik bakterilerin hücrelerinde bulunmaktadır (6,13). Öte yandan, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan Malondialdehit (MDA), oksidatif stresin en yaygın kullanılan biyomarkerlarından biridir. MDA, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşime girerek hasar görmesi sonucu ortaya çıkan ve hücresel membran bütünlüğünü bozan toksik bir son üründür (14–16).

Hem SOD ve CAT hem de MDA, tükürükte ölçülebilir biyokimyasal göstergeler olup, oral ve sistemik oksidatif dengeyi izlemek açısından büyük önem taşımaktadır (17). Literatürde yetişkin bireylerde çeşitli sistemik ve çevresel faktörlerin bu biomarkerlar üzerindeki etkilerini değerlendiren birçok çalışma bulunmasına karşın, çocuk popülasyonunda ağız solunumu ve oksidatif stres ilişkisini ele alan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız, ağız solunumu yapan çocuklarda tükürükteki oksidatif stres göstergesi olan MDA ile antioksidan kapasiteyi gösteren SOD ve CAT düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede, ağız solunumu gibi yaygın bir alışkanlığın çocuklardaki oksidatif stres ve antioksidan savunma dengesi üzerindeki olası etkileri ortaya konması planlanmıştır; elde edilen veriler ile ağız solunumu kaynaklı komplikasyonların erken dönemde belirlenmesine yönelik farkındalığın artırılmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda şu hipotezler test edilmiştir:

$H_{01}$ : Ağız solunumu yapan çocuklarla burun solunumu yapan çocuklar arasında SOD düzeyleri yönünden anlamlı bir fark yoktur.

$H_{02}$ : Ağız solunumu yapan çocuklarla burun solunumu yapan çocuklar arasında CAT düzeyleri yönünden anlamlı bir fark yoktur.

H<sub>1</sub>: Ağız solunumu yapan çocuklarda MDA düzeyleri burun solunumu yapanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Solunum, organizmada enerji birikimi olarak kullanılan Adenozin Trifosfat (ATP)'ı üretmek için gerçekleşen hücresel düzeyde fizyolojik bir mekanizmadır ve yaşam için gerekli oksijeni sağlar. Solunum sistemi, solunum yolları ve akciğerler olmak üzere iki bölüme ayrılır. Solunum yolları; dışarıdan alınan oksijenin akciğerlere iletilmesini ve kandan akciğerlere geçen karbondioksitli havanın dış ortama atılmasını sağlar. Solunum yolları; burun, farinks, larinks, trakea ve bronşlardan oluşur. Akciğerler ise oksijen ve karbondioksit değişiminin olduğu solunum organıdır (1).

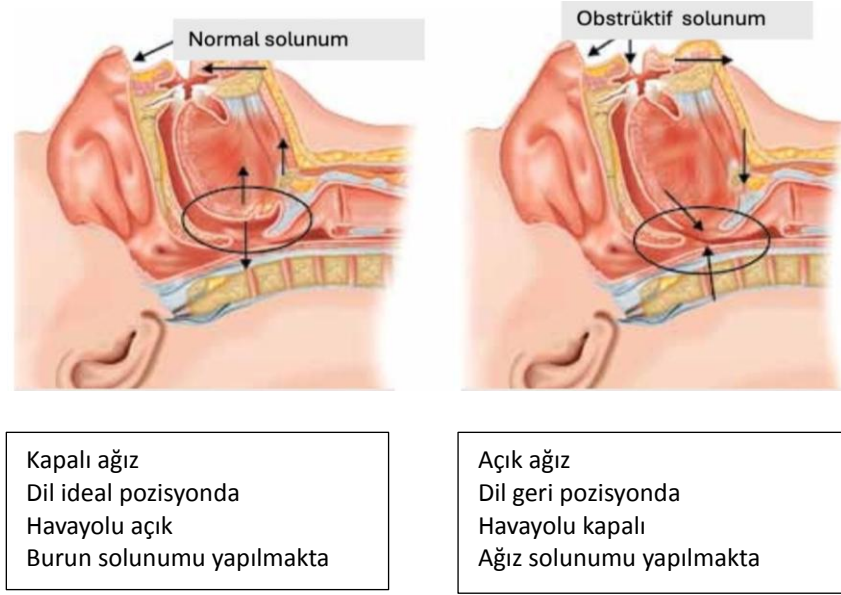
Ağız boşluğunun aksine, burun boşlukları solunan havayı ısıtma, nemlendirme ve filtreleme işlevine sahiptir. Bu durum, soğuk algınlığı, grip, alerjik reaksiyonlar gibi rahatsızlıklara yakalanma olasılığını azaltır. Ek olarak burun solunumu, güçlü bir bronkodilatör ve vazodilatör olan, antiviral ve antibakteriyel etkileri bulunan nitrik oksit alımının artmasına katkıda bulunarak vücutta oksijen taşıma kapasitesini iyileştirir (18). Moss ve Salentijn tarafından 1969 yılında ortaya konan fonksiyonel matriks teorisine göre de, burnun normal solunum işlevi, kraniofasiyal yapıların dengeli gelişimi için hayati öneme sahiptir (19).

Fizyolojik olarak solunumun burun yoluyla gerçekleşmesi beklenir; ancak bazı durumlarda bu patern ağız solunumuna dönüşebilir. Ağız solunumu, alınan havanın %25–30'undan fazlasının burun yerine ağız yolundan geçmesi olarak tanımlanır (9). Sanılanın aksine yalnızca ağızdan solunum paterni nadir değildir ve olguların önemli bir bölümünde kısmen ağızdan, kısmen de burundan gerçekleşen karışık solunum paterni gözlenmektedir (20).

Hastalar çeşitli obstrüksiyonlar (tıkanıklıklar) nedeniyle azalan havayolu hacmini artırmak için burun solunumunu bırakarak ağız solunumuna geçilebilmektedir (Şekil 2.1). Havayolunun kısıtlanması iki şekilde olabilir:

- a) Total Blokaj: Nazal pasaj tamamen tıkanmıştır.
- b) Kısmi Blokaj: Nazal pasajda kısmi tıkanma vardır (21).

**Şekil 2.1.** Obstrüktif ve normal solunum arasındaki fark (22)



## 2.1. Ağız Solunumu

### 2.1.1. Ağız Solunumunun Sınıflandırılması

Ağız solunumu, Sim ve Finn tarafından yapılan sınıflamada (1987), etiyolojisine göre obstrüktif, alışkanlık (habitual) ve anatomik olmak üzere üç kategoriye ayrılır (22):

- Obstrüktif tip: Nazal hava yolundaki fiziksel tıkanıklıklar, ağız solunumunun adaptif bir yanıt olarak ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle alerjik rinit veya adenoid hipertrofisi gibi burun hava yolunu daraltan patolojiler, çocuğun zorunlu olarak ağızdan nefes almasıyla sonuçlanır.
- Alışkanlık (Habitual) tip: Tıkanıklıkların ortadan kaldırılmasına rağmen ağız solunumunun devam ettiği durumlarda görülebilen bir durumdur. Adenotonsillektomi sonrası hava yolu açıklığı sağlanmış olsa bile, çocuğun alışkanlık nedeniyle ağız solunumu yapmaya devam etmesi bu duruma örnek olarak verilebilir.
- Anatomik tip: Dudak yetersizliği gibi yapısal sınırlılıklar nedeniyle bireyin istem dışı ağız solunumunu devam ettirdiği durumdur.

### 2.1.2. Ağız Solunumunun Prevalansı

Literatürde ağız solunumu için farklı prevalans aralıkları bildirilmiştir. Yamaguchi ve arkadaşlarının (2015), 2–6 yaş arası 468 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada ağız

solunumu prevalansı %57.5 olarak bildirilmiştir (23). Kogue ve arkadaşları ise 4–6 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, %22,8'lik prevalans bildirmişlerdir (24). Karma dişlenme dönemini içeren çalışmalarda, ağız solunumu için bildirilen prevalans aralığı %29,0-%53,3 arasında değişmektedir (20,24,25).

### **2.1.3. Ağız Solunumunun Etiyolojisi**

Üst solunum yolu; nazal kavite, nazofarenks, orofarenks ve laringofarenks olmak üzere dört bölüme ayrılır. Alt solunum yolundaki trakea ve bronşların aksine, üst solunum yolu sert dokularla desteklenmemektedir. Bu nedenle üst solunum yolu, çevresindeki dokuların (örneğin nazal mukoza, adenoidler ve tonsiller) büyüklüğü, şekli ve konumundan doğrudan etkilenir ve bu dokularda meydana gelen patolojik değişiklikler hava akımının geçişini engelleyebilir. Adenotonsiller hipertrofi, çocuklarda ağız solunumunun en yaygın nedenidir (9).

#### **2.1.3.1. Adenoid Hipertrofi**

Adenoidler, diğer adıyla faringeal tonsiller, insan vücudunun periferik immün organlarıdır ve nazofarenksin tavanı ile arka duvarının birleşim noktasında yer alırlar. Adenoidler, solunum yolunun ilk savunma kapısını oluşturur. İnhalasyon veya yutma yoluyla alınan çeşitli antijenlere ilk maruz kalan bölgedir. Bu durum, çeşitli antijenlerle tekrarlayan uyarılara ve kendi iç inflamasyonlarına bağlı olarak adenoid hipertrofisine (AH) yol açabilir (26).

Doğumdan itibaren adenoidler, solunum sistemimizin ayrılmaz bir parçasıdır. Yaşla birlikte kademeli olarak büyürler ve yaklaşık altı ile yedi yaşlarında en büyük boyutlarına ulaşırlar. Bu kritik dokular daha sonra atrofi sürecine girerek geriler ve sonunda nazofarenks duvarının mukozasıyla bütünleşirler (27).

AH, sıklıkla çeşitli komorbidetelerle birlikte görülür. Bu hastalarda; artmış overjet, posterior çapraz kapanış, yüksek damak kubbesi, dar dental arklar gibi belirgin dental özellikler, yüz yüksekliğinde orantısız değişikliklerle karakterize edilen ve 'Adenoid yüz' olarak adlandırılan tipik yüz özellikleri sıklıkla gözlenmektedir. Adenoid yüz görünümüne sahip bireylerde anormal solunum paternleri özellikle de ağız solunumu yaygın olarak görülmektedir. Adenoid hipertrofisi genellikle uyku sırasında horlama ve ağzın açık duruşuyla birlikte seyreder (3).

### **2.1.3.2. Tonsiller Hipertrofi**

Tonsillerin büyümesi de üst hava yolunu tıkayarak ağız solunumuna neden olabilir. Ergin palatinal tonsillerin hipertrofik olması, adenoidlerle birlikte üst solunum yolunda obstrüksiyon yaratarak ağızdan solunum gereksinimini artırır (9).

Tonsiller genellikle 2–5 yaşlarında en aktif gelişim dönemindedir. Normal fizyolojik koşullarda, adenoid ve tonsiller 14–15 yaşlarına gelindiğinde çoğu bireyde atrofiye uğrayarak kaybolur. Ancak patolojik olarak hipertrofik olan adenoid ve tonsiller normal şekilde atrofiye uğrayamaz. Bu durum, farenksin kesitsel alanını daraltır ve nazal solunumu engeller. Çocuklar yeterli oksijen alabilmek için tamamen veya kısmen ağızdan solunum yapmak zorunda kalırlar (9).

### **2.1.3.3. Alerjik Rinit**

Mevsimsel veya yıl boyu devam eden alerjik rinit, nazal mukozada inflamasyon ve ödemle seyreder. Bu durum kronik nazal tıkanıklığa yol açarak ağız solunumuna sebep olabilir. Alerjik rinitin klasik belirtileri arasında; nazal tıkanıklık, akıntı, hapşırma, burun kaşınması ve bazı durumlarda ağız solunumunun yer aldığı belirtilmiştir (28).

### **2.1.3.4. Nazal Septum Deviasyonu**

Çocuklarda solunum zorluklarının sık görülen nedenlerindedir. Her zaman belirgin semptomlar göstermese de pediatrik popülasyonun yaklaşık %30'unu etkileyebileceği belirtilmiştir. Pediatrik popülasyonda düzeltilmeyen bir septum deviasyonu genellikle büyüme ile ilerler. Bu durum, yaş ilerledikçe artan semptomları açıklayabilir (29).

### **2.1.3.5. Kraniofasiyal Anomaliler**

Kraniofasiyal anomaliler, kraniofasiyal iskeletin ve yumuşak dokuların yapısal bozukluklarını kapsar. Bu anatomik kısıtlılıklar, üst solunum yolunun anatomisini etkileyerek bireyleri ağız solunumu yapmaya eğilimli hale getirebilir (30).

Burun deliklerinin daralması ve nazal köprünün düzleşmesi nazal obstrüksiyonlara neden olabilir. Dilin boyutu normal olsa da küçük bir ağız ve orofarinks nedeniyle göreceli makroglossi izlenebilir (31). Adenoid ve tonsiller normal boyutlarda olmasına rağmen, orofarengeal alanda darlık gelişebilir ve bu durum üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (32).

### **2.1.3.6. Nöromüsküler Nedenler**

Üst hava yolu tonusundaki bozukluklar veya nöromüsküler hastalıklar da ağız solunumu ile ilişkili olabilir. Farenks ve ağız çevresi kaslarında hipotoni veya spazm olması nazal solunumu zorlaştırarak ağız yoluyla solunuma yol açar (27).

### **2.1.3.7. Davranışsal (Alışkanlığa Bağlı) Nedenler**

Anatomik bir engel olmasa bile, bazı çocuklar ağız solunumunu bir alışkanlık olarak sürdürebilir. Bu durum literatürde “habitual ağız solunumu” olarak adlandırılır ve nazal obstrüksiyon olmaksızın sürekli olarak ağızdan solunum yapılmasını tarif eder (24).

Kronik sinüzit, nazal polipler veya çevresel etkiler, nazal hava yolunun tıkanıklığına neden olabilen diğer olası nedenler arasında gösterilmektedir (3).

### **2.1.4. Ağız Solunumunun Etkileri**

#### **2.1.4.1. Ağız Solunumunun Genel Sağlığa Etkileri**

Ağız solunumu, bireylerin fiziksel gelişimi ve genel sağlık durumunu olumsuz etkileyebilecek çok sayıda zararlı sonuca yol açabilmektedir. Çocuklarda ağız solunumunun en yaygın nedenleri arasında gösterilen Adenoid ve tonsil hipertrofisi, çocukluk çağında sık görülen gece horlaması, burun tıkanıklığı, ağızdan solunum ve koku alma duyusunda azalma gibi çeşitli solunum semptomlarıyla karakterize durumlardır. Bu sorunların ötesinde var olan semptomlar; tekrarlayan otitis media, obstrüktif uyku apnesi sendromu ve sinüzit gibi ciddi ikincil komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur. Bu durumlar yalnızca anlık solunum sorunlarıyla sınırlı kalmayıp normal kraniofasiyal gelişimi, nörolojik fonksiyonları ve genel sağlığı da potansiyel olarak etkileyebilir (3). 2016 yılında yapılan bir sistematik derleme; ağız solunumu yapan çocukların, burun solunumu yapanlara kıyasla öğrenme güçlükleri yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (33).

Kronik ağız solunumu, solunum verimini azaltarak bireylerin gün içinde daha kolay yorulmasına yol açabilir. Sürekli ağızdan nefes alma, kandaki karbondioksit seviyesini düşürerek hemoglobinin oksijeni dokulara bırakma kapasitesini sınırlar. Bunun sonucunda dokuların oksijenlenmesi azalır, hücresel enerji üretimi aksar ve yorgunluk hissi ortaya çıkar (34). Nitekim sürekli ağızdan nefes alan çocukların, burundan nefes alanlara kıyasla uyku sırasında daha fazla oksijen desatürasyonu yaşadığı gösterilmiştir

(35). Bu oksijen yetersizliği ve verimsiz solunum, dokularda oksidatif stres oluşumunu kolaylaştırarak bunun sonucunda da yorgunluk hissini artırabilmektedir (36)

Ağız solunumu yapan hastalarda, uyku solunum bozuklukları da sıklıkla görülmektedir (37). Ağız solunumu, üst hava yolu obstrüksiyonuyla ilişkili olarak çocuklarda uyku kalitesini bozarak, gün içinde aşırı uykulu hissetmeye yol açabilir (38–40). Yeterli ve kaliteli uyku, vücudu oksidatif streten koruyan önemli bir işleve sahiptir. Kalitesiz uyku, tıpkı sigara, yüksek kolesterol veya hipertansiyon gibi risk faktörlerine benzer şekilde hücre içinde oksidatif strese yol açar. Bu yüzden, kronik uykusuzluk durumlarında vücutta serbest radikal üretimi artar ve hücreler bu duruma karşı savunma mekanizmalarını devreye sokmaya çalışır (41).

Birçok alışma, ağız solunumunu büyüme geriliği ve büyüme hormonu salınımında azalma ile ilişkilendirmekte, etkili bir ağız solunumu tedavisinden (klinik ve/veya cerrahi) sonra bu durumların düzelebileceğini göstermektedir (2,3,37).

Ayrıca ağız solunumunun astım, gastrointestinal disfonksiyon gibi durumlara da yol açabileceği ileri srlmektedir (2,36).

#### **2.1.4.2. Ağız Solunumunun Ağız ve Diş Sağlığına Etkileri**

Ağız solunumu, bireylerin fizyolojik gelişimini ve ağız sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu etkinin derecesi; sendromun süresi, şiddeti, başladığı yaş ve tedavinin ne kadar erken uygulandığı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (42).

Ağız sağlığı üzerindeki en yaygın etkiler; dişler üzerindeki sürekli tükürük akışı kaybı ile, tükürüğün lokal antibakteriyel etkisi veya temizleyici etkisinin azalmasıdır (24,42). Ağızdan solunumla oluşan sürekli hava akışı, özellikle ağzın n bölgesinde dişleri ve mukozayı kurutarak kronik gingival inflamasyona, periodontal hastalıklara, Streptococcus mutans düzeyinde artışa ( $CFU > 10^5$ ) ve daha yüksek plak indeks değerlerine yol açabilir (36).

Ağız solunumu yapan bireylerde, uyku sırasında normal solunuma kıyasla intraoral pH düzeyinde azalma gözlendiğinden, dental erozyon ve çürük riskinin artabileceği bildirilmiştir (36,43). Ayrıca sürekli ağız solunumu yapılması, tükürüğün buharlaşmasına yol açarak ağız kuruluğuna (kserostomi) neden olabilir. Ağız kuruluğu ve artmış bakteri birikimi, kötü kokuya sebep olan uçucu sülfür bileşiklerinin üretimini artırabilir ve bunun neticesinde halitozis oluşabilir (42,43).

Ağız solunumunun büyüme gelişim çağında, uzun süreli devam etmesi dentofasiyal maloklüzyonlara da neden olabilmektedir (21,36). Fiziksel sonuçlar açısından incelendiğinde, ağız solunumu yapan çocuklarda çeşitli karakteristik morfolojik ve postüral değişiklikler gözlenebilir. Bunlar arasında; uzun yüz görünümü, düşük göz kapakları, göz altlarında koyu halkalar, açık ağız, hipotonik ve kuru dudaklar, dar burun delikleri, hipotonik yanak kasları, yüksek damak, üst çenede darlık, posterior bölgede çapraz kapanış, anterior açık kapanış ve ön dişlerin proklinasyonu ile Angle Sınıf II'ye eğilim gösteren oklüzal ilişki sayılabilir. Bu tipik görünüm adenoid yüz diye tarif edilmiştir (20,44).

Ağız solunumu yapan bireylerde dudaklar genellikle tam kapanmaz ve bu durum literatürde Incompetent Lip Seal (ILS) olarak adlandırılır (45). Özellikle çocuklarda ağız solunumu, yüz ve ağız yapılarında uyumsuz kas pozisyonlarına yol açarak dudakların sürekli açık kalmasına neden olur (24). Bebekler ve çocuklarda yapılan çalışmalarda, ağız solunumunun dudak kapanış yetersizliği ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Dudakların kapanmaması, büyüme çağındaki çocuklarda ağız fonksiyonlarının sağlıklı gelişimini olumsuz etkileyebilen ciddi sonuçlar doğurabilir (46). Burun solunumu yapan çocuklarda, dudaklar kapalı tutularak ağız boşluğu sınırlanır ve dil damakta konumlandırılır. Oysa ağız solunumunda bu dengeli dudak ve dil pozisyonu bozulur ve üst diş kavsinde daralma, ön açık kapanış gibi problemler ortaya çıkabilir (47)

Bunlara ek olarak ağız solunumu yapan hastalarda; servikal lordoz, tüm bedeni etkileyen postüral değişiklikler, fonasyon-artikülasyon organlarının morfolojisi ve tonusunda değişiklikler de görülebilir (20).

Tedavi edilmeyen ağız solunumu, anormal dental ve maksillofasiyal gelişime yol açabilir ve dentofasiyal sistemin sağlığını olumsuz etkileyebilir (9).

### **2.1.5. Ağız Solunumunun Tanısal Değerlendirilmesi**

Ağız solunumunun erken tanı alması, bu durumun düzeltilmesi ve ilişkili olabilecek ikincil durumların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Ağız solunumu alışkanlığının doğru şekilde tanınması; ayrıntılı bir anamnez, klinik muayene ve tanısal testleri gerektirebilir (48).

### 2.1.5.1. Anamnez ve Klinik Muayene

Klinik muayene öncesinde, hastanın anamnezi ayrıntılı olarak alınmalıdır. Bu süreçte hekimlerin ebeveynlere veya doğrudan çocuğa yönelttiği sorular genellikle dudak pozisyonu ile çocuğun ağız açık uyuyup uyumadığına odaklanır. Diğer yaygın sorular arasında horlama, uyku sırasında yastığa salya akıtma, mevcut alerjiler, kolay yorulma, sık soğuk algınlığı öyküsü ve diğer ilgili belirtiler yer almaktadır (25).

Kliniğe gelen bir hastanın görsel değerlendirilmesi ve klinik muayenesi sırasında dikkat edilmesi gereken bazı kriterler şu şekilde belirtilmiştir (49):

- Çocuğun dudaklarını kapalı tutup tutamadığı
- Postür
- Anterior ve posterior açık kapanış varlığı
- Göz altı morlukları
- Uzun yüz görünümü
- Üst çene ön dişlerinde gingivitis
- Posterior çapraz kapanış ve diğerleri

Klinik muayene sırasında, ağız solunumu tanısını doğrulamaya yardımcı olan bazı solunum testleri de uygulanabilir. Solunum testleri ayırıcı tanı açısından faydalı olmakla birlikte klinisyenlerin en uygun tedavi yöntemine karar vermelerine de yardımcı olur.

Ağız solunumu tanısında kullanılan; çift taraflı ayna testi, su tutma testi ve bant testi (dudak kapama testi) klinikte kolay uygulanabilen, invaziv olmayan değerlendirme araçları olarak belirtilmektedir. Ancak tek bir solunum testi kullanıldığında, çocuğun ağızdan mı yoksa burundan mı solunum yaptığına dair elde edilen sonuçlar güvenilir kabul edilememektedir. Bu nedenle hataları en aza indirmek amacıyla en az iki solunum testinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Özellikle ayna testi ile su tutma testi veya dudak kapama testi kombinasyonunun, çocuğun solunum paterninin doğru bir şekilde tanımlanmasında yardımcı olabileceği belirtilmiştir (49,50).

#### 2.1.5.1.1. Çift Taraflı Ayna Testi

Çift taraflı ayna testi, çift taraflı bir aynanın burun deliklerinin altına yerleştirilmesi ve aynanın üst ya da alt kısmında oluşan buğunun gözlemlenmesini içerir. Buğunun üst

kısımda olması burun solunumunu, alt kısımda olması ise ağız solunumunu gösterir. Her iki kısımda da buğulanma olması, her iki yolla birlikte solunum yapıldığını ve ağız solunumundan destek alındığını gösterir (50,51). Çift taraflı ayna testi, literatürde “fog testi (buğu testi)” olarak da bilinir (48).

Bu testte kullanılan materyal düz bir çift taraflı ayna veya özel bir ayna olan Glatzel aynası olabilir. Glatzel aynası üzerinde buğu mesafesini ölçmeye yarayan bir ölçek bulunur ve bu sayede nazal hava akımı hakkında yarı-kantitatif bilgi elde edilebilir. Buharlaştırmanın 30 mm’den kısa olması düşük nazal akıma, 30 mm’den büyük olması ise yeterli nazal solunuma işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda, üç dakika içinde aynada oluşan buhar alanının çapını ölçerek 30 mm altında kalanların ağız solunumu lehine yorumlanabileceğini bildirilmiştir. Ancak genel klinik pratikte bu kadar detaylı ölçüm yerine yukarıda anlatılan nitel gözlem yönteminin de yeterli olabileceği belirtilmektedir (49).

#### **2.1.5.1.2. Su Tutma Testi (Massler’in Su Tutma Testi)**

Su tutma testi, 1950’lerden bu yana ortodonti literatüründe bilinen Massler’in suyu ağızda tutma testi olarak da anılır. Uygulamada çocuğa yaklaşık 15 mL oda sıcaklığındaki su, bir bardak veya enjektör yardımıyla verilir ve dudaklarını kapatarak suyu yutkunmadan ağızda tutması söylenir. Süre kronometre ile ölçülür. Test esnasında dudak kenarları gözlemlenir. Çocuk zorlanmaya başlarsa dudak kenarlarında kasılmalar, suyu yutmamak için çaba belirtileri görülebilir (51).

Solunum testlerini standardize etmek amacıyla değerlendirme süresi olarak üç dakikalık bir süre tercih edilmiştir. Uzun gibi görünen bu sürenin seçimi; ağız solunumunun obstrüksiyona bağlı olduğu durumlarda dahi bireyin burundan kısa süreli nefes alabilmesi gibi olasılıkları dışlamak içindir (49).

Su, üç dakika veya daha uzun süre ağızda tutulabiliyorsa nazal solunum lehine değerlendirme yapılır. Üç dakikadan kısa sürede suyu tutamama durumu ise ağız solunumu göstergesi olarak kabul edilmektedir (52).

#### **2.1.5.1.3. Dudak Kapama Testi (Bant Testi)**

Bant testinde, hastanın dudakları kağıt bant ile kapatılır ve bu şekilde burundan rahatça ne kadar süreyle nefes alabilecekleri bir zamanlayıcı yardımıyla değerlendirilir.

Hastalar üç dakika boyunca yalnızca burundan nefes almayı başarabiliyorsa, testi geçmiş olarak kabul edilir ve burun solunumu yaptığı düşünülebilir. Bu test literatürde “Dudak kapama testi” olarak da bilinmektedir. Güvenli, basit, düşük maliyetli ve makul bir yöntemdir. Bireydeki nazal obstrüksiyonu ve/veya ağız solunumu alışkanlığını fark ettirmede yüksek derecede kullanım kolaylığı sunmaktadır (50,53)

#### **2.1.5.1.4. Kelebek Testi (Pamuk İpliği Testi)**

Kelebek şekline getirilen pamuk iplikleri burun deliklerinin altına, üst dudağın üzerine yerleştirilir. Bu test; hasta nefes verdiğiğinde, pamuk lifleri aşağıya doğru hareket ediyorsa hastanın burundan nefes aldığını yani nazal solunum yaptığını gösterir. Eğer lifler yukarı doğru hareket ediyorsa, hastanın ağızdan nefes aldığını yani ağız solunumu yaptığını göstermektedir (44).

#### **2.1.5.2. Radyolojik İnceleme**

Adenoid büyümesine bağlı nazofarengeal obstrüksiyon, ağız solunumunun başlıca nedenlerinden biridir. Nazal obstrüksiyonun değerlendirilmesinde lateral sefalogramlar adenoid hipertrofi ve üst solunum yolu obstrüksiyonu tanısında diagnostik açıdan güvenilir bir yöntemdir (54)(55).

Radyolojik değerlendirmede lateral kafa grafisinin yanı sıra gerektiğinde nazofarenksin durumunu daha ayrıntılı incelemek için Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) de kullanılabilir (42).

#### **2.1.5.3. Bakteriyolojik ve Serolojik İnceleme**

Tonsillerin enfeksiyöz hastalıklarında patojen etkenin tanısı için yayma, kültür, antibiyotik duyarlılık testleri, antijen ve toksin saptanması, flow sitometri, polimeraz zincir reaksiyonu, hibridizasyon gibi yöntemlere başvurulabilir (56).

## **2.2. Tükürük**

### **2.2.1. Tükürüğün Yapısı ve İçeriği**

Tükürük, berrak, hafif asidik özellikte mukoseröz bir ekzokrin sekresyondur. Büyük ve küçük tükürük bezlerinden ve diş eti oluşu sıvısından gelen sıvıların karmaşık bir karışımıdır. Ayrıca ağız bakterilerini ve gıda artıklarını da içermektedir (57).

Tükürük; sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat ve fosfatlar gibi çeşitli elektrolitlerden oluşmaktadır. Ayrıca tükürükte immüoglobulinler, proteinler, enzimler, müsinler ve üre ile amonyak gibi azotlu bileşikler de bulunmaktadır. Bu bileşenler, aşağıda sıralanan genel işlev alanlarında birbirleriyle ilişkili şekilde etkileşir (57):

- Bikarbonatlar, fosfatlar ve üre, tükürüğün pH'ını ve tamponlama kapasitesini düzenler.
- Makromoleküler proteinler ve müsinler, oral mikroorganizmaların temizlenmesi, bir araya getirilmesi (aglutinasyon) ve/veya bağlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca dental plak metabolizmasına katkıda bulunur.
- Kalsiyum, fosfat ve proteinler, çözünme karşıtı olarak birlikte çalışmaktadır ve diş yüzeyinde demineralizasyon ile remineralizasyon süreçlerini düzenlemektedir.
- İmmüoglobulinler, proteinler ve enzimler antibakteriyel etki sağlamaktadır.

Ağız boşluğu ve tükürük, oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturarak; mikroorganizmalara, toksinlere ve oksidanlara karşı koruyucu etki sağlar (8). Tükürüğün antioksidan güç kapasitesinin bozulmasının bir sonucu olarak oksidatif stres artabilmektedir (10). Tükürüğün yapısında vücudun antioksidan savunma sistemine katkı veren önemli enzimler de yer almaktadır. Tükürükte bulunan, antioksidan enzimler arasında özellikle süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz dikkat çekmektedir (8).

### **2.2.2. Tükürüğün Görevleri**

Tükürüğün görevleri, ağız sağlığını korumaya ve uygun bir ekolojik denge oluşturmaya hizmet eden beş ana kategori altında sınıflandırılabilir. Bunlar;

- Kayganlaştırma ve koruma,
- Tamponlama etkisi ve temizleme,
- Diş bütünlüğünün korunması,
- Antibakteriyel aktivite,
- Tat alma ile sindirim olarak sıralanabilir (4,58).

Daha önce de belirtildiği gibi, tükürük bileşenleri, birden fazla işlevi olan ve birbiriyle örtüşen rollerle birlikte çalışır; bu roller aynı anda hem yararlı hem de zararlı etkiler gösterebilir (8).

### 2.3. Serbest Radikaller ve Oluşum Mekanizmaları

Serbest radikaller, bağımsız bir şekilde varlık gösterebilen moleküler yapılar veya parçalar olması sebebiyle "serbest", yapılarındaki dış atomik ya da moleküler orbitallerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron bulundurmaları nedeniyle de "radikal" olarak tanımlanırlar (5).

Bir serbest radikaldeki eşleşmemiş elektron, çoğunlukla bulunduğu atom veya grubu gösteren; •H (hidrojen atomu), •OH (hidroksil), •CH<sub>3</sub> (metil) ve •CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (etil) gibi bir nokta ile ifade edilir (5). Serbest radikaller; eşleşmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile süratli bir şekilde reaksiyona girerek bu moleküllerin yapılarını değiştiren, kısa ömürlü, kararsız, kimyasal reaktiviteleri yüksek molekül veya atomlardır (6,59,60).

Serbest radikal oluşumu; hücrelerde enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda sürekli olarak gerçekleşmektedir. Enzimatik reaksiyonlar arasında solunum zinciri, fagositoz, prostaglandin sentezi ve sitokrom P450 sistemi gibi reaksiyonlar sayılabilmektedir. Serbest radikaller ayrıca oksijenin, organik bileşiklerle enzimatik olmayan reaksiyonlarından ve iyonize radyasyonun başlattığı süreçlerden de ortaya çıkabilmektedir (61).

Serbest radikaller, endojen ve eksojen kaynaklardan üretilebilirler. Kaynak olarak oksijeni/nitrojeni kullanır ve buna göre reaktif oksijen türleri veya reaktif nitrojen türleri olarak ayrılırlar (7). Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) birçok aerobik hücrede oluşan ve normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan moleküllerdir (62).

Serbest radikaller, yapılarındaki eşleşmemiş elektronlar nedeniyle lipid, DNA ve protein gibi yapılarla rahatça reaksiyona girebilmektedirler (6). Farklı kanser türleri, yaşlanma mekanizması, kalp ve damar hastalıkları, sinir sisteminde dejeneratif değişimler gibi pek çok hastalık tablosunda yer alırlar (6). Ancak düşük miktarlarda; mitokondride ATP üretimi, kanser hücrelerinin yok edilmesi, hücresel gelişme, enfeksiyonlara karşı koruma gibi olumlu etkileri de vardır (63).

Serbest radikaller, doku hasarına çeşitli mekanizmalarla neden olurlar. Bu mekanizmalar şunları içermektedir (64) :

- Lipid peroksidasyonu
- DNA hasarı

- Protein hasarı
- Antiproteazlar gibi önemli enzimlerin oksidasyonu
- Pro-inflamatuar sitokinlerin salınımının uyarılması

### **2.3.1. Lipidler Üzerine Etkileri**

Serbest radikallerden en çok etkilenen biyomoleküller lipidlerdir (65). Serbest radikallerin dokulardaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkilemesi lipid peroksidasyonu (LPO) olarak tanımlanmıştır (66). Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitlerinin radikaller ile oksidasyonu neticesinde başlar ve kendiliğinden devam eder (14). Lipit peroksidasyonu neticesinde membran geçirgenliği artarak hücre hasarına neden olmakta ve ortaya çıkan bu hasar kalıcı etki göstermektedir. Lipit peroksidasyonu ile ortaya çıkan yıkımın en önemli ürünlerinden biri Malondialdehit'tir (7,14,67). LPO ürünleri, enflamatuar gingiva gibi dokulardan difüze olabildiğinden, serum ve tükürükte ölçülebilmektedir (14).

#### **2.3.1.1. Malondialdehit**

Malondialdehit (MDA), üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu neticesinde ortaya çıkan düşük molekül ağırlıklı son ürünlerden biridir. Sıklıkla peroksidasyonun göstergesi olarak ölçülmektedir (16). Membran komponentlerinin çapraz bağ oluşturmaya ve polimerize olmasına neden olarak hücre yüzey komponentlerinin agregasyonu, iyon geçirgenliği ve enzim aktivitesi gibi zararlı etkilere yol açmaktadır (67). MDA'nın reaktivitesi oldukça yüksektir. Serbest halde veya farklı doku komponentleri ile kompleks halinde bulunabilir (68).

Dokularda lipit peroksidasyonu neticesinde açığa çıkan malondialdehit, hücre olarak metabolize edilebilmektedir. Malondialdehit, karaciğerde aldehid dehidrogenazlarca enzimatik yıkıma uğrar ve karbondioksite dönüşür. Bunun yanı sıra mitokondriyal yolakta da parçalanabileceği belirtilmiştir (68).

Malondialdehitlerin, yaşlanma ve hücre hasarı sonucu oluşan pigmentler olan lipofusinlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu durumun malondialdehitlerin eritrosit membranında aminofosfolipid düzenini bozmasıyla ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (68).

MDA, kimyasal bir karsinojen davranışı gösterir ve mutajeniktir (66). Lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve kan, idrar gibi çeşitli biyolojik örneklerde oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla bir biyomarker olarak kullanılmaktadır (69). Serbest radikal statüsü ve lipit peroksidasyonu aktivitesinin tayininde en çok uygulanan metot, MDA'nın, Tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonunun incelenmesidir (70).

### **2.3.2. Proteinler Üzerine Etkileri**

Proteinler, lipitlere kıyasla serbest radikallere daha az hassastır. Serbest radikaller, sülfidril aracılı protein çapraz bağlanmasını teşvik ederek artmış yıkıma veya aktivite kaybına yol açmaktadır (71,72).

Serbest radikaller, immünglobulin G ve albümin gibi disülfid bağından zengin proteinlerin yapılarına zarar verebilmektedir. Hemogloblin gibi yapısında demir bulunan proteinlerin ise serbest radikallere karşı daha hassas olduğu ileri sürülmektedir (73).

### **2.3.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri**

Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri (ROT/RNT), hücrel matriksin önemli bir karbonhidratı olan hyalüronik asidin yüksek moleküler ağırlıklı formlarını doğal olarak parçalayabilmektedir. Bu yıkımın özellikle doku hasarı ve enflamasyon süreçlerinde arttığı bildirilmektedir. Endotelial glikokaliks tabakasındaki hyalüronik asidin, artmış reaktif oksijen türevleri (ROT) tarafından parçalanması sonucunda damar bütünlüğünün bozulabileceği ve bunun çeşitli hastalık süreçlerini tetikleyebileceği belirtilmiştir (74).

Hiperglisemi durumunda glukoz molekülü oto-oksidasyona uğrayarak hidroksil ( $\bullet$ OH) radikalleri üretir. Ayrıca glukoz, proteinlerle enzimatik olmayan şekilde reaksiyona girerek önce Amadori ürünlerini, ardından ileri glikasyon son ürünlerini oluşturur. Bu glikasyon sürecinin birden fazla aşamasında ROT meydana gelmektedir (75). Glikasyon sürecinin erken ara ürünleri olan Amadori ürünleri de serbest radikal üreterek vücudun antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatabilir ve hücrel organeller ile enzimlere zarar verebilir (76).

### **2.3.4. DNA Üzerine Etkileri**

Serbest radikallerin neden olduğu DNA hasarı; DNA bazlarında modifikasyonları, zincir kırıklarını ve çapraz bağlanmaları içermektedir. Hidroksil radikali özellikle DNA'ya verdiği zararlarla bilinen en reaktif türlerden biridir. Bu radikal, DNA'nın deoksiriboz

şeker omurgasından hidrojen atomlarını kopararak zincir kırıklarına yol açabildiği gibi DNA bazlarının çift bağlarına da eklenerek 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) gibi baz modifikasyonlarına neden olabilir. Oluşan bu tür DNA değişimleri, mutasyonlara ve genomik kararsızlığa yol açabilir ve yeterince onarılmadığı takdirde, karsinogenezis ve diğer genetik bozukluklara zemin hazırlayabilir (77).

#### **2.4. Reaktif Oksijen Türleri**

Vücuttaki başlıca serbest radikaller; reaktif oksijen türleridir (62). Reaktif oksijen türleri (ROT), hem serbest radikalleri hem de radikal olmamasına rağmen intrasellüler ve ekstrasellüler ortamlarda radikal oluşturabilme yeteneğine sahip olan diğer reaktif türleri de içeren genel bir terimdir. Reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynayan hücreler, fibroblast ve osteoklast gibi bağ dokusu hücreleri ile hücre savunmasında görev alan fagositik hücrelerdir (66).

ROT'ların biyolojik açıdan hem faydalı hem de zararlı etkileri vardır. Faydalı etkiler arasında; mitojenik cevap, hücreyel yanıtın gelişmesi ve hücreyel haberleşme sayılabilir. ROT, faydalı etkilerini düşük konsantrasyonlarda gösterebilmektedir (66).

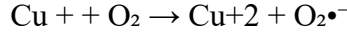
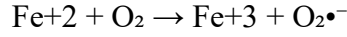
Reaktif oksijen türleri yüksek düzeylere ulaştığında, lipitler, proteinler, hücre membranları ve nükleik asitler üzerinde hasara yol açarak birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde ve doku dejenerasyonunda rol oynar (6,78). Hücreyel antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşan ROT birikimi, oksidatif stresin gelişmesine neden olur; bu durum hücreyel hasar, inflamasyon ve sekresyon fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (79). Oksidatif stresin, diş çürüğü ve periodontitis gibi çeşitli ağız hastalıklarının etiyopatogenezinde de önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (80).

Antioksidanlar, reaktif oksijen türleri ve serbest radikallere karşı organizmanın savunmasında hayati bir rol oynamaktadır (5,6).

##### **2.4.1. Süperoksit Radikali**

Süperoksit anyonu, oksijen molekülünün, enzimatik veya enzimatik olmayan reaksiyonlar ile bir elektron almasıyla oluşan oksijen radikalidir (81). Makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler, süperoksit oluşturan en önemli hücrelerdir. Bunun yanı sıra, lenfositler, fibroblastlar ve eozinofiller de süperoksit üretebilirler (60). Süperoksit radikallerinin ( $O_2^{\bullet-}$ ) oluşum mekanizmaları şu şekildedir:

- Aerobik bir ortamda ferrodoksinler, katekolaminler, hidrokinonlar gibi indirgeyici özelliğe sahip moleküllerin oksijene tek elektron vermesi sonucunda kendileri oksitlenirken süperoksit açığa çıkarırlar (82).



- Fagositozun meydana geldiği lökositlerde Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat NADPH'nin oksidasyonu ile NADP (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat)'ye dönüşümü gerçekleşir. Bu reaksiyonda açığa çıkan iki serbest elektron oksijeni süperoksite indirger (83).



- Mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında elektronlar, elektron taşıma zincirinin kompleksleri arasında aktarılırken, bu elektronların bir kısmı sızıntı yaparak doğrudan oksijenle reaksiyona girer ve süperoksit oluşturur. Elektron sızıntısının büyük bir kısmının, elektronların Kompleks I veya Kompleks II'den ubikinon aracılığıyla Kompleks III'e geçtiği sırada meydana geldiği düşünülmektedir (84,85).
- Oksidazlar ve dehidrogenazları da içeren birçok enzimin yıkım faaliyetleri sırasında süperoksit radikali meydana gelir (86).

Bunların yanı sıra, süperoksit reaktivitesi daha az bir radikal iken, süperoksit dismutaz (SOD) tarafından yıkıma uğrar ve reaktivitesi daha yüksek bir molekül olan hidrojen peroksidin oluşumuna katılır (60).

#### **2.4.2. Hidrojen Peroksit**

Oksijen molekülüne iki elektron veya süperoksit radikaline bir elektron eklenmesi ile peroksit meydana gelir. Peroksite iki hidrojen atomu dahil olduğunda ise hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) oluşmaktadır (87).

Hidrojen peroksit, serbest radikal olmayan bir reaktif oksijen türü (ROT) olup toksisitesi daha azdır. Ancak serbest radikal olmayan ROT' lar yine de tam olarak indirgenmemiş durumdadırlar ve bu nedenle redoks reaksiyonlarına girerek serbest radikaller üretebilirler. Hidrojen peroksit indirgenmiş bir geçiş metal iyonu olan demir

(Fe<sup>2+</sup>) veya bakır (Cu<sup>+</sup>) ile karşılaşırsa, Fenton reaksiyonu meydana gelir ve güçlü bir oksitleyici olan hidroksil radikali oluşur (84).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lipofilik bir molekül olup hücre zarlarından difüze olabilir. Kendisinin reaktivitesi nispeten zayıf olduğu için çoğu lipit, protein ve nükleik asidi doğrudan okside edemez ancak UV ışınlarıyla homolitik parçalanması veya metal kataliziyle hidroksil radikale dönüşmesi, biyolojik sistemler için büyük bir tehdit unsuru olarak belirtilmektedir (5).

#### **2.4.3. Hidroksil Radikali**

Hidroksil radikali (HO<sup>•</sup>) in vivo olarak oluşan, kimyasal açıdan en reaktif serbest radikaldir ve Fenton reaksiyonu ile oluşur. Bu reaksiyonda serbest demir (Fe<sup>2+</sup>) ile Hidrojen peroksit'in reaksiyona girmesi ile hidroksil radikali oluşur (5).

HO<sup>•</sup> radikali, oluştuğu yerdeki hemen her biyomolekülle reaksiyona girer ve birkaç nanometre mesafede bile ciddi hasarlar verebilir. Bu nedenle hidroksil radikali, iyonize radyasyona bağlı doku hasarının %60-70'inden sorumlu tutulmaktadır (5).

#### **2.4.4. Hipokloröz Asit**

Nötrofiller, aktivasyonu sırasında granüllerinden miyeloperoksidaz (MPO) salgılamaktadır. Salgılanan bu MPO, hidrojen peroksit ve klorürü kullanarak hipokloröz asit (HOCl) üretmektedir. HOCl, bir antimikrobiyal ajan olarak önemli bir role sahiptir ancak proteinler, lipitler ve DNA ile reaksiyona girerek doku hasarına yol açabilir ve konak hücreler üzerinde de yıkıcı etkilere neden olabilir (88).

#### **2.4.5. Singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)**

Singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), her yerde bulunan üçlü moleküler oksijenin (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) uyarılmış halidir ve daha az karardır. Biyolojik sistemlerde, üçlü oksijen molekülünün (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>) fotoenerjiye maruziyeti sonucu oluşur ve yüksek reaktivitesi nedeniyle difüze olarak membran gibi hücresel bileşenleri oksitleyebilir (89–91). Deri gibi vücudun güneş ışığına açık olduğu alanlarda yüksek konsantrasyonlarda üretildiği görülmüştür(92).

#### **2.5. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)**

Reaktif nitrojen türleri (RNT), nitrik oksit (NO<sup>•</sup>) türevli yüksek reaktif moleküller ailesidir.

En önemli RNT'lerden biri, NO•'nin süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>) ile hızla reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) olup, güçlü bir oksidandır (93). Peroksinitrit, lipid oksidasyonuna, DNA ve protein harabiyetine sebep olabilen reaktivitesi güçlü bir radikaldir (7,94).

## **2.6. Antioksidanlar**

Antioksidanlar, serbest radikallerle güvenli bir şekilde etkileşip zincir reaksiyonunu durdurarak hayati moleküllerin zarar görmesini engelleyen moleküller olarak tanımlanmakta olup (61), oksidasyonu geciktirici veya önleyici etkiler gösterdikleri belirtilmektedir (95).

Organizma, reaktif oksijen türlerinin yıkıcı etkilerine karşı bir antioksidan savunma sistemi üretmiştir. ROT ve RNT'nin zararlı etkileri antioksidanlar sayesinde düzenlenebilir (6,96). Antioksidanların, serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı koruma sağlayabileceği mekanizmalar;

- Serbest radikal oluşumunun önlenmesi,
- Serbest radikallerin, reaktif metabolitleri süpürerek daha az reaktif moleküllere dönüştürmek suretiyle durdurulması,
- Serbest radikallerin neden olduğu hasarın onarımının kolaylaştırılması
- Diğer antioksidanların etkin bir şekilde çalışabilmesi için uygun bir ortam sağlanması şeklinde sıralanabilir (97–100).

### **2.6.1. Antioksidanların Sınıflandırılması**

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olarak sınıflandırılabilir. Endojen antioksidanlar insan vücudu tarafından üretilirken, eksojen antioksidanlar insan diyetinden gelmektedir (93).

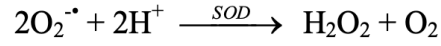
Endojen antioksidanlar genellikle enzimatik ve enzimatik olmayan (non-enzimatik) olarak sınıflandırılır. Bunların arasında, farklı etki mekanizmalarına, farklı etki yerlerine ve farklı nihai etkilere sahip çeşitli bileşikler bulunmaktadır. Bu çeşitlilik, her birinin vücut içindeki bireysel rolünü belirlemektedir (95).

## 2.6.1.1. Endojen Antioksidanlar

### 2.6.1.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

#### 2.6.1.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit Dismutaz; süperoksit radikalini ( $O_2^{\cdot-}$ ) dismutasyon reaksiyonuyla hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene dönüştüren enzimdir (101).



SOD, oksidatif stresle mücadelede birincil savunma hattıdır ve hemen hemen tüm hücrel bölümlerde bulunmaktadır. Aerob canlılarda bol miktarda bulunurken, zorunlu anaeroblarda ya hiç bulunmaz ya da çok düşük miktarlarda bulunur. Süperoksit dismutazların üretimi, sabit bir parsiyel oksijen basıncında ( $pO_2$ ), kinonlar ve benzeri bileşiklerin redoks reaksiyonu aracılığıyla, hücre içi süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) üretiminin artırılmasıyla indüklenmektedir (101,102). SOD, memeli dokularında bulunan enzimatik antioksidanlar arasında en güçlüsüdür. Bunun yanı sıra tükürükte bulunan enzimatik antioksidanlar arasında en güçlü ikinci antioksidandır (12).

**Tablo 2.1.** Antioksidanların Sınıflandırılması

<b>Endojen Antioksidanlar</b>	
<b>Enzimatik Antioksidanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Süperoksit Dismutaz (SOD)</li><li>• Katalaz (CAT)</li><li>• Glutasyon Peroksidaz (GPx)</li><li>• Glutasyon Reduktaz (GR)</li></ul>	<b>Non-Enzimatik Antioksidanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glutasyon</li><li>• Melatonin</li><li>• Ürik Asit</li><li>• Bilirubin</li><li>• Albumin</li><li>• Koenzim Q10</li><li>• Selenyum</li><li>• <math>\alpha</math>-Lipoik asit</li><li>• Transferrin</li><li>• Seruloplazmin</li></ul>
<b>Eksojen Antioksidanlar</b>	
<b>Vitamin Eksojen Antioksidanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Askorbik asit (Vitamin C)</li><li>• <math>\alpha</math>-Tokoferol (Vitamin E)</li><li>• <math>\beta</math>-karoten (Vitamin A)</li><li>• Folik asit (Vitamin B9)</li></ul>	<b>İlaç Formunda Eksojen Antioksidanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• NADPH oksidaz inhibitörleri</li><li>• Ksantin oksidaz inhibitörleri</li><li>• Vitamin E analogları</li><li>• Rekombinant süperoksit dismutaz</li><li>• Endojen antioksidan aktivite artırıcı ilaçlar</li><li>• Nötrofil adezyon inhibitörleri</li><li>• Demir redoks döngüsü inhibitörleri (Desferroksamin)</li><li>• Sitokinler (TNF ve IL-1)</li><li>• Barbitüratlar</li><li>• Demir şelatörleri</li><li>• Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar</li></ul>

Ökaryotlarda SOD'lar, bağladıkları metal kofaktörler ve hücresel lokalizasyonlarına göre üç tipe ayrılmakta olup, tüm SOD izoformları süperoksit anyonlarının hidrojen peroksite ( $H_2O_2$ ) dönüşümünü katalizlemektedir (103,104). Bu izoenzimler; sitoplazmada bulunan veya hücre dışı sıvıya salgılanan bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD, SOD1), mitokondri matriksinde bulunan manganez içeren süperoksit dismutaz (Mn-SOD, SOD2) ve ekstraselüler süperoksit dismutaz (EC-SOD, SOD3) olarak adlandırılır (103,105).

#### **2.6.1.1.1.1 Bakır–çinko süperoksit dismutaz**

Bakır–çinko süperoksit dismutaz (SOD 1- Cu/ ZnSOD), uzun süre boyunca ökaryotlarda bakır içeren bir protein olarak kabul edilmiş ancak McCord ve Fridovich tarafından 1969’da süperoksiti dismute edebildiğinin keşfedilmesiyle enzimatik işlevi anlaşılmıştır (102).

Bakır–çinko süperoksit dismutaz, başlıca intraselüler SOD enzimi olup sitoplazma, çekirdek ve hücre zarında geniş ölçüde dağılmıştır. Bakır–çinko süperoksit dismutaz,’ın enzim aktivitesi, bakır ve çinko varlığına bağlıdır. Çinko yalnızca enzimin moleküler yapısıyla ilişkili olup katalitik aktiviteye sahip değildir ve uygun protein katlanması ve stabilitesi için gereklidir. Bakır–çinko süperoksit dismutaz,’ın aktivitesi,  $O_2^{\bullet-}$  radikalini uzaklaştırmak için katalitik bir bakır atomu gerektirir (103). Bakır–çinko süperoksit dismutaz,, toplam hücrel süperoksit dismutaz, aktivitesinin %70–80’ini oluşturur (104).

#### **2.6.1.1.1.2. Manganez içeren süperoksit dismutaz**

Manganez içeren süperoksit dismutaz (Mn-SOD, SOD2), mitokondri matriksinde lokalize olmuş manganez içeren bir enzimdir ve manganez, enzimin katalitik aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir (103). Mn-SOD; sitoplazmada sentezlenir, ardından sinyal peptitleri aracılığıyla mitokondriye yönlendirilir. Burada, solunum enzim zincirleri tarafından üretilen oksijenin disproporsiyon reaksiyonunda görev alır (103).

Mn-SOD, toplam hücrel SOD aktivitesinin yalnızca %10–20’sini oluşturmasına rağmen, mitokondriyal elektron taşıma zinciri boyunca yan ürün olarak üretilen süperoksit anyonlarını enzimatik olarak uzaklaştırarak, mitokondrinin oksidatif strese karşı korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir (104). Eritrositler hariç tüm mitokondrielerde ve hücre sıvılarında bulunur. Moleküler ağırlığı dağılım ve kaynağa bağlı olarak değişiklik göstermektedir (103).

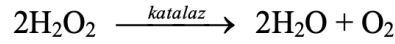
#### **2.6.1.1.1.3. Ekstraselüler süperoksit dismutaz**

Ekstraselüler süperoksit dismutaz (EC-SOD, SOD3), toplam hücrel SOD aktivitesinin yalnızca küçük bir kısmını oluşturmasına rağmen matriks bakımından zengin arter duvarlarında yüksek düzeyde sentezlenir (104). Yardımcı grup olarak  $Cu^{2+}/Zn^{2+}$  içerirken; kan, lenf, sinovyal sıvı ve dokularda bulunur. Metabolizma sonucu oluşan reaktif oksijen

türlerini ortadan kaldırır ve hem iç hem de dış çevrede süperoksit iyonlarının neden olduğu yıkıma karşı direnç sağlar (103). Süperoksit dismutazın dismutasyon reaksiyonu sonucu ortaya çıkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> katalaz için substrat görevi görür (101).

#### **2.6.1.1.1.2. Katalaz**

Katalaz (CAT) enzimi; hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) moleküllerini, su (H<sub>2</sub>O) ile oksijene (O<sub>2</sub>) dönüştürür ve bu reaksiyon sayesinde oksidatif hasarı önler (13). Katalaz, hidrojen peroksiti (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) daha zararsız ürünlere dönüştürmesi açısından bilinen en yüksek dönüşüm hızlarından birine sahiptir. Tek bir katalaz molekülü altı milyar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> molekülünü dönüştürebilir (101).

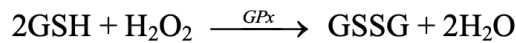


Katalaz oksijenli solunum yapan canlıların neredeyse tamamında bulunan temel bir antioksidandır; bitki, hayvan ve aerobik bakterilerin hücrelerinde bulunmaktadır (13)(6). Tüm aerobik memeli hücrelerinde yaygın olarak sentezlenirken, detoksifikasyon süreçlerinde kritik rol üstlenen; karaciğer, böbrek ve oksijen taşınımı ile ilişkili eritrositlerde daha yoğun düzeyde bulunmaktadır (106,107). Ökaryot hücrelerde katalaz enzimi çoğunlukla peroksizom organeli içinde lokalizedir. Peroksizomlarda çeşitli oksidazlar tarafından üretilen hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak detoksifiye eder (107,108).

Katalaz, hücre içi redoks dengesinin korunmasında hayati bir rol oynar; aşırı serbest radikal birikimini engelleyerek inflamasyona bağlı doku hasarını önler (13). Ayrıca, süperoksit dismutazdan sonra hücrelerdeki en bol ikinci antioksidan enzimdir ve yaşlanma, kanser, diyabet ve ateroskleroz gibi birçok patolojik durumda reaktif oksijen türlerinin seviyelerini azaltmada önemli rol oynar (106).

#### **2.6.1.1.1.3. Glutatyon Peroksidaz**

Glutatyon Peroksidaz (GPx), hidrojen peroksit ve/veya lipid hidrojen peroksitleri indirgeyen bir seleno-enzimdir. Bu işlevini indirgenmiş glutatyon (GSH)'un oksidasyonu ile yerine getirir ve bu şekilde hücreleri oksidatif strese korumuş olur (97,109).



Hücre içinde Fenton reaksiyonu, hücrelerde serbest geçiş metallerinin kısmen bulunmaması nedeniyle sınırlıdır; ancak hücre içi hidrojen peroksitin yüksek miktarlarda birikmesi ve  $Fe^{2+}$ 'nin hücre içi depolama bölgelerinden serbest kalmasıyla ilişkili diğer oksidatif stres durumlarında oksidatif hasara neden olabilir. Bu nedenle, hidrojen peroksitin düzenlenmesi ve uzaklaştırılması,  $Fe^{2+}$  ile reaksiyonu (Fenton reaksiyonu) sonucu oluşabilen son derece reaktif ve zararlı hidroksil radikalının meydana gelmesini önlemektedir (110).

#### **2.6.1.1.1.4. Glutasyon Redüktaz**

Glutasyon redüktaz (GR), hücrede dimerik halde bulunan bir flavoenzimdir ve Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gerektirir (111). GPx reaksiyonları sonucunda oluşan ve glutasyonun okside formu olan Glutasyon disülfid (GSSG)'i tekrar aktif, indirgenmiş glutatona (GSH) dönüştürür. Böylece hücre içi glutasyon düzeyleri yenilenir ve antioksidan döngü devamlılığı sağlanır (101).

Glutasyon redüktaz, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) ile ikincil enzimatik savunma sistemini oluşturur. Oksitlenmiş formdaki glutasyonu indirgeyen GR, glutasyonun ek serbest radikalleri nötralize etmeye devam etmesini sağlar. G6PD ise, anabolik reaksiyonlarda görev alan bir koenzim olan NADPH'ı yeniden üretir ve böylece indirgen ortamın korunmasına katkıda bulunur. Her iki enzim de serbest radikalleri doğrudan nötralize etmese de diğer endojen antioksidanlar için hayati düzeyde destekleyici roller üstlenir (101,112).

#### **2.6.1.1.2 Non-Enzimatik Antioksidanlar**

##### **2.6.1.1.2.1. Glutasyon**

Glutasyon (GSH); nükleus, mitokondri ve sitoplazma dahil hemen her hücre bölmesinde bol miktarda bulunan düşük moleküler ağırlıklı bir tiyol tripeptittir. İnsan hücrelerinde glutasyon konsantrasyonu oldukça yüksektir ve hücre farklılaşması, yaşlanması, detoksifikasyon mekanizmaları ile protein ve nükleotit sentezi gibi birçok süreçte rol almaktadır (113).

Glutasyon vücudun başlıca intrinsik antioksidanlarından biridir ve hem enzimatik hem de enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla reaktif oksijen türlerini (ROT) nötralize eder. Bunun yanında vitamin C ve E gibi oksitlenmiş formdaki diğer antioksidan molekülleri

yeniden indirger, lipit peroksitlerini onarır ve proteinlerin sülfhidril gruplarını indirgenmiş halde tutmaya yardımcı olur. Glutasyon, glutatyona bağımlı enzimlerle (glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz) birlikte çalışarak hücrel oksidanlara karşı bütünleşmiş bir savunma hattı oluşturur (113).

Glutasyon yalnızca hücre içi metabolizmada değil, tükürük gibi vücut sıvılarında da antioksidan korumanın bir parçasıdır. Nitekim tükürük, endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar açısından zengindir; albümin, askorbik asit, glutasyon ve ürik asit gibi molekülleri ve çeşitli antioksidan enzimleri içerir (114). Tükürüğün antioksidan kapasitesinin büyük bölümünü ürik asit sağlamakla birlikte, glutasyon da serbest radikallerin nötralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (115).

#### **2.6.1.1.2.2. Melatonin**

Melatonin, triptofandan türetilen ve esas olarak karanlıkta pineal bezden salınan endojen bir hormondur. Anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler sergileyen melatonin; uyku ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, bağışıklık regülasyonu, üreme fonksiyonları ve kan basıncı kontrolü gibi çeşitli biyolojik işlevleri de düzenler. Güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olan melatonin, lipitleri, proteinleri ve nükleer DNA'yı oksidatif hasardan korumaktadır (115). Hidroksil radikallerini temizleme kapasitesi bakımından vücuttaki en etkili moleküllerden biri olduğu gösterilmiştir (8).

#### **2.6.1.1.2.3. Ürik Asit**

Ürik asit, pürin metabolizmasının ara ürünüdür ve özellikle kanda ve diğer vücut sıvılarında önemli bir antioksidan olarak öne çıkar. Hipoklorik asit, hidroksil radikali ve peroksinitritin yıkımında rol aldığı belirtilmektedir (66,113). Kanda serbest radikal temizleme kapasitesinin yaklaşık %60'ını tek başına ürik asit karşılar. Nitekim oksidatif strese maruz kalınan durumlarda dolaşımdaki ürik asit seviyesi yükselir (113).

Tükürükte bulunan antioksidanların başında ürik asit gelir. İnsan tükürüğünün toplam antioksidan aktivitesinin %70-85 kadarını ürik asit oluşturmaktadır. Askorbik asit ve albümin de daha düşük oranlarda bu aktiviteye katkı sağlamaktadır (12,115,116).

#### **2.6.1.1.2.4. Bilirubin**

Bilirubin, hem molekülünün yıkımı sonucu oluşan bir safra pigmentidir. Uzun süre atık ürün olarak görülmüş olsa da son yıllarda bilirubinin güçlü bir endojen antioksidan

olduğu ortaya konulmuştur (117). Bilirubin, lipofilik yapısı sayesinde özellikle lipit ortamda meydana gelen serbest radikal hasarını önlemede etkilidir; hücreleri, yüksek konsantrasyondaki peroksitlere karşı dahi koruyabildiği gösterilmiştir (118).

Glutasyon sistemi suda çözünebilen (hidrofilik) oksidanlara karşı daha etkiliyken, bilirubin sistemi yağda çözünebilen (lipofilik) oksidanların temizlenmesinde rol oynar. Bu iki sistem birlikte hücreleri hem hidrofilik hem de lipofilik serbest radikallere karşı korumaktadır (118).

#### **2.6.1.1.2.5. Albumin**

Albumin, insan serumunda en fazla bulunan proteindir ve önemli antioksidan görevleri mevcuttur (119). Albümin, çeşitli moleküllere bağlanma kapasitesi ile bilinen bir proteindir. Bu bağlanma özelliği sayesinde antioksidan aktivitesinin, bilirubin, homosistein ve lipitlere bağlanma yeteneğinden kaynaklandığı; ayrıca çoklu doymamış yağ asitleri ve sterollere bağlanarak lipit peroksidasyonunu önleyebileceği ileri sürölmektedir (113).

#### **2.6.1.1.2.6. Koenzim Q10**

Koenzim Q10 (Ubikinon), mitokondriyal solunum zincirinde ve hücre içi membranlarda bulunan bir benzokinon türevidir (113).

Koenzim Q10 (CoQ10), oksitlenmiş formda (ubikinon veya CoQ) ve indirgenmiş formda (ubikinol veya CoQH<sub>2</sub>) bulunan bir antioksidandır. Koenzim Q10'un indirgenmiş formu, yani ubikinol; hücre içi, lipitte çözünebilen ve lipitleri koruyan bir antioksidandır (120).

#### **2.6.1.1.2.7. Alfa-Lipoik Asit**

Alfa-lipoik asit (ALA), insan sağlığına önemli etkileri olan biyoaktif bir moleküldür. ALA'nın biyolojik etkisi; oksitlenmiş formu (ALA) ve indirgenmiş karşılığı dihidrolipoik asit (DHLA) sisteminin karakteristik antioksidan özelliklerine atfedilmektedir.

ALA/DHLA kombinasyonu; serbest radikalleri etkisiz hâle getirebilmesi, metal iyonlarıyla koordinasyon kurabilme yeteneği, ampifilik yapısı ve belirgin bir yan etkisinin bulunmaması nedeniyle ideal bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Bu benzersiz sistem, reaktif oksijen türlerini uzaklaştırabilmekte ve glutasyon dâhil olmak üzere diğer antioksidanların indirgenmiş formlarının doku düzeyleri üzerinde önemli bir etki

göstermektedir. Bu nedenle ALA, “antioksidanların antioksidanı” olarak da belirtilmektedir (121).

#### **2.6.1.1.2.8. Selenyum**

Selenyum, bakır, manganez ve çinko gibi mineraller, antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olduklarından “antioksidan mineraller” olarak kabul edilmektedir. Selenyum, hücre altı bölmelerde hidrojen peroksiti uzaklaştıran glutatyon peroksidazların aktivitesi için gereklidir (113).

#### **2.6.1.1.2.9. Serüloplazmin**

Serüloplazmin; antioksidan aktiviteye sahip, bakır içeren bir ferroksidazdır ve demir ile bakıra bağımlı lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Peroksit ve süperoksit anyonlarını uzaklaştırabilen serüloplazmin, nötrofillerin salgıladığı ve güçlü bir oksidan üreten enzim olan miyeloperoksidazı (MPO) fizyolojik olarak inhibe eder (113).

#### **2.6.1.1.2.10. Transferrin (TF)**

Transferrin (TF) dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak, metal katalizli serbest radikal oluşumunu inhibe etmektedir (122).

#### **2.6.1.2. Eksojen Antioksidanlar**

C vitamini, E vitamini ve provitamin A karotenoidleri gibi diyetle alınabilen antioksidan vitaminler, hücre zarında, hücre içinde veya hücre dışında bulunabilmektedir. Bu vitaminler serbest radikallerle reaksiyona girerek onları uzaklaştırır veya inhibe eder (113).

##### **2.6.1.2.1. Alfa-Tokoferol**

Alfa-Tokoferol (E vitamini), lipid peroksit radikallerini temizleyerek hücre zarlarını oksidatif hasara karşı korumada etkin rol oynar (123). Makrofaj ve nötrofillerin süperoksit üretimini durdurarak antienflamatuar etkinlik de göstermektedir (66).

Sekiz izoformu vardır ve  $\alpha$ -Tokoferol’ün en etkili form olduğu belirtilmektedir. Alfa-Tokoferol, yağda yüksek çözünürlük göstererek membran fosfolipidlerine kolayca diffüze olabilmektedir (6).

#### **2.6.1.2.2. Askorbik asit**

Askorbik asit (C Vitamini), taze meyve ve sebzelerde özellikle turunçgillerde yüksek miktarda bulunan ve suda çözünebilen bir vitamin türüdür. İnce bağırsaklardan emilimi oldukça hızlıdır. Reaktif oksijen türlerine olan antioksidan etkisini, süperoksit ve hidroksil radikali ile reaksiyona girdiğinde hızlıca yok ederek göstermektedir (124). İnsan vücudunda l-askorbik asit sentezlenemez, bu nedenle diyet ile alınmalıdır (125).

#### **2.6.1.2.3. Beta-karoten**

$\beta$ -karoten, karotenoidler grubunda yer alan bir A vitamini öncülüdür. Karotenoidler, meyve ve sebzelerde bulunarak onlara turuncu-kırmızı rengini vermektedir. Bununla birlikte  $\beta$ -karoten lipid yapıda eriyebilen bir antioksidandır (126,127).

$\beta$ -karoten antioksidan etkisini; singlet oksijeni inhibe ederek, süperoksit radikalini temizleyerek ve peroksit radikalleri ile reaksiyona girerek gösterebilir (126,127). Oksijen konsantrasyonuna göre  $\beta$ -karoten'in oksidatif karakterinde farklılıklar görülmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda pro-oksidan özellik gösterip, çevre dokulara hasar verebildiği gösterilmiştir (128,129).

#### **2.6.1.2.4. Folik Asit**

Folik asit bir B vitamini formudur. Reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde rol oynayarak antioksidan özellik göstermektedir. Folik asit, homosistein seviyesini düzenler. Bu mekanizma sayesinde C ve E vitamini gibi antioksidan vitaminleri destekleyerek, vasküler dokuların oksidatif zararlardan korunmasında etkin rol oynar (130,131).

### **2.7. Oksidan Ve Antioksidan Parametrelerin Tayini**

#### **2.7.1. Süperoksit Dismutaz Ölçüm Yöntemleri**

SOD tayini için klasik ve en çok tercih edilen yöntemler spektrofotometrik testleri içerir. Hemoglobin, serum, plazma veya doku preparatları gibi biyolojik numunelerdeki SOD aktiviteleri bu yöntemlerle ölçülebilir. Bu yöntemler; kullanılan solüsyonlara göre, Nitroblue tetrazolium (NBT) ve Water soluble tetrazolium (WST-1) olarak ikiye ayrılırlar (132).

### **2.7.1.1. Nitroblue tetrazolium ile SOD Tayini**

Süperoksit dismutaz aktivitesi tayininde en klasik yöntem; Sun ve arkadaşları tarafından belirlenen ve ksantin oksidazın enzimatik reaksiyonu ile üretilen süperoksitin, örneklerdeki nitroblue tetrazolium (NBT) 'u indirgemesine dayanır. Bu reaksiyon SOD tarafından inhibe edilir (132,133).

Bu yöntemde süperoksit radikalleri NBT ile reaksiyona girerek formazan oluşumuna yol açar ve bu bileşik 560 nm'de maksimum absorbans verir. Enzim, NBT indirgenme reaksiyonunu yavaşlatır ve bunun sonucunda spektrofotometrede absorbans değerlerinde azalmaya neden olur. Homojenize edilen dokunun/sıvının reaksiyonunun inhibisyon derecesiyle, 560 nm'de spektrofotometrede SOD aktivitesi ölçülür (133,134).

NBT'ye dayalı SOD aktivite tayini, literatürde klasik ve güvenilir bir yöntem olarak kabul görmüştür ve çeşitli artı-eksi yönleri bulunmaktadır. Bu yöntemin avantajları arasında yüksek duyarlılık ve ölçümlerin göreceli olarak diğer bileşenlerden daha az etkilenmesi sayılabilir; zira süperoksit anyonunu tespit etmek için kullanılan NBT, belirli koşullar altında çoğu biyolojik ekstrakt tarafından doğrudan indirgenmez ve bu da yöntemin özgüllüğünü artırır. SOD varlığını dolaylı olarak ölçen bu kolorimetrik yöntem, uygun koşullarda oldukça tutarlı sonuçlar verebilmektedir (132,135). Bununla birlikte, NBT yönteminin bazı teknik dezavantajları da mevcuttur. NBT indirgenmesi sonucu oluşan formazan ürünü suda çözünmez; reaksiyon karışımında biriken bu ürün, absorbans ölçümlerinde dalgalanmalara yol açarak özellikle mikropilaya ile çoklu örnek analizlerinde yöntemin güvenilirliğini düşürür (135).

### **2.7.1.2. WST-1 ile SOD Tayini**

Peskin ve Winterbourn (2017) tarafından tanımlanan yöntemdir. Ksantin oksidaz tarafından hipoksantin oksidasyonu sırasında oluşan süperoksit radikali, WST-1'i sarı renkli formazana indirger. Formazan oluşumu SOD tarafından inhibe edilir. İndirgenmiş WST-1'in suda çözünürlüğü ve geniş absorpsiyon piki, testin doksan altı bölme içeren plakalarda aynı anda uygulanmasına ve plaka okuyucuda ölçüm yapılmasına olanak tanır. Ksantin oksidaz ve hipoksantin içeren tek bir çözeltinin hazırlanarak bölmelere paylaşılması, SOD standartlarının ve incelenen örneklerin bulunduğu bölmelerde süperoksit üretiminde standardizasyon sağlar (136).

### **2.7.2. Katalaz Aktivitesinin Ölçüm Yöntemleri**

Katalaz aktivitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan temel yöntem, enzimin hidrojen peroksidi parçalama hızını spektrofotometrik olarak takip etmektir. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) absorbandsındaki azalma genellikle 240 nm dalga boyunda izlenmektedir. Ancak, yüksek konsantrasyonlardaki  $H_2O_2$  kullanımı katalaz enziminin aktif bölgesine zarar vererek enzim inhibitör etkisi gösterebilir. Ayrıca, hücrel örneklerde bulunan nükleik asitler ve proteinler de 240 nm'de güçlü absorbands sergileyerek ölçüm sonuçlarını yanıltabilir (106).

Bu sınırlamalar nedeniyle, katalaz aktivitesini belirlemek için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Literatürde, kalan hidrojen peroksit miktarını iyodometrik titrasyonla ölçme, üretilen oksijeni gaz sensörü ile izleme, kemilüminesans yöntemi ya da polarimetrik ölçümler gibi çeşitli yöntemler bildirilmiştir (106). Klinik ve biyolojik örneklerde pratik bir yaklaşım olarak, kalan  $H_2O_2$ 'nin renklendirilmesine dayalı kolorimetrik yöntemler de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Nitekim, tükürük gibi biyolojik sıvılarda katalaz aktivitesini ölçmek için bir reaksiyon karışımındaki  $H_2O_2$ 'ye amonyum molibdat eklendiğinde,  $H_2O_2$ 'nin molibdatla kararlı sarı bir kompleks oluşturması sağlanır ve oluşan sarı rengin yoğunluğu katalaz aktivitesine ters orantılı olacak şekilde spektrofotometrik olarak belirlenir (137) .

Bu tür spektrofotometrik yöntemler,  $H_2O_2$ 'nin tüketimi veya ortamda kalan miktarının ölçülmesi yoluyla katalaz aktivitesini dolaylı olarak belirler. Bununla birlikte, bazı durumlarda katalaz protein düzeyi, ELISA gibi immünolojik yöntemlerle de değerlendirilebilir. Ancak, spektrofotometrik yöntemler, katalazın yalnızca varlığını değil, aynı zamanda fonksiyonel aktivitesini de yansıttıkları için, immünolojik tekniklere kıyasla daha tercih edilebilir bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

### **2.7.3. Malondialdehit Ölçüm Yöntemleri**

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olup, oksidatif stresin yaygın kullanılan bir göstergesi olarak kabul edilir (138). MDA plazma ve serumda en sık ölçülen oksidatif hasar göstergelerinden biri olarak rapor edilmiştir (139).

MDA hemen her biyolojik matrikste (kan, idrar vb.) saptanabildiği gibi, non-invaziv bir örnek olan tükürükte de ölçülebilmektedir (139). MDA ölçümü için ilk geliştirilen yöntem, tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona dayanan spektrofotometrik

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri Testi (TBARS)'dir (140). Buna ek olarak, ölçüm duyarlılığını ve spesifitesini artırmak için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) gibi gelişmiş yöntemler de kullanılmaktadır (138,141).

### **2.7.3.1. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri (TBARS) Testi**

Malondialdehit tayininde en yaygın kullanılan yöntem, Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) testidir. Bu yöntem düşük maliyetli olması ve teknik olarak kolay uygulanabilmesi nedeniyle laboratuvarlarda yaygın biçimde tercih edilmektedir (69). Bu yöntemde lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA gibi aldehit bileşikler, asidik koşullarda Tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girer ve 532 nm'de ölçülebilen kırmızımtırak bir adükt oluşturur (140,142). TBARS testi yıllardır biyolojik sıvılarda lipid peroksidasyon göstergesi olarak kullanılmıştır (140). Ancak TBARS testinin özgüllüğünün düşük olduğu belirtilmekte olup, şekerler, amino asitler, bilirubin ve albümin gibi birçok diğer karbonil bileşiğiyle de reaksiyona girerek ölçümde parazite neden olabileceği öne sürülmektedir (143).

### **2.7.3.2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)**

MDA'nın spesifik ve hassas tayini için en yaygın kullanılan enstrümantal yöntemlerden biri HPLC'dir. HPLC analizlerinde MDA genellikle ölçüm öncesi kimyasal olarak türevlenir; örneğin 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile reaksiyon, MDA'nın belirli bir hidrazon türevi oluşturmasını sağlayarak stabil ve UV'de tespit edilebilir bir ürün verir (138).

### **2.7.3.3. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS)**

MDA analizinde en yüksek özgüllük ve duyarlılığı elde etmek için Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) sıklıkla kullanılmaktadır (138). Bu yöntemde uçucu ve stabil türev ürünler oluşturmak amacıyla MDA genellikle bir derivatizasyon reaktifi ile işlenir ve son derece düşük konsantrasyonlarda dahi güvenle ölçülebilir (144).

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) gibi cihaz tabanlı yöntemler TBARS'a göre daha hassas ve tekrarlanabilir kabul edilmektedir (145). Ne var ki, bu gelişmiş yöntemlerin kullanımını kısıtlayan faktörler mevcuttur. Özellikle, pahalı cihazların temini, bakımı ve işletme

maliyetleri ile sürekli güç, gaz ve atık altyapısı gereksinimleri, bu tekniklerin günlük rutin kullanımdaki uygulanabilirliğini azaltmaktadır (142). Bu nedenle, spesifisite ve duyarlılıktaki sınırlılıklarına rağmen, TBARS yöntemi düşük maliyetli oluşu, pratikliği ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle pek çok laboratuvarında tercih edilmeye devam etmektedir.

## 3.BİREY ve YÖNTEM

### 3.1. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmanın yürütülmesi için gereken etik onayı İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu'nun 08.04.2025 tarihli 2025/06 sayılı toplantısında, 2025/06-04 karar numarası ile alınmıştır.

### 3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, 6-12 yaş aralığında, koopere ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler üzerinde yapılmıştır. Araştırmada hasta verileri Nisan 2025 tarihi ile Haziran 2025 tarihleri arasında toplanmıştır. Laboratuvar çalışması kapsamında yapılacak olan tükürük analizleri ise Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde yürütülmüştür.

### 3.3. Evren ve Örneklem

Bu çalışmada, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran 6-12 yaş arası ağız solunumu yapan çocuklara ulaşılması hedeflenmiştir. Çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü, G\*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, University of Kiel, Germany) yazılımı ile hesaplanmıştır. Belirlenen etki büyüklüğü ile %95 güç ( $1-\beta$ ) ve %5 anlamlılık düzeyi ( $\alpha = 0,05$ ) kullanılarak yapılan hesaplama sonucunda, her grup için en az 23 örnek (23 ağız solunumu, 23 burun solunumu) olmak üzere minimum 46 örneklem gerekliliği belirlenmiş ve son örneklem hacmi 58 olarak düzenlenmiştir.

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne çalışmadan bağımsız nedenlerle başvuru yapan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar ağız solunum açısından muayene edilmiş, ardından tükürük numunesinin alınması için ikinci bir randevu verilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri şöyledir:

- Çocuğun dental olarak sağlıklı olması
- Herhangi bir sistemik hastalığa sahip olunmaması
- Adenotonsiller hipertrofi tanısı alınmamış olması

- Herhangi bir düzenli ilaç kullanımının olmaması
- Ailelerin, çocuğun araştırmaya katılmasına izin vermesi
- Çocuğun araştırmaya katılmaya rızasının olması
- Çocukların klinikte ağız muayenesine ve solunum testlerine uyum göstermesi

Araştırmaya dahil olmama kriterleri ise şöyledir:

- Akut alt ve üst solunum yolu hastalığı olması
- Ağızda çürük, apse, fistül gibi dental sağlıksızlık göstergeleri
- Herhangi bir kronik sistemik hastalık olması
- Adenotonsiller hipertrofi tanısı almış olması
- Düzenli ilaç kullanımının olması
- Ailelerin, çocuğun araştırmaya katılmasına izninin olmaması
- Çocuğun araştırmaya katılmaya rızasının olmaması
- Çocuğun klinikte ağız muayenesine izin vermemesi, solunum testlerine uyum gösterememesi

Dışlama ve dahil edilme kriterleri gözetilerek hastalar eř zamanlı ve ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. Bu açıdan çalışmamız; kesitsel türde bir araştırma olup hasta seçiminde herhangi bir randomizasyon söz konusu değildir.

### **3.4. Sınıflama ve Kriterler**

Ağız solunumu tanı kriterlerine göre oluşturulan ağız solunumu değerlendirme aracı (Ek 5) ile hastalar ağız solunumu ve burun solunumu olarak iki sınıflandırma altında toplanmışlardır.

### **3.5. Veri Toplama**

Çalışma için dahil edilme koşullarını sağlayan çocuklara ve velilerine, çalışmanın yöntem ve amacı hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirme sağlanmıştır. Çalışmaya katılımı için onam alınan hastalar ikinci randevuya çağırılarak tükürük numunelerinin toplanması sağlanmıştır. Araştırmanın verileri, klinik muayene ve laboratuvar çalışmaları ile elde edilmiştir.

### **3.5.1. Klinik Muayene**

Klinik muayene, ağız solunumu değerlendirme formunu (Ek 5) ve tükürük numunelerinin toplanmasını içermektedir.

#### **3.5.1.1. Ağız Solunumu Değerlendirme Formu**

Çocuklarda ağız solunumunu klinik olarak tanımlamak ve bu alanda standardizasyon sağlamak amacıyla, temel bilgileri içeren bir ağız solunumu değerlendirme formu hazırlanmıştır (Ek 5). Bu form; Maria ve ark.(49) ile Ankita ve ark. (146) tarafından belirlenen kriterler doğrultusunda geliştirilmiş, görsel muayene bulgularını ve solunum testlerini içerecek şekilde yapılandırılmıştır. Söz konusu form, Maria ve ark. (49) tarafından solunum türlerinin klinik değerlendirilmesi ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının belirlenmesine yönelik olarak geliştirilen orijinal formun, uygulanabilirlik açısından yeniden düzenlenmiş bir versiyonudur.

Bu form; ağız solunumu tanısını desteklemek amacıyla seçilen üç solunum testini de içinde barındırır. Tüm testler, çocuğun başı dik pozisyonda otururken, dudakları kapalı ve normal şekilde nefes alması sağlanarak gerçekleştirilmiştir. Bhalge ve arkadaşlarının çalışması referans alınarak (147), formda yer alan görsel muayene bulgularından en az üçüne sahip olan ve üç solunum testinden en az ikisinde başarısız olan çocuklar, ağız solunumu yaptığı kabul edilmiş ve bu gruba dahil edilmiştir. Sağlıklı görsel bulgulara sahip, solunum testlerinde başarılı olan çocuklar ise burun solunumu tanısı almış ve kontrol grubu olarak burun solunumu grubuna dahil edilmiştir.

#### **3.5.1.2. Tükürük Örneklerinin Toplanması**

Ağız solunumu ve burun solunumu yapan hastalar tükürük örnekleri için ikinci bir randevuya çağrılmışlardır. Hastalardan uyarılmamış tükürük örnekleri, sirkadyen ritme bağlı olası değişkenliği en aza indirmek için, sabah saatlerinde, ağız hijyeni sağlandıktan sonra ve 2 saat açlık süresi sonunda toplanmıştır. Pasif olarak bir bardağa toplanan yaklaşık 3 mL tükürük örneği, zaman kaybetmeden steril enjektörlere alınarak -20 °C saklanmıştır. Olası ısı dalgalanmalarını engellemek amacıyla Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'na soğuk zincir kullanılarak taşınmıştır.

### **3.5.2. Laboratuvar Çalışmaları**

Soğuk zincir ile laboratuvara iletilen numuneler +4 derece buzdolabında çözdürülerek deney aşamasına geçilmiştir. Bu çalışmada, antioksidan savunma enzimi olarak SOD ve CAT, oksidatif stres belirteci olarak MDA düzeyleri, NBT esaslı, klasik ve TBARS esaslı spektrofotometrik yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

#### **3.5.2.1. SOD Ölçüm Metodu**

Kullanılan NBT yöntemi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile süperoksit anyonlarının üretilmesi ve Nitroblue tetrazolyum (NBT) boyasının bu anyonlar tarafından indirgenmesi sonucunda oluşan mavi formazan kompleksinin 560 nm'deki optik yoğunluğunun ölçülmesi esasına dayanmaktadır (133).

SOD enzimi, ortamda NBT ile süperoksit anyonu için yarışarak NBT'nin indirgenmesini engellemektedir. Ortama SOD eklenerek elde edilen absorbans değeri, enzimin eklenmediği kör (kontrol) deney düzeneğinin absorbansıyla mukayese edilerek enzim aktivitesi hesaplanmaktadır. Bu deney düzeneğinde SOD enzim aktivitesi IU cinsinden verilmez ve bunun yerine ünite tanımlaması kullanılır. Buna göre; 1 ünite SOD aktivitesi, NBT'nin redükte edilmesini %50 oranında inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır (134).

SOD ölçümü için 58 numune ve 58 kör içeren bir deney düzeneği oluşturulmuş tüpler buna göre numaralandırılmıştır. SOD tampon çözeltisi olarak hazırlanan Reaktif 1'den 2,75 mL bütün cam tüplere aktarılmıştır. Reaktif 1, Tablo 3.1.'de belirtilen içerik ve yönergelere göre hazırlanmıştır. Enzim aktivitesinin bozulmaması adına bu tüpler buz kutularında konumlandırılmıştır. Numuneler için numaralandırılan tüplerdeki Reaktif 1'lerin üzerine sırasıyla 100'er mikrolitre tükürük numuneleri eklenmiş ve vortekslenmiştir. Kör ve numuneleri içeren bütün tüplere sırasıyla ksantin oksidaz ve bakır klorür' den 100'er mikrolitre eklenmiştir. Son olarak sadece kör tüplerine numunelerden 100'er mikrolitre ilave edilmiştir. Mikroplate ile nazikçe karıştırılmıştır ve 25°C'de 20 dakika inkübe edilmiştir.

Absorbans değerlerinin ölçümü için spektrofotometre (SHIMADZU UV-1900i, Shimadzu Corporation, Tokyo, JAPAN) önce distile su kullanılarak sıfırlandırılmıştır.

Kör ve numunelerin absorbans değerleri spektrofotometrede, 560 nm’de distile suya karşı okunduktan sonra, SOD aktivitesi şu formül ile hesaplanmıştır:

$$\bullet \text{SOD aktivitesi (U/mg)} = [(\Delta\text{OD Kör} - \Delta\text{OD N}) / \Delta\text{OD Kör}] \times 20 / \text{Protein konsantrasyonu (mg/ml)}$$

Deneyde kullanılan reaktiflerin içeriği ve hazırlanışı şu şekildedir:

Reaktif 1: Çeşitli çözeltiler ayrı ayrı hazırlandıktan sonra birleştirilmektedir. Toplam hacim 490 ml’dir ve tüpler oda sıcaklığında 20 dakika bekletilmiştir. Bu çözeltiler şunlardır:

- 9,1 mg ksantin, 1 N NaOH’den birkaç damla distile su içine damlatıldıktan sonra bu çözeltiliye ilave edilerek çözülür. Daha sonra distile su ile hacim 200 ml’ye tamamlanır.
- 100 ml distile suda 25 mg EDTA çözülür.
- 100 ml distile suda 12,3 mg NBT çözülür.
- 30 ml distile suda 30 mg sığır albümini çözülür.
- 60 ml distile suda 2,54 gr Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözülür.
- Ksantin oksidaz çözeltisi için; 3,2 M, 1 mL amonyum sülfat’ın içinde, 100 µl ksantin oksidaz çözdürülerek taze olarak hazırlanmıştır.
- CuCl<sub>2</sub> çözeltisi için; 100 ml distile suda 108 mg CuCl<sub>2</sub> çözdürülerek hazırlanmıştır.

**Tablo 3.1.** SOD aktivitesi ölçüm metoduna ait protokol

	NUMUNE	KÖR
REAKTİF 1	2,75 mL	2,75 mL
SÜPERNATAN	100 µl	---
KO	50 µl	50 µl
CuCl <sub>2</sub>	100 µl	100 µl
SÜPERNATAN	---	100 µl

### 3.5.2.2 Katalaz (CAT) Aktivitesi Ölçüm Metodu

Bu yöntem, katalaz enziminin etkisiyle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin parçalanmasına eşlik eden absorbans azalmasının 240 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak tespit edilmesi esasına dayanmaktadır (148).

Deneyde kullanılan reaktiflerin içeriği ve hazırlanışı şu şekildedir:

- Fosfat tamponu (pH:7, 50 mM): KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (monopotasyum fosfat) ve Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (disodyum fosfat) kullanılarak hazırlanır.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi: Stok H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisinden (%30 v/v) 0,2 ml alınır, 100 ml fosfat tamponu ile seyreltilir.
- Kuartz küvete öncelikle 2,99 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi eklenmiştir. Ardından 0,01 ml fosfat tamponu ilave edilmiştir. Bu adım, toplam hacmi ayarlamak ve reaksiyon koşullarını sabit tutmak içindir. Son olarak küvete 0,01 ml süpernatant eklenmiştir. Numuneyi ekler eklemeyen reaksiyon başlayacağı için, işlemin bu adımı hızlı yapılmıştır ve hemen ölçüme geçilmiştir. 240 nm dalga boyunda distile suya karşı absorbanstaki azalma 1 dakika boyunca takip edilmiştir. Katalaz aktivitesi 1 dakikada gözlenen absorbans farkı ( $\Delta OD$ ) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin molar absorpsiyon katsayısı kullanılarak tespit edilir. Bu prensibe göre faktör değeri 7320 olarak alınmış, katalaz aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:
- CAT aktivitesi (IU/ml) = ( $\Delta OD/dk$ ) x 7320

**Tablo 3.2.** CAT aktivitesi ölçüm metoduna ait protokol

	NUMUNE	KÖR
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ÇÖZELTİSİ	2,99 mL	2,99 mL
FOSFAT TAMPONU (pH= 7)	0,01 mL (10 $\mu$ L)	0,02 mL (20 $\mu$ L)
SÜPERNATAN	0,01 mL (10 $\mu$ L)	---

### 3.5.2.3. Malondialdehit Ölçüm Metodu

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, oksidatif stresin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (149). Çalışmamızda MDA ölçümü için Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) testi uygulanmıştır. Bu metotta Tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın reaksiyona girmesi sonucunda "diadduct" adı verilen pembe renkli bir kromojen oluşmaktadır ve bu ürün 532 nm dalga boyunda saptanabilir hale gelmektedir (150). Oluşan pembe rengin şiddetinin 532 nm civarında ölçülen absorbansı, lipid peroksidasyonunun derecesini yani numunedeki MDA miktarını yansıtmaktadır (151).

Numunelerin her birinden 200 mikrolitre alınarak cam tüplere aktarılmıştır. Bu tüpler vortekslendikten sonra numunelere verilen sayı değerlerine göre yerleştirilmişlerdir. Kör değerleri MDA ölçümleri açısından birbirine yakın sonuçlar verdiği için, ağız ve burun solunumuna ait ikişer numunedan 200 mikrolitre kör (kontrol grubu) alınması yeterli bulunmuş ve bu şekilde uygulanmıştır. Toplamda 62 tüpe 1'er ml alkol ilave edilmiştir. Bu tüplere sırasıyla fosfat tamponu ve Triklorasetik asit (TCA) ilave edilmiştir. Bu reaktifler şu şekilde hazırlanmışlardır:

- Tüpler 30 dakika boyunca kaynar su banyosunda tutulmuştur. Sonrasında, 4000 devirde 20 dakika süre ile santrifüj edilmiştir.
- Spektrofotometrik ölçüm yapılacağı zaman, kör tüpüne 1 ml TBA çözeltisi eklenmiştir.
- 532 nm dalga boyunda, kör ve numune tüplerinin absorbansı, distile suya karşı okunmuştur.

MDA deneyinde kullanılan reaktifler şunlardır:

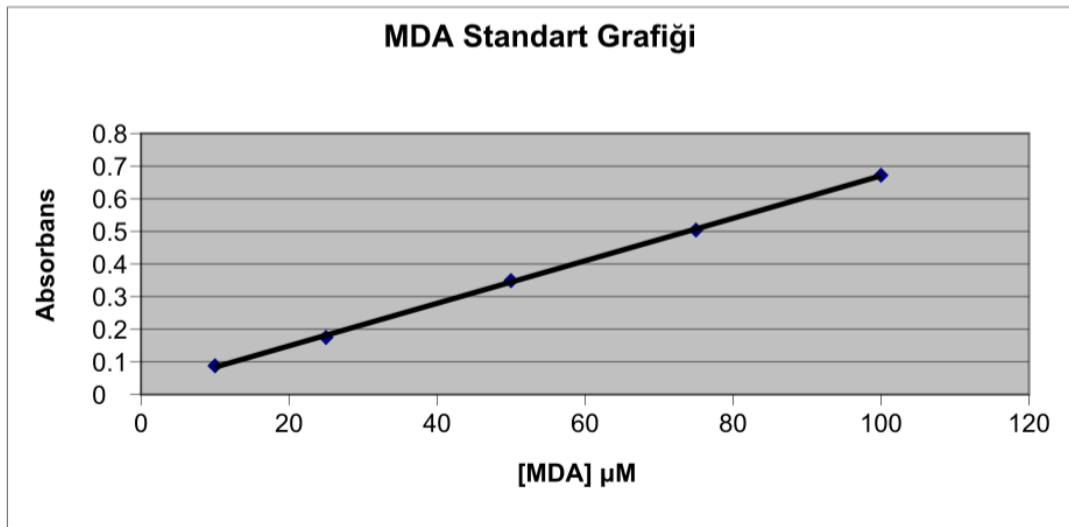
- Etil alkol (%95, w/v)
- Fosfat tamponu (pH 6, 100 mM) : 11,56 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (monopotasyum fosfat) ile 2,13 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (disodyum fosfat) distile suda çözüldükten sonra hacim 1 litreye tamamlanır.
- Triklorasetik asit (TCA) (% 20 w/v) : 500 ml, 0,6 N HCl (hidrojen klorür)'de 100 gr TCA çözümlenerek hazırlanır.
- TBA çözeltisi (% 2 w/v) : 2000 mg TBA 100 ml distile suda çözülür ve taze olarak hazırlanır.

**Tablo 3.3.** MDA ölçümü metoduna ait protokol

	NUMUNE	KÖR
SÜPERNATAN	100 µl	100 µl
ETİL ALKOL (% 95)	1 ml	1 ml
FOSFAT TAMPONU	1 ml	1 ml
TCA	1 ml	1 ml
TBA	1 ml	---

Bu ölçümde MDA standardı olarak Tetraetoksiopropan (TEP) kullanılmıştır (%96; d=0,92; MA= 220,3). 1,1,3,3-Tetraetoksi propandan önce 10 mM'lık stok çözelti hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden uygun seyreltmelerle 10, 25, 50, 75 ve 100 µM'lık standart çözeltiler hazırlanarak standart grafik çizilmiştir. Absorbans=f (Konsantrasyon) grafiğinin eğiminden de numunelerdeki MDA miktarları hesaplanıp, sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

**Şekil 3.1.** MDA standart grafiği



### 3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics *ver. 25* (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (25.yüzdilik – 75.yüzdilik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testiyle değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik verilerin analizlerinde Süreklilik düzeltmeli  $\chi^2$  testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırılmıştır. Solunum şeklinin oksidatif stres parametreleri üzerinde yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak anlamlı belirleyiciliğe sahip olup olmadığı çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizleriyle incelenmiştir. MDA ve katalaz ölçümlerine ait veriler normalden uzak dağılıma sahip olduklarından logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Ayrıca, her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t-istatistikleri hesaplanmıştır. İki-yönlü tüm hipotez testleri için  $p < 0,05$  ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Ağız ve burun solunumu gruplarına göre, olguların demografik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.1’ de yer almaktadır.

Burun solunumu ile ağız solunumu yapan çocuklar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş olup ( $p=0,236$ ), gruplar arası cinsiyet dağılımı benzerlik göstermektedir ( $p>0,999$ ).

**Tablo 4.1.** Gruplara göre olguların demografik özellikleri

	Burun solunumu (n=31)	Ağız solunumu (n=27)	p-değeri
Yaş (yıl) *	9,6±1,8	9,0±1,9	0,236 <sup>A</sup>
Cinsiyet			>0,999 <sup>B</sup>
Kız	16 (%51,6)	13 (%48,1)	
Erkek	15 (%48,4)	14 (%51,9)	

\* Tanımlayıcı istatistikler; ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde ifade edilmiştir. <sup>A</sup> Student’s t testi, <sup>B</sup> Süreklilik düzeltilmiş  $\chi^2$  testi.

Tablo 4.2 ‘de Ayna testi sonuçlarına göre olguların dudak kapanışında eksiklik olup olmaması açısından frekans dağılımları belirtilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup burun grubuna göre sırasıyla, ağız ve ağız + burun gruplarında dudak kapanışında eksiklik gözlenme sıklıkları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Ağız grubu ile ağız + burun arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,137$ ).

**Tablo 4.2** Ayna testi sonuçlarına göre olguların dudak kapanışında eksiklik olup olmaması açısından frekans dağılımları

	<b>Ağız (n=7)</b>	<b>Burun (n=31)</b>	<b>Ağız + Burun (n=20)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Dudak Kapanışı</b>				<b>&lt;0,001<sup>A</sup></b>
Eksiklik yok	0 (%0,0) <sup>a</sup>	31 (%100,0) <sup>b</sup>	7 (%35,0) <sup>a</sup>	
Eksiklik var	7 (%100,0) <sup>a</sup>	0 (%0,0) <sup>b</sup>	13 (%65,0) <sup>a</sup>	

<sup>A</sup> Fisher Freeman Halton testi. Farklı küçük harfler ile gösterilen gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.3 'de ise gruplara göre olguların SOD, MDA ve CAT düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmaları bulunmaktadır. Ağız solunumu yapan grubun ortalama SOD düzeyleri, burun solunumu yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (Şekil 4.1., p=0,018). Ağız solunumu yapan çocuklarda, burun solunumu yapanlara kıyasla medyan CAT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001) (bkz Şekil 4.3). Ağız solunumu yapan grubun medyan MDA düzeyleri ise, burun solunumu yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir (Şekil 4.2., p<0,001).

**Tablo 4.3.** Gruplara göre olguların SOD, MDA ve CAT düzeyleri

	<b>Burun solunumu (n=31)</b>	<b>Ağız solunumu (n=27)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>SOD (U/ml) *</b>	0,025±0,021	0,012±0,018	<b>0,018<sup>A</sup></b>
<b>MDA (µmol/ml) **</b>	-0,0008 (-0,0016 – 0,0008)	0,0081 (0,0040 – 0,0145)	<b>&lt;0,001<sup>B</sup></b>
<b>CAT **</b>	7,85 (7,50 – 8,10)	3,29 (3,22 – 3,66)	<b>&lt;0,001<sup>B</sup></b>

Tanımlayıcı istatistikler; \* ortalama ± standart sapma veya \*\* medyan (25.yüzdilik – 75.yüzdilik) biçiminde ifade edilmiştir. <sup>A</sup> Student's t testi, <sup>B</sup> Mann Whitney U testi.

Tüm örneklem içerisinde olguların kolay yorulup yorulmamasına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri Tablo 4.4 'te belirtilmiştir. Kolay yorulan olgular ile kolay yorulmayan olgular arasında ortalama SOD düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,275). Kolay yorulmayan gruba göre kolay yorulan grubun medyan MDA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, medyan katalaz düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001).

**Tablo 4.4.** Tüm örneklem içerisinde olguların kolay yorulup yorulmamasına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri

	Kolay yorulmayan (n=37)	Kolay yorulan (n=21)	p-değeri
<b>SOD (U/ml) *</b>	0,021±0,024	0,015±0,013	0,275 <sup>A</sup>
<b>MDA (µmol/ml) **</b>	0,000 (-0,0016 – 0,0020)	0,0056 (0,0036 – 0,0133)	<0,001 <sup>B</sup>
<b>Katalaz (U/ml) **</b>	7,70 (7,00 – 8,05)	3,29 (3,25 – 3,66)	<0,001 <sup>B</sup>

Tanımlayıcı istatistikler; \* ortalama ± standart sapma veya \*\* medyan (25.yüzdellik – 75.yüzdellik) biçiminde ifade edilmiştir. <sup>A</sup> Student's t testi, <sup>B</sup> Mann Whitney U testi.

Tablo 4.5 'te; Tüm örneklem içerisinde olguların gün içerisinde aşırı uykulu hissedip hissetmediklerine göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri belirtilmiştir. Gün içerisinde aşırı uykulu hissedilen olgular ile hissetmeyen olgular arasında ortalama SOD düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,465). Gün içerisinde aşırı uykulu hissetmeyen gruba göre gün içerisinde aşırı uykulu hissedilen grubun medyan MDA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, medyan katalaz düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001).

**Tablo 4.5.** Tüm örneklem içerisinde olguların gün içerisinde aşırı uykulu hissedip hissetmediklerine göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri

	Gün içerisinde aşırı uykulu hissetmeyen (n=37)	Gün içerisinde aşırı uykulu hissedilen (n=21)	p-değeri
<b>SOD (U/ml) *</b>	0,021±0,023	0,016±0,015	0,465 <sup>A</sup>
<b>MDA (µmol/ml) **</b>	0,000 (-0,0016 – 0,0016)	0,0056 (0,0040 – 0,0133)	<0,001 <sup>B</sup>
<b>Katalaz (U/ml) **</b>	7,75 (7,00 – 8,05)	3,29 (3,25 – 3,66)	<0,001 <sup>B</sup>

Tanımlayıcı istatistikler; \* ortalama ± standart sapma veya \*\* medyan (25.yüzdellik – 75.yüzdellik) biçiminde ifade edilmiştir. <sup>A</sup> Student's t testi, <sup>B</sup> Mann Whitney U testi.

Tüm örneklem içerisinde olguların ayna testi sonuçlarına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri Tablo 4.6' da gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalama SOD düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Ayna testi sonuçlarına göre gruplar arasında MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001), söz konusu farka neden olan durum, burun grubuna göre sırasıyla ağız ve ağız + burun gruplarında medyan MDA düzeylerinin daha yüksek olmasıdır (p<0,001). Ağız grubu ile ağız + burun arasında

ise MDA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir. Ayna testi sonuçlarına göre gruplar arasında katalaz düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p<0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; Burun grubuna göre sırasıyla, Ağız ve Ağız + Burun gruplarında medyan katalaz düzeylerinin daha düşük olmasıdır ( $p<0,001$ ).

Öte yandan Ağız grubu ile ağız + burun arasında ise katalaz düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir ( $p>0,999$ ).

**Tablo 4.6.** Tüm örneklem içerisinde olguların ayna testi sonuçlarına göre SOD, MDA ve katalaz düzeyleri

	Ağız (n=7)	Burun (n=31)	Ağız + Burun (n=20)	p-değeri
<b>SOD (U/ml) *</b>	0,007±0.026	0.025±0.021	0.014±0.015	0,100 <sup>A</sup>
<b>MDA (µmol/ml) **</b>	0,0105 (0,0056 – 0,0169) <sup>a</sup>	-0,0008 (-0,0016 – 0,0008) <sup>b</sup>	0,0056 (0,0032 – 0,0137) <sup>a</sup>	<0,001 <sup>B</sup>
<b>Katalaz (U/ml) **</b>	3,29 (3,22 – 3,29) <sup>a</sup>	7,85 (7,40 – 8,10) <sup>b</sup>	3,66 (3,24 – 3,66) <sup>a</sup>	<0,001 <sup>B</sup>

Tanımlayıcı istatistikler; \* ortalama ± standart sapma veya \*\* medyan (25.yüzdilik – 75.yüzdilik) biçiminde ifade edilmiştir. <sup>A</sup> Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), <sup>B</sup> Kruskal Wallis testi. Farklı küçük harfler ile gösterilen gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Gruplar içerisinde SOD, CAT ve MDA düzeyleri arasında korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri tablo 4.7. 'de verilmiştir. Burundan solunumu yapan grupta, SOD ile MDA, SOD ile CAT ve MDA ile CAT ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, ağız solunumu yapan çocuklar arasında SOD ile MDA, SOD ile CAT ve MDA ile CAT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tüm olgular içerisinde SOD ile MDA ve SOD ile CAT arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmazken ( $p>0,05$ ), MDA ile CAT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon tespit edilmiştir ( $r=-0,767$  ve  $p<0,001$ ).

**Tablo 4.7.** Gruplar içerisinde SOD, MDA ve CAT düzeylerinin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	n	Korelasyon katsayısı	p-değeri <sup>A</sup>
<b>SOD – MDA</b>			
Burun solunumu	31	0,287	0,118
Ağız solunumu	27	0,356	0,069
Tüm olgular	58	-0,069	0,607
<b>SOD – CAT</b>			
Burun solunumu	31	-0,086	0,647
Ağız solunumu	27	0,119	0,556
Tüm olgular	58	0,234	0,077
<b>MDA – CAT</b>			
Burun solunumu	31	-0,182	0,327
Ağız solunumu	27	-0,175	0,383
Tüm olgular	58	-0,767	<b>&lt;0,001</b>

<sup>A</sup> Spearman'ın korelasyon testi.

Yaş ve cinsiyetin olası karıştırıcı etkilerini kontrol etmek amacıyla uygulanan çoklu doğrusal regresyon analizi Tablo 4.8'de sunulmuştur.

SOD düzeyini yordayan modelde, burun solunumu faktörü anlamlı bulunmuştur ( $\beta=0,0127$ ; %95 GA: 0,0020 – 0,0234;  $p=0,021$ ). Bu durum, burun solunumu yapan bireylerde SOD düzeylerinin, ağız solunumu yapanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Yaş ( $p=0,786$ ) ve cinsiyet ( $p=0,381$ ) değişkenlerinin SOD üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

MDA düzeyini yordayan modelde, ağız solunumu faktörünün güçlü ve anlamlı bir etkisi olduğu görülmüştür ( $\beta=0,0099$ ; %95 GA: 0,0076 – 0,0122;  $p<0,001$ ). Ayrıca erkek cinsiyetin MDA düzeylerinde hafif bir artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ( $\beta=0,0025$ ; %95 GA: 0,0002 – 0,0048;  $p=0,031$ ). Yaşın MDA üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ( $p=0,930$ ).

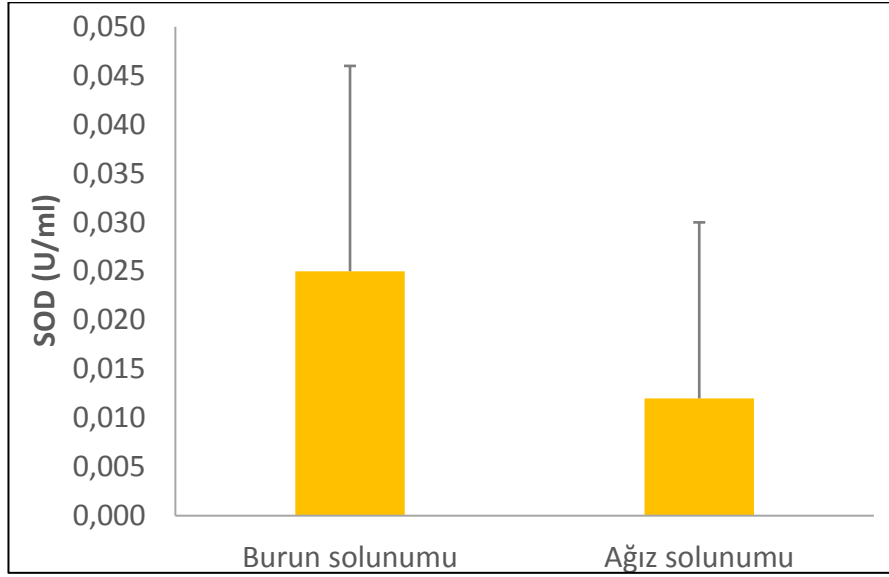
Katalaz düzeyini yordayan modelde, burun solunumu faktörü oldukça güçlü bir pozitif yordayıcı olarak ortaya çıkmıştır ( $\beta=0,8267$ ; %95 GA: 0,7943 – 0,8592;  $p<0,001$ ). Buna karşın yaş ( $p=0,339$ ) ve cinsiyet ( $p=0,800$ ) katalaz düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Bu analiz, solunum şeklinin oksidatif stres parametreleri üzerinde yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4.8.** Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında SOD, MDA ve katalaz ölçümlerindeki değişim üzerinde solunum şeklinin etkisinin incelenmesi – çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları

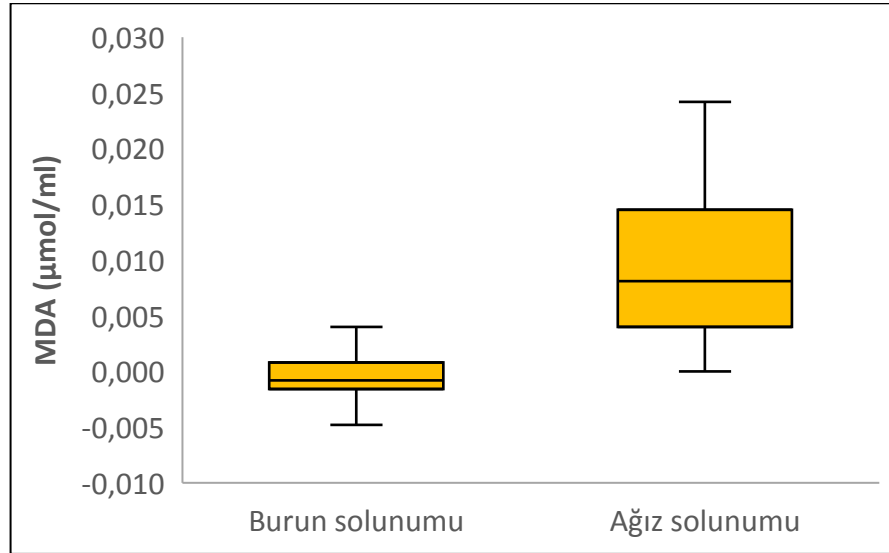
	<b>Regresyon Katsayısı</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>t-istatistiği</b>	<b>p-değeri</b>
<b>SOD</b>				
Yaş	0,0004	-0,0025 – 0,0033	0,273	0,786
Erkek faktör	0,0047	-0,0059 – 0,0152	0,882	0,381
Burun solunumu	0,0127	0,0020 – 0,0234	2,373	<b>0,021</b>
<b>MDA</b>				
Yaş	0,0000	-0,0007 – 0,0006	-0,088	0,930
Erkek faktör	0,0025	0,0002 – 0,0048	2,216	<b>0,031</b>
Ağız solunumu	0,0099	0,0076 – 0,0122	8,593	<b>&lt;0,001</b>
<b>Katalaz</b>				
Yaş	-0,0042	-0,0131 – 0,0046	-0,964	0,339
Erkek faktör	-0,0042	-0,0360 – 0,0279	-0,255	0,800
Burun solunumu	0,8267	0,7943 – 0,8592	51,101	<b>&lt;0,001</b>

**Şekil 4.1.** Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların SOD ölçümlerine ilişkin bar grafik



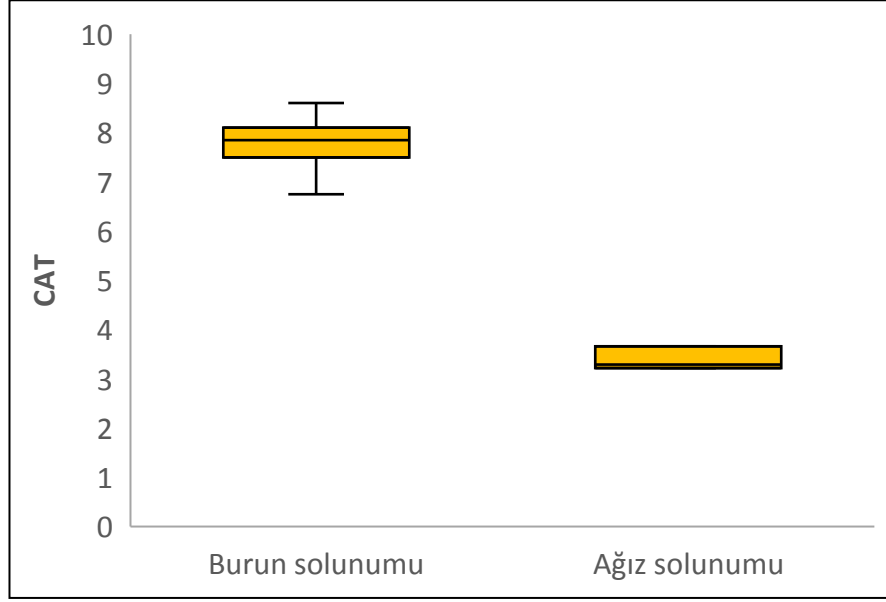
Her bir barın üst kenarı SOD ölçümlerine ait aritmetik ortalamaları ifade ederken kutuların üst kenarlarından uzayarak yukarıya doğru devam eden dik çizgiler ise SOD ölçümlerine ait +1 standart sapma değerine karşılık gelmektedir.

**Şekil 4.2.** Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların MDA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği



Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan MDA düzeylerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; folikül sayılarına ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir.

**Şekil 4.3.** Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan gruba göre olguların CAT ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafiği.



Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan CAT düzeylerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; katalaz ölçümlerine ait 25.yüzdilik ve 75.yüzdilik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum değerleri temsil etmektedir.

## 5.TARTIŞMA

Literatürde, ağız solunumunun genel sağlık ve ağız diş sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine oldukça geniş yer verilmiştir (152–154). Ağız solunumunun, tükürük aracılığıyla sağlanan savunma mekanizmasını ve tükürüğün kendi kendini temizleme etkisini değiştirebileceği belirtilmiştir (9). Bu etki, tükürükteki antioksidan biyomarkerlarla değerlendirilebilmektedir (8).

Günümüzde tükürüğün tanısal bir biyomateryal olarak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Hastalıkların, psikiyatrik bozuklukların ve ilaç metabolizmasının değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır (155). Tükürükte yer alan antioksidan sistemler, oksidatif hasarı dengeleyerek koruyucu bir rol üstlenir. Ancak bu denge bozulduğunda ve oksidatif stres düzeyi arttığında, hücresel düzeyde hasar da artış göstermektedir (156). Bu doğrultuda, tükürükteki antioksidan enzim aktiviteleri ile oksidatif hasar ürünlerinin bazı sistemik hastalıkların taranmasında potansiyel biyomarkerlar olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (36,157).

Oksidatif hasar biyomarkerlarından olan Malondialdehit (MDA), enzimatik antioksidanlardan olan Süperoksit dismutaz ve Katalaz, tükürük ve diğer biyolojik sıvılarda ölçülebilir (69,132,137,145,158). Buna karşın, çocuklarda ağız solunumunun bu biyomarkerlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada, oksidatif hasara bağlı lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak Malondialdehit kullanılmıştır. Öte yandan, oksidatif stresle yakından ilişkili olan Süperoksit dismutaz (SOD) ve Katalaz (CAT) enzimleri, biyolojik sistemin antioksidan kapasitesi hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Çalışmamızla birlikte, ağız solunumu yapan çocuklarda MDA ile SOD ve CAT düzeylerinin değerlendirilmesinin, oksidatif hasara bağlı gelişebilecek komplikasyonların erken evrede belirlenmesi konusunda farkındalık yaratacağı düşünülmektedir. Böylece geri dönüşümlü aşamada tanı konularak koruyucu önlemlerin zamanında alınması mümkün olabilir.

Tükürükten analiz yapılabilmesi, non-invaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle özellikle kooperasyonun zor olduğu çocuk popülasyonunda önemli bir kolaylık sunmaktadır (155,159). Tükürük numuneleri toplanırken, tüm tükürük, uyarılmış ya da uyarılmamış tükürük kullanılabilir. Tüm tükürük; dişeti oluğu sıvısını, immün sistem hücrelerini, doku artıklarını içermekte ve ağız içi durumu tam olarak belirtmektedir (160). Tükürük akışının uyarılmasının, tükürüğü dilüe ettiği ve antioksidan

statüde değişimler meydana getirdiği gözlenmiştir (115). Ek olarak, uyarılmış tükürük toplanırken yapılan çığneme hareketinin, yüksek miktarda dişeti oluğu sıvısının salgılanmasına sebebiyet verdiği ve tükürük antioksidan kapasitesinin plazma kaynaklı antioksidanlarla geçici olarak yükselmesine neden olduğu belirtilmektedir (161). Literatürde tükürükteki total antioksidan statünün belirlenmesinde uyarılmamış tüm tükürük örneklerinin kullanımı önemli yer tutmaktadır (161,162). Bu nedenle, çalışmamızda antioksidan statünün belirlenmesi için uyarılmamış tüm tükürük toplanmıştır.

Çalışmamızda; SOD, CAT ve MDA düzeylerinin belirlenmesinde spektrofotometrik yöntemler kullanılmıştır. SOD için NBT temelli, CAT için klasik, MDA için TBARS temelli spektrofotometrik yöntemler tercih edilmiştir. Bu analiz yöntemlerinin tercih edilmesinde; çalışmamızın örnek tipi (tükürük), hedef popülasyonun özellikleri, laboratuvar altyapımız ve mevcut cihaz donanımımız belirleyici olmuştur.

Her ne kadar MDA tayininde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) gibi yüksek duyarlılığa sahip alternatif yöntemler teorik olarak üstün performans sağlasa da, bu sistemlerin temin, bakım ve işletme maliyetlerinin yüksek oluşu ile sürekli güç, gaz ve atık altyapısı gerektirmesi gibi teknik sınırlılıklar, bu yöntemlerin günlük laboratuvar rutini açısından uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır (142).

Buna karşın, NBT ve TBARS temelli spektrofotometrik yöntemler yalnızca standart bir spektrofotometre ile uygulanabilir olup, laboratuvar koşullarımız doğrultusunda kolaylıkla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, çok sayıda örneğin kısa sürede ve karşılaştırmalı biçimde analiz edilmesine olanak tanımaları sayesinde, bu yöntemler çalışmamızın pratikliğini ve verimliliğini artırmıştır. Sonuç olarak, kullanılan analiz protokolleri ile tükürük örneklerinde SOD, CAT ve MDA düzeyleri güvenilir biçimde saptanabilmiş, böylece çalışmamızda belirtilen deneysel koşullar altında bireylerin oksidatif ve antioksidan statülerine ilişkin anlamlı veriler elde edilmiştir.

Üst solunum yolunda yerleşmiş olan adenoid ve tonsiller, immünolojik korunmada önemli bir rol oynamaktadır ve bu lenfoid dokular çocukluk döneminde hızlı bir büyüme göstermektedir. Özellikle 6–8 yaşlarında en yüksek büyüme düzeyine ulaşmakta ve yaş ilerledikçe boyutlarında azalma meydana gelmektedir (163,164). Bu fizyolojik değişimi göz önünde bulundurarak, çalışmamızda farklı yaşlardaki çocuklarda ağız solunumunun

etkilerini değerlendirebilmek amacıyla 6–12 yaş aralığı tercih edilmiştir. Bu sayede hem lenfoid doku büyümesinin etkili olduğu dönemin hem de gerilemeye başladığı yaş grubunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi mümkün olmuştur. Ek olarak, solunum testlerinde çocukların kooperasyonunun sağlanabilmesi açısından 6 yaş üstündeki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Literatürde, ocuklarda ağız solunumunun yaygınlığı ile yaş arasındaki ilişkiye dair bulgular farklılık göstermektedir. Nogami ve ark. ağız solunumu prevalansının 3 yaşında, %20’den az iken, 12 yaşında %40’a yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu durum, alerjik rinit insidansının yaşla birlikte artması ve tonsil hipertrofinin 6–8 yaşında zirve yapması ile ilişkilendirilmiştir (46). Yaş ilerledikçe ağız solunumunun azalabileceğini veya artabileceğini gösteren çalışmalara karşın, birçok çalışma ağız solunumunun yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini bildirmiştir (20,165). Nitekim ağız solunumu ve burun solunumu yapan çocukların karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında, yaş faktörünün anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmış ve yaşın etkisinin ihmal edilebilir olduğu vurgulanmıştır (166). Bizim alışmamızda da buna paralel olarak, burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Motta ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, erkek çocuklarda ağız solunumu oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (51). Buna karşın, Menezes ve ark. ile Zhao ve ark., cinsiyet ile ağız solunumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (20,166). Bu alışmalar ile benzer olarak, çalışmamızda ağız solunumu ile cinsiyet arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu farklı sonuçların, örneklem büyüklükleri, tanı kriterleri ve sosyokültürel özelliklere bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

Çürük varlığı; oksidatif stres biyomarkerları üzerinde çift yönlü etkiler gösterebilmektedir (167). De Sousa N ve ark. (2022) ile Araujo ve arkadaşları (2020) yaptıkları çalışmada, çürük ile total antioksidan kapasite (TAC), SOD, CAT ve MDA düzeylerinin arttığını belirtmiştir (167,168). Silva ve ark. (2016) ise erken çocukluk ağı çürüğü olan çocuklarda, oksidatif stres seviyelerinin rkszlere göre daha düşük olduğunu, bunun da artmış SOD ve ürik asit aktiviteleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (169). Bu çalışmanın aksine Rahmani ve ark. (2015) ise; çürüksüz bireylere kıyasla çürüğü olanlarda total antioksidan kapasite düzeyinin daha düşük olduğunu

belirtmişlerdir (170). Vahabzadeh ve ark. (2020) ise; SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri ile DMFT/dmft indeksleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (171). Antioksidan biyomarkerların çürük varlığına göre değişiklik göstermesi nedeniyle, çalışmamıza yalnızca çürüksüz ve sağlıklı dişlere sahip çocuklar dahil edilmiştir. Bu yaklaşım sayesinde, çürüğün antioksidan parametreler üzerindeki etkisi dışlanarak, ağız solunumunun oksidan kapasiteye olan etkisinin daha sağlıklı ve net bir şekilde ortaya konulabildiği düşünülmektedir.

Sistemik hastalıklar ile, vücuttaki birçok değişkenin yanı sıra antioksidan sistemlerde de değişiklikler görüldüğü belirlenmiştir. Bu konudaki çalışmalar incelendiğinde vücuttaki antioksidan seviyelerinin bazı hastalıklarla yükselirken, bazı hastalıklarla azalabildiği görülmektedir (172–178). Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, sağlıklı çocuklar arasından seçilmiştir. Ek olarak, amoksisilin, karbamazepin gibi ilaçların kullanımında total antioksidan aktivitenin düşebileceği bildirilmiştir (179). İlaç kullanımının antioksidan seviyesini değiştirme ihtimali nedeniyle düzenli ilaç kullanımı olan ya da halihazırda ilaç kullanan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çeşitli çalışmalar, adenotonsiller hipertrofinin oksidatif stres belirteçlerini belirgin şekilde yükselttiğini ve cerrahi müdahale sonrası bu belirteçlerin düştüğünü göstermişlerdir (180–183). Söz konusu artışın solunum paterninden ziyade mekanik obstrüksiyon ve buna bağlı hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, mekanik obstrüksiyonun neden olduğu hipoksi ve inflamasyonu elimine etmek ve fonksiyonel/alışkanlığa bağlı ağız solunum paternini de değerlendirebilmek, biyokimyasal yansımalarını inceleyebilmek amacıyla adenoid hipertrofili çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ağız solunumu yapan çocukların klinik muayenesinde en sık gözlenen bulgular arasında, dudak kapama yetersizliği, göz altı morlukları, anterior açık kapanış ve uzun yüz paterni bildirilmiştir (49,166,184,185). Dudak kapama yetersizliği (lip incompetence), özellikle çocukluk çağında ağız solunumu ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Ferreira de Oliveira ve ark. (2009), 9 yaş ile 11 yaş arasındaki çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, dudak kapanışındaki yetersizliğin çoğunlukla ağız solunumu ile birlikte görülmekle birlikte her zaman tek başına solunum bozukluğunu göstermeyebileceğini belirtmiştir (186). Basheer ve ark. (2014) ise 6–12 yaş aralığındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada, ağız solunumu

yapan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı dudak kapanışı eksikliği saptamıştır (187). Saitoh ve ark. (2018), çocuklarda ağız solunumuna ilişkin faktörleri incelemiş ve dudak kapanışının bozulmasını, ağız solunumu yapan bireylerin en ayırt edici özelliği olarak tanımlamıştır (188). Bu literatür verileri, ağız solunumunun dudak kapanışı üzerindeki olumsuz etkilerini tutarlı şekilde ortaya koymaktadır. Ancak bu çalışmalar ile literatürde, ağız +burun solunumu yapan bireylerde dudak kapama yetersizliğini araştıran çalışmalar nadirdir. Bizim çalışmamızda ayna testine göre değerlendirilen 6–12 yaş grubundaki çocuklarda dudak kapanışı eksikliği, ağız solunumu ve ağız + burun solunumu yapan gruplarda, burun solunumu yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak, ağız ve ağız+burun solunumu grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0,137$ ). Bu açıdan ağız ve ağız +burun solunumunun dudak kapanışı eksikliğinden benzer şekilde etkilendiği düşünülmektedir.

Bunların yanında, çocuklarda ağız solunumu tanısında; dudak kapama testi, çift taraflı ayna testi ve su tutma testi gibi solunum testlerinin yaygın biçimde kullanıldığı rapor edilmiştir (52,189). Pacheco ve ark. (2015), tek bir testin yeterince güvenilir olmayacağına dikkat çekmiş ve en az iki testin birlikte kullanımını önermişlerdir (49). Bhalge ve Wani (2022) ise, ağız solunumu tanısı için en az üç yüz değişikliği ile üç solunum testinden en az ikisinin pozitif olması gerektiğini belirtmiştir (147). Bu doğrultuda, bizim çalışmamızda da ağız solunumu tanısı için en az üç yüz bulgusu ve iki pozitif solunum testi kullanılmıştır.

Test seçiminde literatüre kıyasla kısmi bir farklılık bulunmaktadır. Bhalge ve Wani'nin (2020) çalışmasında, solunum testi için dereceli ayna (Glatzel ayna) kullanımı tercih edilmiştir (147). Bizim çalışmamızda ise dereceli ayna testi yerine çift taraflı ayna testi uygulanmıştır (20). Bu tercih, çeşitli nedenler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Öncelikli olarak, dereceli aynanın klinik uygulamalarda tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu düşünülmektedir (190). Vücut ve baş pozisyonu, aynanın eğimi, kullanım hassasiyeti ve yoğunluğunun çizim şekli gibi birçok değişken, özellikle çocuklarda testin uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır (190). Bunlara ek olarak; çocukların akciğer kapasitesi ve tidal volümleri yetişkinlere kıyasla daha düşük olduğu için, dereceli ayna üzerinde oluşan buhar miktarı da daha sınırlı kalabilir (191). Her ne kadar bu yöntem, literatürde yer alan diğer testlere göre daha dar bir ölçüm çerçevesi sunsa da içerdiği iki

duyarlı parametre sayesinde, ağız solunumunun güvenilir şekilde tanımlanmasına olanak sağladığı düşünülmektedir.

Fan ve arkadaşları (2020); çocuk popülasyonu üzerinde uyarılmamış tükürük örnekleri ile yaptıkları çalışmada, ağız solunumu yapan çocukların tükürük protein analizinde inflamasyon ve oksidatif hasar bulguları tespit etmiş ve ağız solunumunun oksidatif strese yol açtığını göstermişlerdir (36). İlgili çalışmada, antioksidan (SOD, CAT) ve oksidan (MDA) parametrelerinin değerlendirilmesinde doğrudan enzim aktivite testleri veya klasik biyokimyasal yöntemler yerine dolaylı ve yarı-kantitatif teknikler kullanılmıştır. Buna karşılık, bizim çalışmamızda benzer biyomarkerlar olan SOD, CAT ve MDA birlikte değerlendirilerek, oksidatif stresin hem antioksidan savunma hem de hücrel hasar boyutu birlikte ele alınmış ve doğrudan enzim aktivite testleri ile direk ve kantitatif veriler elde edilmiştir.

Yılmaz ve ark. (2004), çocuklardan aldıkları venöz kan örneklerinde plazma süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini spektrofotometrik yöntemle, malondialdehit (MDA) düzeyini ise yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz etmişlerdir. Kronik tonsillit ve adenoid hipertrofi çocuklarda artmış MDA düzeyi ve azalmış SOD aktivitesi saptanmış; bu bulgularla belirgin oksidatif stres varlığını rapor etmişlerdir (164). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da SOD enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntemle ölçülmüş; ağız solunumu yapan çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin, MDA seviyesindeki artış ve SOD aktivitesindeki azalma ile anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir.

Burundan solunum, havanın ısıtılıp nemlendirilmesinin yanı sıra nitrik oksit (NO) gibi endojen gazların akciğerlere ulaşmasını sağlar. Nitrik oksit güçlü bir vazodilatördür ve akciğerde ventilasyon-perfüzyon dengesini iyileştirerek kan oksijenlenmesini artırır. Lundberg ve ark. (1996) 'nın çalışması, sağlıklı bireylerde burun solunumunun, ağız solunumuna göre %10 daha yüksek kan oksijen saturasyonu sağladığını göstermiştir (192,193). Ayrıca ağız solunumu sırasında bu nazal NO katkısından mahrum kalınması, alveoler oksijen alımının nispeten azalmasına ve dokularda hafif düzeyde kronik hipoksi gelişmesine yol açabileceği belirtilmektedir (194). Neticede, hafif düzeyde sürekli hipoksi ve yeniden oksijenlenme süreçleri, oksidatif stres döngülerini tetikleyerek lipid peroksidasyonunu artırabilir; bu da MDA gibi son ürünlerin birikimiyle gösterilebilir (193). Çalışmamızda ağız solunumu grubunda saptadığımız yüksek MDA seviyeleri

fizyolojik açıdan literatürü destekler niteliktedir ve üçüncü başlangıç hipotezimiz kabul edilmiştir.

Çalışmamızda; ağız solunumu yapan çocuklarda, tükürük içerisindeki süperoksit radikallerinin detoksifikasyon kapasitesinde bir azalma gözlenmiştir. Süperoksit radikalleri, SOD aracılığıyla hidrojen peroksit'e dönüştürülmekte; CAT ise hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırıştırılmaktadır. Bununla birlikte, bu enzimlerin düşük seviyede bulunması, ilgili reaksiyonun baskılanmasına ve dolayısıyla antioksidan kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. Buna paralel olarak oksidatif stres artmaktadır. Artan MDA düzeyleri, söz konusu oksidatif değişiklikleri destekler niteliktedir. Süperoksit radikal temizleme kapasitesindeki bu azalma hem enzimatik sistemlerin baskılanması hem de antioksidan özellik taşıyan bazı biyomoleküllerin seviyelerinin düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir. Bu bulgular, özellikle antioksidan savunma mekanizmasında işlevsel bir yetersizlik olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde yorgunluk ile oksidatif stres arasındaki ilişki çift yönlü bulgular göstermektedir. Kronik yorgunluk, uykusuzluk ve yoğun egzersiz gibi durumlarda oksidatif stres belirteçlerinin arttığı ve antioksidan savunmanın zayıfladığı belirtilmiştir (195). Lee ve ark. (2018) tarafından 185 hastada idiyopatik kronik yorgunluk ve kronik yorgunluk sendromu üzerine yapılan bir çalışma, serumda oksidatif stres parametrelerinin anlamlı olarak daha yüksek (ROT, MDA) ve total antioksidan aktivite (TAC), katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon gibi antioksidan parametrelerin daha düşük seviyede olduğunu bildirerek, oksidatif stresin yorgunluk fizyopatolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (196). Shichiri ve arkadaşları (2013), gece boyunca çalışan yorgun hastaların plazmasında oksidatif stres belirteçlerinin arttığını bildirmişlerdir (197). Uyku yoksunluğu ve toparlanma uykusu üzerine yapılan bir çalışma, bir gece uykusuzluğun MDA düzeylerini artırdığını ve SOD aktivitesini düşürdüğünü, toparlanma uykusunun MDA'yı normal seviyeye taşıdığını ancak SOD aktivitesini tam olarak düzeltmediğini vurgulamaktadır (198). Bu gibi kısa süreli oksidatif stres durumlarında SOD aktivitesindeki değişiklikler sınırlı kalabilir. Çalışmamızda kolay yorulanlar çocuklar ile kolay yorulmayan çocuklar arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu durumun, literatürdeki bu gözlemlerle uyumlu olabileceği düşünülmektedir.

Literatürdeki çalışmalar, ağız solunumunun üst hava yolu obstrüksiyonuyla ilişkili olarak çocuklarda uyku kalitesini bozduğunu, gündüz uykulu hissetme ve dikkat sorunlarına yol açtığını göstermektedir (38–40). Primarti ve ark. (2025) ağız solunumunun, uyku bozuklukları geliştirme riskini anlamlı derecede artırdığını ve gündüz uykulu hissetmeye yol açtığını belirtmişlerdir (40). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda kolay yorulan ve gün içinde aşırı uykulu hisseden grupların medyan MDA düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek bulunup, katalaz düzeylerinin düşük bulunması, yorgunluk ve uyku bozuklukları ile oksidatif stresin artarak, antioksidan kapasitenin azaldığını düşündürmektedir.

Ağız solunumu yapan çocuklarda gözlenen artmış MDA düzeyleri ile azalmış SOD ve CAT aktiviteleri, solunum fiziyojisindeki değişikliklere ve buna bağlı olarak gelişen hipoksi–yeniden oksijenlenme döngülerine bağlı olarak açıklanabilir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu veya azalmış nazal pasaj açıklığı, özellikle uyku sırasında epizodik hipoksemiye neden olabilir. Bu durum, reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini tetikleyerek sistemik inflamatuvar süreçleri aktive edebilmektedir (193,199).

Yagihara ve ark. (2012), erişkin hastalarda obstrüktif uyku apnesi sendromunu (OSAS) değerlendirdikleri çalışmalarında, SOD ve CAT düzeylerinin başlangıçta artış gösterebileceğini, ancak MDA yüksekliği ile gösterilen oksidatif stresin devam etmesi durumunda bu antioksidan enzimlerin zamanla yetersiz kaldığını bildirmişlerdir (200).

Benzer şekilde, Tiboc-Schnell ve ark. (2021) da çocuklarda OSAS üzerine yaptıkları çalışmada, hastalık şiddeti arttıkça SOD, CAT ve Glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidanların bazal düzeylerinin başlangıçta yükselebileceğini, ancak oksidatif stresin devam etmesi halinde antioksidan kapasitenin azaldığını rapor etmişlerdir (193).

Önceki çalışmalarda da vurgulandığı gibi, antioksidan savunma sistemleri oksidatif stres koşullarında başlangıçta dengeleyici bir yanıt verebilse de uzun süreli veya artan oksidatif yük altında bu yanıt yetersiz kalabilmektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, oksidatif hasar şiddeti arttıkça SOD ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, birinci ve ikinci başlangıç hipotezimiz reddedilmiştir.

Literatürde adenotonsiller hipertrofi veya kronik tonsillit tanısı almış çocuklarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar raporlanmıştır. Doğruer ve ark. (2004), cerrahi öncesi

dönemde MDA düzeylerinin yüksek, SOD aktivitesinin ise düşük olduğunu; tonsillektomi sonrası bu parametrelerde belirgin iyileşme görüldüğünü belirtmişlerdir (201). Yılmaz ve ark. (2004) ise 2–14 yaş arası 61 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, adenoid hipertrofi çocukların kan antioksidan düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde düşük olduğunu ve cerrahi sonrası kısmen toparlansa da normal değerlere ulaşamadığını bildirmiştir (164).

Bizim çalışmamızda ise Kulak Burun Boğaz değerlendirmesi tüm katılımcılarda yapılmamış olsa da, tanı konmuş obstrüktif patoloji olmaksızın yalnızca ağız solunumu paterni gösteren çocuklarda bile SOD ve CAT düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, MDA düzeylerinin ise yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, anatomik engellerden bağımsız olarak ağız solunumu gibi solunum paternindeki değişimlerin oksidatif dengeyi bozabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, ağız ve burun solunumu gruplarının grup-içi analizlerinde SOD, CAT ve MDA arasında istatistiksel bir korelasyon saptanmamıştır. Bu; oksidatif stres ile antioksidan parametreler yönünden doğrusal bir ilişki olmadığını, her bir parametrenin farklı dinamiklerle değişebildiğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, oksidatif stres belirteçleri ile antioksidan enzim aktivitelerinin her zaman birebir ters orantı sergilemediği belirtilmektedir (202,203).

Bazı çalışmalarda, hastalık varlığında SOD aktivitesinin yükselmesinin oksidatif hasarı tamamen dengelemeye yetmediği, MDA düzeylerinin yüksek seyrederken SOD'da da artış görülebileceği rapor edilmiştir (201). Bu çalışmaların aksine literatürde MDA seviyelerinin yükselmesi ile SOD ve CAT düzeyinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Trivedi ve ark. (2015), kronik periodontitis üzerine yaptıkları çalışmalarında, artan MDA seviyeleri ile azalan SOD ve CAT aktiviteleri arasında ters yönlü bir ilişki bildirilmiştir (204). Rukmini ve ark. (2004) ise şizofreni hastalarının eritrositleri üzerinde yaptıkları çalışmada; SOD ve CAT aktivitelerinin MDA ile zayıf olmakla birlikte negatif korelasyon gösterdiği rapor etmişlerdir (205).

Çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak; toplam olgulara bakıldığında, tükürük MDA ve CAT aktiviteleri arasında güçlü ve anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = -0,767$ ,  $p < 0,001$ ). Bu noktada MDA ve SOD, CAT ölçümlerinin farklı biyokimyasal bölümleri yansıttığı unutulmamalıdır: MDA bir lipid peroksidasyon ürünü olarak hücre membran hasarını gösterirken, SOD ve CAT daha çok hücre içi enzimatik savunmayı

temsil eder. Dolayısıyla bu parametreler arasındaki ilişki, birçok faktörün etkilediği kompleks bir dengeye bağlıdır. Buna göre; beslenme durumu, genetik antioksidan kapasite, eşlik eden enfeksiyonlar veya inflamasyon düzeyi gibi etmenler bireyler arası farklılıklara yol açabilir (206,207). Bu nedenle, ağız solunumunun yol açtığı oksidatif stresin değerlendirilmesinde birden fazla parametrenin birlikte incelenmesi daha sağlıklı bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda elde edilen regresyon analizleri, solunum şeklinin oksidatif stres ve antioksidan savunma parametreleri üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. SOD düzeyini yordayan modelde, burun solunumu faktörü anlamlı bulunmuş, bu durum burun solunumu yapan bireylerde daha yüksek antioksidan aktivite olduğunu düşündürmüştür. Benzer şekilde, katalaz düzeyi de burun solunumu ile anlamlı düzeyde pozitif ilişki göstermiştir. Buna karşın, MDA düzeyinde ağız solunumu faktörünün güçlü ve anlamlı bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu noktada, ağız solunumunun oksidatif stres düzeyini artırdığını düşünülebilir. Fan ve ark. (2020)'nın çocuk popülasyonunda yaş ve cinsiyeti eşitleyerek yaptıkları çalışmada, ağız solunumu yapan çocuklarda oksidatif stresle ilişkili proteinlerin seviyesi anlamlı biçimde yükselmiş bulunmuştur (36). Bu çalışmaya paralel olarak, yaptığımız analizler sonucunda, yaş ve cinsiyetin etkisinden bağımsız olarak, solunum yolunun oksidatif denge üzerinde kritik bir rol oynadığı yorumu yapılabilmektedir.

Bu çalışma, literatürde sıklıkla adenoid veya tonsiller hipertrofi tanısı almış olgulara odaklanan araştırmalardan farklı olarak, tanı konmamış ancak klinik değerlendirme sırasında ağız solunumu paterni sergilediği tespit edilen çocuklarda oksidatif stres parametrelerini incelemesi açısından özgün niteliktedir. Katılımcılarda herhangi bir obstrüktif patolojinin tanısal olarak doğrulanmamış olması, ağız solunumunun oksidatif stres üzerindeki etkisinin anatomik engellerden bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, tükürük örneklerinden ölçülen enzim aktiviteleri (ör. SOD, CAT) ile oksidatif hasar biyomarker olan MDA düzeylerine ilişkin analizler, noninvaziv ve klinikte kolay uygulanabilir biyomarkerların kullanılabilirliğini ortaya koymakta, bu yönüyle gelecekteki araştırmalar için yol gösterici bir potansiyel sunmaktadır.

Katılımcıların tamamında kapsamlı KBB muayenesinin gerçekleştirilmemiş olması çalışmanın temel kısıtlılığı olarak söylenebilir. Bu durum, bazı çocuklarda tanı konmamış adenoid hipertrofi, tonsiller büyüme veya nazal obstrüksiyon gibi altta yatan anatomik

nedenlerin gözden kaçmış olabileceği anlamına gelmektedir. Dolayısıyla, elde edilen sonuçların yalnızca solunum paterni değişikliğine atfedilmesi temkinli şekilde yorumlanmalı ve bu durum karıştııcı faktörlerin ortadan kaldırıldığı ileri tanısıl çalışmalarla doğrulanmalıdır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sınırlılıkları içinde şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- Burun solunumu yapan grup ile ağız solunumu yapan grup arasında cinsiyet dağılımı benzerlik göstermektedir.
- Çalışmamızda, ağız solunumu yapan çocuklarda, tükürükteki SOD antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bu bilgi doğrultusunda, birinci başlangıç hipotezimiz reddedilmiştir.
- Çalışmamızda, ağız solunumu yapan çocuklarda, tükürükteki CAT antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bu bilgi doğrultusunda, üçüncü başlangıç hipotezimiz reddedilmiştir.
- Çalışmamızda, ağız solunumu yapan çocuklarda, burun solunum yapan çocuklara kıyasla oksidatif hasar sonucu oluşan MDA düzeyinde artış gözlenmiştir. Buna göre, üçüncü başlangıç hipotezimiz kabul edilmiştir.
- Çalışmamızda, kolay yorulan ve gün içerisinde aşırı uykulu hisseden grubun medyan MDA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, medyan katalaz düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
- Solunum paterninin oksidatif stres üzerindeki etkileri farklı biomarkerlar kullanılarak ve sistemik biyokimyasal sonuçlar göz önünde bulundurularak kapsamlı bir şekilde araştırılabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Dağlı, E., & Karakoç, F. (2007). Solunum Sistemi Anatomisi. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*, 5–11, Nobel Tıp Kitabevleri. [Erişim tarihi: 06.04.2025]
2. Morais-Almeida, M., Wandalsen, G. F., & Solé, D. (2019). Growth and mouth breathers. *Jornal de Pediatria*, 95, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.11.005> [Erişim tarihi: 08.04.2025]
3. Zhang, J., Fu, Y., Wang, L., & Wu, G. (2024). Adenoid facies: a long-term vicious cycle of mouth breathing, adenoid hypertrophy, and atypical craniofacial development. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1494517> [Erişim tarihi: 08.04.2025]
4. Cadet, J., Davies, K. J. A., Medeiros, M. H., Di Mascio, P., & Wagner, J. R. (2017). Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radical Biology and Medicine*, 107, 13–34. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049> [Erişim tarihi: 08.04.2025]
5. Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen* 2(2), 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
6. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
7. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
8. Čižmárová, B., Tomečková, V., Hubková, B., Hurajtová, A., Ohlasová, J., & Birková, A. (2022). Salivary Redox Homeostasis in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/ijms231710076> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
9. Lin, L., Zhao, T., Qin, D., Hua, F., & He, H. (2022). The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review. *Frontiers in public health*, 10, 929165. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.929165> [Erişim tarihi: 10.04.2025]
10. Abdollahi, M., Mashayekhi, F., Agha-hoseini, F., Rezaie, A., Zamani, M. J., & Khorasani, R. (2007). Alteration of cyclic nucleotides levels and oxidative stress in saliva of human subjects with periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 6(4), 46–53. <https://doi.org/10.5005/jcdp-6-4-46> [Erişim tarihi: 10.04.2025]

11. Skaleric, U., Manthey, C., Mergenhagen, S. E., Gaspirc, B., & Wahl, S. M. (1999). Superoxide release and superoxide dismutase expression by human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*, *108* (2), 130–135. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2000.90771.x> [Erişim tarihi: 08.04.2025]
12. Nagler, R. M., Klein, I., Zarzhevsky, N., Drigues, N., & Reznick, A. Z. (2002). Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radical Biology and Medicine*, *32*(3), 268-277. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00806-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00806-1) [Erişim tarihi: 08.04.2025]
13. Anwar, S., Alrumaihi, F., Sarwar, T., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Prabhu, S. V., & Rahmani, A. H. (2024). Exploring Therapeutic Potential of Catalase: Strategies in Disease Prevention and Management. *Biomolecules*, *14*(6). <https://doi.org/10.3390/biom14060697> [Erişim tarihi: 11.04.2025]
14. Panjamurthy, K., Manoharan, S., & Ramachandran, C. R. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett*, *10*(2), 255-64. <https://www.researchgate.net/publication/7734892> [Erişim tarihi: 11.04.2025]
15. Wei, D., Zhang, X. L., Wang, Y. Z., Yang, C. X., & Chen, G. (2010). Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Australian Dental Journal*, *55*(1), 70–78. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01123.x> [Erişim tarihi: 11.04.2025]
16. Khalili, J., & Biloklytska, H. F. (2008). Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Diseases*, *14*(8), 754–760. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01464.x> [Erişim tarihi: 14.04.2025]
17. V, S. V. H., Pudi, S., Gade, R. R., Vudi, S., BN, V. K. D. K., & Thota, S. S. B. (2022). Assessment of Salivary Malondialdehyde and Superoxide Dismutase Levels in Completely Edentulous Patients: An In Vivo Study. *Cureus*, *14*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27949> [Erişim tarihi: 14.04.2025]
18. Lörinczi, F., Vanderka, M., Lörincziová, D., & Kushkestani, M. (2024). Nose vs. mouth breathing— acute effect of different breathing regimens on muscular endurance. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s13102-024-00840-6> [Erişim tarihi: 10.04.2025]
19. Moss, M. L., & Salentijn, L. (1969). The primary role of functional matrices in facial growth. *American journal of orthodontics*, *55*(6), 566-577. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(69\)90034-7](https://doi.org/10.1016/0002-9416(69)90034-7) [Erişim tarihi: 14.04.2025]
20. De Menezes, V. A., Leal, R. B., Pessoa, R. S., & Pontes, R. M. E. S. (2006). Prevalence and factors related to mouth breathing in school children. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, *72*(3), 394–398. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30975-7](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30975-7) [Erişim tarihi: 18.04.2025]

21. Ülgen, M. (2000). *Ortodonti: anomaliler, sefalometri, etoloji, büyüme ve gelişim, tanı*. Yeditepe Üniversitesi. [Erişim tarihi: 18.04.2025]
22. Jain, A., Bhaskar, D. J., Gupta, D., Dalai, D. R., Jhingala, V., & Kalra, M. (2014). Mouth Breathing: A Menace to Developing Dentition. *Journal of Contemporary Dentistry*, 4(3), 145–151. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10031-1085> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
23. Yamaguchi, H., Tada, S., Nakanishi, Y., Kawaminami, S., Shin, T., Tabata, R., Yuasa, S., Shimizu, N., Kohno, M., Tsuchiya, A., & Tani, K. (2015). Association Between Mouth Breathing And Atopic Dermatitis In Japanese Children 2-6 Years Old: A Population-based Cross-sectional Study. *PLoS ONE*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125916> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
24. Masutomi, Y., Goto, T., & Ichikawa, T. (2024). Mouth breathing reduces oral function in adolescence. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54328-x> [Erişim tarihi: 21.04.2025]
25. De Abreu, R. R., Rocha, R. L., Lamounier, J. A., & Guerra, Â. F. M. (2008). Prevalência de crianças respiradoras orais. *Jornal de Pediatria*, 84(5), 467–470. <https://doi.org/10.2223/JPED.1806> [Erişim tarihi: 21.04.2025]
26. Ma, Y., Xie, L., & Wu, W. (2024). The effects of adenoid hypertrophy and oral breathing on maxillofacial development: a review of the literature. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 48(1), 1–6. <https://doi.org/10.22514/jocpd.2024.001> [Erişim tarihi: 21.04.2025]
27. Nosetti, L., Zaffanello, M., De Bernardi di Valserra, F., Simoncini, D., Beretta, G., Guacci, P., Piacentini, G., & Agosti, M. (2023). Exploring the Intricate Links between Adenotonsillar Hypertrophy, Mouth Breathing, and Craniofacial Development in Children with Sleep-Disordered Breathing: Unraveling the Vicious Cycle. *Children*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/children10081426> [Erişim tarihi: 22.04.2025]
28. Bezerra, L. Â., Cunha, R. A. da, Silva, H. J. da, Cunha, D. A. da, Melo, A. C. C. de, Moraes, K. J. R. de, & Medeiros, D. (2013). Masticatory Changes in Oral Breath Secondary to Allergic Rhinitis: Integrative Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 18(2), 128–131. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358585> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
29. Rabie, A. N., Begermey, M. M. El, Shalma, A. A. A. El, & Fadel, M. (2024). Pediatric septoplasty impact on nasal breathing and when to consider a revision surgery-A meta-analysis study. *Egyptian Journal of Otolaryngology*, 40(1). <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00666-6> [Erişim tarihi: 21.04.2025]
30. Yu, L., & Zhao, Y. (2024). Adenoidectomy in a child with Crouzon syndrome complicated with severe obstructive sleep apnea: Case report and review of literature. *Medicine*, 103(23). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038534> [Erişim tarihi: 23.04.2025]
31. Kaczorowska, N., Kaczorowski, K., Laskowska, J., & Mikulewicz, M. (2019). Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: A systematic literature

- review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28(11), 1587–1592. <https://doi.org/10.17219/acem/111410> [Erişim tarihi: 23.04.2025]
32. Craven, V. E., Daw, W. J., Wan, J. W. Y., & Elphick, H. E. (2025). Respiratory and airway disorders in children with Down Syndrome: a review of the clinical challenges and management. *Frontiers in Pediatrics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1553984> [Erişim tarihi: 23.04.2025]
33. Ribeiro, G. C. A., dos Santos, I. D., Santos, A. C. N., Paranhos, L. R., & César, C. P. H. A. R. (2016). Influence of the breathing pattern on the learning process: a systematic review of literature. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(4), 466–478. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.026> [Erişim tarihi: 25.04.2025]
34. de Andrade Alves, J., Campinho, M. I. S., Pereira, E. M., Junior, G. F. X., de Farias Costa, P. R., Amparo-Santos, L., & de Santana, M. L. P. (2022). Acupuncture, Yoga and Meditation for quality of life of obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Research, Society and Development*, 11(11). [Erişim tarihi: 25.04.2025]
35. Juliano, M. L., Machado, M. A. C., De Carvalho, L. B. C., Zancanella, E., Santos, G. M. S., Do Prado, L. B. F., & Do Prado, G. F. (2009). Polysomnographie findings are associated with cephalometric measurements in mouth-breathing children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(6), 554–561. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27657> [Erişim tarihi: 26.04.2025]
36. Fan, C., Guo, L., Gu, H., Huo, Y., & Lin, H. (2020). Alterations in Oral–Nasal–Pharyngeal Microbiota and Salivary Proteins in Mouth-Breathing Children. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.575550> [Erişim tarihi: 25.04.2025]
37. Blumer, S., Eli, I., Kaminsky-Kurtz, S., Shreiber-Fridman, Y., Dolev, E., & Emodi-Perlman, A. (2022). Sleep-Related Breathing Disorders in Children-Red Flags in Pediatric Care. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195570> [Erişim tarihi: 28.04.2025]
38. Kalaskar, R., Bhaje, P., Kalaskar, A., & Faye, A. (2021). Sleep difficulties and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children with mouth breathing. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 14(5), 604–609. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1987> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
39. Ribeiro, G. C. A., Santos, A. C. N., Paranhos, L. R., & César, C. P. H. A. R. (2016). Influence of the breathing pattern on the learning process: a systematic review of literature. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(4), 466–478. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.026> [Erişim tarihi: 09.04.2025]
40. Primarti, R. S., Fatma, A., Jayanti, C. N. R., Musnamirwan, I. A., & Setiawan, A. S. (2025). Mouth Breathing and Its Impact on Sleep Breathing Disorders in Children: A Cross-Sectional Study in Bandung, Indonesia. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 17, 435–444. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S536188> [Erişim tarihi: 09.04.2025]

41. Shah, R., Shah, V. K., Emin, M., Gao, S., Sampogna, R. V., Aggarwal, B., Chang, A., St-Onge, M. P., Malik, V., Wang, J., Wei, Y., & Jelic, S. (2023). Mild sleep restriction increases endothelial oxidative stress in female persons. *Scientific Reports*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42758-y> [Erişim tarihi: 29.04.2025]
42. Predescu, I. A., Kiş, A. M., Pitic, D. E., Dinu, Ş., Păcurar, M., Bud, E., ... & Popa, M. (2024). MOUTH BREATHING SYNDROM-AN INTERDISCIPLINARY APPROACH. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, *16*(4). <https://doi.org/10.6261/RJOR.2024.4.16.38> [Erişim tarihi: 29.04.2025]
43. Alqutami, J., Elger, W., Grafe, N., Hiemisch, A., Kiess, W., & Hirsch, C. (2019). Dental health, halitosis and mouth breathing in 10-to-15 year old children: A potential connection. *European Journal of Paediatric Dentistry*, *20*(4), 274–279. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.04.03> [Erişim tarihi: 02.05.2025]
44. Wasnik, M., Kulkarni, S., Gahlod, N., Khekade, S., Bhattad, D., & Shukla, H. (2020). Mouth breathing habit: a review. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*, *8*(1), 495. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20205742> [Erişim tarihi: 02.05.2025]
45. Gómez-González, C., González-Mosquera, A., Alkhraisat, M. H., & Anitua, E. (2024). Mouth Breathing and Its Impact on Atypical Swallowing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dentistry Journal*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/dj12020021> [Erişim tarihi: 02.05.2025]
46. Nogami, Y., Saitoh, I., Inada, E., Murakami, D., Iwase, Y., Kubota, N., Nakamura, Y., Kimi, M., Hayasaki, H., Yamasaki, Y., & Kaihara, Y. (2021). Prevalence of an incompetent lip seal during growth periods throughout Japan: a large-scale, survey-based, cross-sectional study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *26*(1). <https://doi.org/10.1186/s12199-021-00933-5> [Erişim tarihi: 02.05.2025]
47. Lin, L., Zhao, T., Qin, D., Hua, F., & He, H. (2022). The impact of mouth breathing on dentofacial development: A concise review. *Frontiers in public health*, *10*, 929165. [Erişim tarihi: 03.05.2025]
48. Nadaf, N., & Ganesh, M. (2018). Mouth Breathing-A Harmful Habit in a Young Child. *Journal of Forensic Science*, *3*(2), 25–29. [Erişim tarihi: 04.05.2025]
49. Pacheco, M. C. T., Casagrande, C. F., Teixeira, L. P., Finck, N. S., & de Araújo, M. T. M. (2015). Guidelines proposal for clinical recognition of mouth breathing children. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *20*(4), 39–44. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.4.039-044.oar> [Erişim tarihi: 04.05.2025]
50. Sturludóttir, J. E., Sigurðardóttir, S., Serwatko, M., Arnardóttir, E. S., Hrubos-Strøm, H., Clausen, M. V., ... & Islind, A. S. (2023). Deep learning for sleep analysis on children with sleep-disordered breathing: Automatic detection of mouth breathing events. *Frontiers in Sleep*, *2*, 1082996 [Erişim tarihi: 02.05.2025]

51. Motta, L. J., Bachiega, J. C., Guedes, C. C., Laranja, L. T., & Bussadori, S. K. (2011). Association between halitosis and mouth breathing in children. *Clinics*, 66(6), 939–942. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000600003> [Erişim tarihi: 04.05.2025]
52. Zhao, M., Mohamed, A. S., Cheng, B., Li, H., Wang, G., Ji, L., Zou, R., & Wang, F. (2025). A nomogram for assisting in diagnosing mouth breathing based on maxillofacial surface electromyographic activity. *BMC Oral Health*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05765-1> [Erişim tarihi: 14.04.2025]
53. Zaghi, S., Peterson, C., Shamtoob, S., Fung, B., Kwok-keung Ng, D., Jagomagi, T., Archambault, N., O'Connor, B., Winslow, K., Peeran, Z., Lano, M., Murdock, J., Valcu-Pinkerton, S., & Morrissey, L. (2020). Assessment of Nasal Breathing Using Lip Taping: A Simple and Effective Screening Tool. *International Journal of Otorhinolaryngology*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.11648/j.ijo.20200601.13> [Erişim tarihi: 05.05.2025]
54. Grewal, N., & Godhane, A. (2010). Lateral cephalometry: A simple and economical clinical guide for assessment of nasopharyngeal free airway space in mouth breathers. *Contemporary Clinical Dentistry*, 1(2), 66. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.68589> [Erişim tarihi: 05.05.2025]
55. Duan, H., Xia, L., He, W., Lin, Y., Lu, Z., & Lan, Q. (2019). Accuracy of lateral cephalogram for diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: A meta-analysis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 119, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.01.011> [Erişim tarihi: 05.05.2025]
56. Ballıkaya, E. (2015). *Ağız Solunumu Olan Çocuklarda Ağız Diş Sağlığı Durumunun Belirlenmesi*, [Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi], International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. [Erişim tarihi: 05.05.2025]
57. P. Humphrey, S. (2001). A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *THE JOURNAL OF PROSTHETIC DENTISTRY*, 85, 162–163. [Erişim tarihi: 06.05.2025]
58. Marengo, B., Nitti, M., Furfaro, A. L., Colla, R., Ciucis, C. De, Marinari, U. M., Pronzato, M. A., Traverso, N., & Domenicotti, C. (2016). Redox homeostasis and cellular antioxidant systems: Crucial players in cancer growth and therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2016/6235641> [Erişim tarihi: 20.04.2025]
59. Reiter, R. J. (1995). Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain 1. *The FASEB journal*, 9(7), 526-533. [Erişim tarihi: 20.04.2025]
60. Chapple, I. L. (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clinical Molecular Pathology*, 49(5), 247. [Erişim tarihi: 21.04.2025]
61. Singh, N., & Singh, G. (2012). Antioxidants from natural source: Ray of hope for oxidative damage. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(4), 14–17. [Erişim tarihi: 11.05.2025]

62. Abuja, P. M., & Albertini, R. (n.d.). Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. In *Clinica Chimica Acta*, 306. [Erişim tarihi: 11.05.2025]
63. Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(0). [Erişim tarihi: 14.04.2025]
64. Pendyala, G., Thomas, B., & Kumari, S. (2008). The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 12(3). [Erişim tarihi: 14.04.2025]
65. Granot, E., & Kohen, R. (2004). Oxidative stress in childhood - In health and disease states. In *Clinical Nutrition*, 23(1), 3–11. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00097-9) [Erişim tarihi: 12.05.2025]
66. Chapple, I. L. C., & Matthews, J. B. (2000). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology*, 43. [Erişim tarihi: 12.05.2025]
67. Monaghan, P., Metcalfe, N. B., & Torres, R. (2009). Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: Mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology Letters*, 12(1), 75–92. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2008.01258.x> [Erişim tarihi: 12.05.2025]
68. Uchida, K. (2000). Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free radical biology and medicine*, 28(12), 1685-1696. [Erişim tarihi: 27.04.2025]
69. Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. In L. Saso, G. Wegrzyn, & J. Kotur-Stevuljevic (Eds.), *Molecules*, 28(16). <https://doi.org/10.3390/molecules28165979> [Erişim tarihi: 27.04.2025]
70. Holley, A. E., & Cheeseman, K. H. (1993). Measuring free radical reactions in vivo. *British Medical Bulletin*, 49(3). [Erişim tarihi: 27.04.2025]
71. Dean, R. T., Fu, S., Stocker, R., & Davies, M. J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 324(1), 1–18. <https://doi.org/10.1042/bj3240001> [Erişim tarihi: 15.05.2025]
72. Pellegrino, D., La Russa, D., & Marrone, A. (2019). Oxidative imbalance and kidney damage: New study perspectives from animal models to hospitalized patients. *Antioxidants*, 8(12). [Erişim tarihi: 15.05.2025]
73. Halliwell, B. (1993). The Role of Oxygen Radicals in Human Disease, with Particular Reference to the Vascular System. *Haemostasis*, 23(1), 118–126. [Erişim tarihi: 16.05.2025]
74. Berdiaki, A., Neagu, M., Spyridaki, I., Kuskov, A., Perez, S., & Nikitovic, D. (2023). Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling—Novel Cues from the Matrix? *Antioxidants*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/antiox12040824> [Erişim tarihi: 15.05.2025]

75. Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., & Ergul, A. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*, 4. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-5> [Erişim tarihi: 15.05.2025]
76. Ahmad, S., Khan, M. S., Akhter, F., Khan, M. S., Khan, A., Ashraf, J. M. & Shahab, U. (2014). Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology*, 24(11), 979-990. [Erişim tarihi: 16.05.2025]
77. Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, H. J., Won, Y. S., Kim, E. K., Park, S. I., & Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8> [Erişim tarihi: 16.05.2025]
78. Şenyurt, M., Aybek, H., Herken, H., Kaptanoglu, B., & Korkmaz, A. (2017). Evaluation of oxidative status in patients treated with electroconvulsive therapy. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), 40–46. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.40> [Erişim tarihi: 17.05.2025]
79. Soltanian, M., Neyestanaki, M. H. K., Mehdipour, A., Masoumi, M., Aghaali, M., Saleh, A., & Nattaj, M. H. (2025). Evaluation of salivary total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *BMC Rheumatology*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s41927-025-00517-8> [Erişim tarihi: 16.05.2025]
80. Tóthová, L., Kamodyová, N., Červenka, T., & Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Cellular and Infection Microbiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00073> [Erişim tarihi: 22.05.2025]
81. Fujii, J., Homma, T., & Osaki, T. (2022). Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. *Antioxidant*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/antiox11030501> [Erişim tarihi: 22.05.2025]
82. Massey, V. (1994). Activation of molecular oxygen by flavins and flavoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 269(36) 22459–22462. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)31664-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)31664-2) [Erişim tarihi: 22.05.2025]
83. Halliwell, B. (2006). Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Biochemical Sciences*, 31(9), 509–515. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.07.005> [Erişim tarihi: 22.05.2025]
84. Shields, H. J., Traa, A., & Van Raamsdonk, J. M. (2021). Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies. *Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157> [Erişim tarihi: 20.05.2025]
85. Hayyan, M., Hashim, M. A., & Alnashef, I. M. (2016). Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chemical Reviews*, 116(5), 3029–3085. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00407> [Erişim tarihi: 23.04.2025]

86. Muller, F. L., Liu, Y., & Van Remmen, H. (2004). Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 49064–49073. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407715200> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
87. Battino, M., Bullon, P., Wilson, M., & Newman, H. (1999). Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 10(4), 458-476. [Erişim tarihi: 26.05.2025]
88. Amunugama, K., Kolar, G. R., & Ford, D. A. (2021). Neutrophil Myeloperoxidase Derived Chlorolipid Production During Bacteria Exposure. *Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.701227> [Erişim tarihi: 03.06.2025]
89. Kashyap, A., Ramasamy, E., Ramalingam, V., & Pattabiraman, M. (2021). Supramolecular control of singlet oxygen generation. *Molecules*, 26 (9). <https://doi.org/10.3390/molecules26092673> [Erişim tarihi: 03.06.2025]
90. Kose, L. P., Gulcin, İ., Yıldırım, A., Atmaca, U., Çelik, M., Alwasel, S. H., & Supuran, C. T. (2016). The human carbonic anhydrase isoenzymes I and II inhibitory effects of some hydroperoxides, alcohols, and acetates. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1248–1253. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1120723> [Erişim tarihi: 01.06.2025]
91. Shimizu, T., Nakanishi, Y., Nakahara, M., Wada, N., Moro-oka, Y., Hirano, T., Konishi, T., & Matsugo, S. (2010). Structure effect on antioxidant activity of catecholamines toward singlet oxygen and other reactive oxygen species in vitro. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 47(3), 181–190. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.09-112> [Erişim tarihi: 03.06.2025]
92. Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 91(3), S14-S22. [Erişim tarihi: 26.05.2025] [Erişim tarihi: 03.06.2025]
93. Panova, I. G., & Tatikolov, A. S. (2023). Endogenous and Exogenous Antioxidants as Agents Preventing the Negative Effects of Contrast Media (Contrast-Induced Nephropathy). *Pharmaceuticals*, 16(8). <https://doi.org/10.3390/ph16081077> [Erişim tarihi: 06.06.2025]
94. Jomova, K., Vondrakova, D., Lawson, M., & Valko, M. (2010). Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 345(1–2), 91–104). <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0563-x> [Erişim tarihi: 14.04.2025]
95. Flieger, J., Flieger, W., Baj, J., & Maciejewski, R. (2021). Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/ma14154135> [Erişim tarihi: 14.04.2025]
96. Lipid, K. E., Alev Akalin, F., Baltacıog, E., Alver, A., & Karabulut, E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid

- in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34, 558–565. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007> [Erişim tarihi: 03.06.2025]
97. Canakci, V., Yildirim, A., Canakci, C. F., Eltas, A., Cicek, Y., & Canakci, H. (2007). Total Antioxidant Capacity and Antioxidant Enzymes in Serum, Saliva, and Gingival Crevicular Fluid of Preeclamptic Women With and Without Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, 78(8), 1602–1611. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060469> [Erişim tarihi: 06.06.2025]
  98. Sculley, D. V., & Langley-Evans, S. C. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(1), 137–143. <https://doi.org/10.1079/pns2001141> [Erişim tarihi: 06.06.2025]
  99. Abou Sulaiman, A. E., & Shehadeh, R. M. H. (2010). Assessment of Total Antioxidant Capacity and the Use of Vitamin C in the Treatment of Non-Smokers With Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 81(11), 1547–1554. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100173> [Erişim tarihi: 07.06.2025]
  100. Battino, M., Ferreiro, M. S., Gallardo, I., Newman, H. N., & Bullon, P. (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*, 29, 189–194. [Erişim tarihi: 26.05.2025] [Erişim tarihi: 09.06.2025]
  101. Gulcin, İ. (2025). Antioxidants: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 99(5), 1893–1997. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03997-2> [Erişim tarihi: 09.06.2025]
  102. Fridovich, I. (1986). Biological effects of the superoxide radical. *Archives of biochemistry and biophysics*, 247(1), 1-11. [Erişim tarihi: 09.06.2025]
  103. Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., & Chen, Q. (2023). The applications and mechanisms of superoxide dismutase in medicine, food, and cosmetics. *Antioxidants*, 12(9), 1675. <https://doi.org/10.3390/antiox12091675> [Erişim tarihi: 11.06.2025]
  104. Gupta, A., Perez, M., Lee, K. J., Taylor, J. M., & Farrow, K. N. (2015). SOD2 activity is not impacted by hyperoxia in murine neonatal pulmonary artery smooth muscle cells and mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 6373–6390. <https://doi.org/10.3390/ijms16036373> [Erişim tarihi: 11.06.2025]
  105. Milani, P., Gagliardi, S., Cova, E., & Cereda, C. (2011). SOD1 transcriptional and posttranscriptional regulation and its potential implications in ALS. *Neurology research international*, 2011(1), 458427. <https://doi.org/10.1155/2011/458427> [Erişim tarihi: 09.06.2025]
  106. Hadwan, M. H. (2018). Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochemistry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
  107. Ha, H. L., Shin, H. J., Feitelson, M. A., & Yu, D. Y. (2010). Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(48), 6035. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6035> [Erişim tarihi: 26.05.2025]

108. Dutta, R. K., Lee, J. N., Maharjan, Y., Park, C., Choe, S. K., Ho, Y. S., Kwon, H. M., & Park, R. (2022). Catalase-deficient mice induce aging faster through lysosomal dysfunction. *Cell Communication and Signaling*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00969-2> [Erişim tarihi: 13.06.2025]
109. Pannala, V. R., Bazil, J. N., Camara, A. K. S., & Dash, R. K. (2014). A mechanistic mathematical model for the catalytic action of glutathione peroxidase. *Free Radical Research*, 48(4), 487–502. <https://doi.org/10.3109/10715762.2014.886775> [Erişim tarihi: 13.06.2025]
110. Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 15(7). <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586> [Erişim tarihi: 13.06.2025]
111. Berkholz, D. S., Faber, H. R., Savvides, S. N., & Karplus, P. A. (2008). Catalytic Cycle of Human Glutathione Reductase Near 1 Å Resolution. *Journal of Molecular Biology*, 382(2), 371–384. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.06.083> [Erişim tarihi: 27.05.2025]
112. Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free radical biology and medicine*, 95, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>[Erişim tarihi: 26.05.2025]
113. Janciauskiene, S. (2020). The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 7(3), 182. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152> [Erişim tarihi: 13.06.2025]
114. Hazra, M., Shetty, V., & Suresh, L. R. (2022). Salivary Antioxidant Capacity and Oral Health Status in Children with Visual Impairments-A Cross-Sectional Study. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 12(03), 322–329. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741433> [Erişim tarihi: 19.06.2025]
115. Moore, S., Calder, K. A., Miller, N. J., & Rice-Evans, C. A. (1994). Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free radical research*, 21(6), 417-425. [Erişim tarihi: 18.06.2025]
116. So, A., & Thorens, B. (2010). Uric acid transport and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 120(6), 1791–1799. <https://doi.org/10.1172/JCI42344> [Erişim tarihi: 19.06.2025]
117. Čepelak, I., Dodig, S., & Pavić, I. (2025). Bilirubin – new insights into an old molecule. *Biochemia Medica*, 35(2), 172–185. <https://doi.org/10.11613/BM.2025.020501> [Erişim tarihi: 27.05.2025]
118. Kim, S. Y., & Park, S. C. (2012). Physiological antioxidative network of the bilirubin system in aging and age-related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 3, 45. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00045> [Erişim tarihi: 19.06.2025]

119. Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*, 582(13), 1783-1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057> [Erişim tarihi: 21.06.2025]
120. Manthena, S., Ramoji Rao, M. V., Penubolu, L. P., Putcha, M., & Sri Harsha, A. V. N. (2015). Effectiveness of CoQ10 oral supplements as an adjunct to scaling and root planing in improving periodontal health. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(8), ZC26–ZC28. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13486.6291> [Erişim tarihi: 21.06.2025]
121. Superti, F., & Russo, R. (2024). Alpha-lipoic acid: biological mechanisms and health benefits. *Antioxidants*, 13(10), 1228. <https://doi.org/10.3390/antiox13101228> [Erişim tarihi: 22.06.2025]
122. Hallman, M., Chundu, V., Barsotti, M., & Bry, K. (1996). Transferrin modifies surfactant responsiveness in acute respiratory failure: Role of iron-free transferrin as an antioxidant. *Pediatric pulmonology*, 22(1), 14-22. [Erişim tarihi: 22.06.2025]
123. Mansoor, S., Ali, A., Kour, N., Bornhorst, J., AlHarbi, K., Rinklebe, J., ... & Chung, Y. S. (2023). Heavy metal induced oxidative stress mitigation and ROS scavenging in plants. *Plants*, 12(16), 3003. <https://doi.org/10.3390/plants12163003> [Erişim tarihi: 23.06.2025]
124. Bast, A., Haenen, G. R., & Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine*, 91(3), 2-13. [Erişim tarihi: 23.06.2025]
125. Nishikimi, M., & Yagi, K. (1996). Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Subcellular Biochemistry: Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology*, 17-39. [Erişim tarihi: 23.06.2025]
126. Di Mascio, P., Murphy, M. E., & Sies, H. (1991). Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 194S-200S. [Erişim tarihi: 23.06.2025]
127. Namıduru, E. S. (2009). *Kronik Hepatitli Hastalarda Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri* [Doktora tezi, Gaziantep Üniversitesi]. [Erişim tarihi: 26.05.2025]
128. Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N. R., & Peto, R. (1996). Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 334(18), 1145-1149. [Erişim tarihi: 28.06.2025]
129. Chong-Han, K. (2010). Dietary lipophilic antioxidants: Implications and significance in the aging process. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(10), 931–937. <https://doi.org/10.1080/10408390903044073> [Erişim tarihi: 28.06.2025]
130. Hussein, H. K., Elnaggar, M. H., & Al-Zahrani, N. K. (2012). Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Global Advanced Research Journal of Environmental Science and Toxicology*, 1, 66–71. [Erişim tarihi: 28.06.2025]

131. Title, L. M., Cummings, P. M., Giddens, K., Genest, J. J., & Nassar, B. A. (2000). Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 758–765. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00809-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00809-3) [Erişim tarihi: 29.06.2025]
132. Balkan, B. M., Meral, O., Cetintav, B., Tutun, H., Ozkurt, G., & Sel, T. (2025). The Effects of Storage Conditions and Homogenisation Buffers on the Measurement of SOD, CAT and ADA Enzyme Activities in Cattle Liver. *Veterinary Medicine and Science*, 11(4). <https://doi.org/10.1002/vms3.70418> [Erişim tarihi: 29.06.2025]
133. Gür, T., Karahan, F., Demir, H., & Demir, C. (2019). Investigation of Some Antioxidant Enzyme Activities in Cherry Fruit. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 16(04), 725–729. <https://doi.org/10.13005/bbra/2788> [Erişim tarihi: 30.06.2025]
134. Weydert, C. J., & Cullen, J. J. (2010). Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nature Protocols*, 5(1), 51–66. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.197> [Erişim tarihi: 30.06.2025]
135. Peskin, A. V., & Winterbourn, C. C. (2000). A microtiter plate assay for superoxide dismutase using a water- soluble tetrazolium salt (WST-1). *Clinica Chimica Acta*, 293(1–2), 157–166. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(99\)00246-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(99)00246-6) [Erişim tarihi: 26.05.2025]
136. Peskin, A. V., & Winterbourn, C. C. (2017). Assay of superoxide dismutase activity in a plate assay using WST-1. *Free Radical Biology and Medicine*, 103, 188–191. [Erişim tarihi: 26.05.2025]
137. Janjić-Tričković, O., Cvetković, T., Stojković, B., Mladenović, R., & Janjić-Ranković, M. (2021). A Comparative Study Of Antioxidative Activity Of Saliva In Children And Young Teenagers With And Without Gingivitis. *Medicina (Lithuania)*, 57(6). <https://doi.org/10.3390/medicina57060569> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
138. Biondi, R., Brancorsini, S., Egidi, M. G., Poli, G., Capodicasa, E., Tritto, I., Di Renzo, G. C., Duica, F., Cretoiu, D., & Suci, N. (2019). Free and Total Malondialdehyde Measured as 2,4-dinitrophenylhydrazine Adduct by HPLC-UV in Hemodialysis Patient Serum. *J Clin Chem Lab Med*, 2(125). [Erişim tarihi: 01.07.2025]
139. Tsikas, D. (2023). GC–MS and GC–MS/MS measurement of malondialdehyde (MDA) in clinical studies: Pre-analytical and clinical considerations. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical lab*, 30, 10–24. [Erişim tarihi: 02.07.2025]
140. Aguilar Diaz De Leon, J., & Borges, C. R. (2020). Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *Journal of Visualized Experiments*, 2020(159). <https://doi.org/10.3791/61122> [Erişim tarihi: 02.07.2025]
141. Tóthová, L., Kamodyová, N., Červenka, T., & Celec, P. (2015). Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. In Ulvi Kahraman Gürsoy (Ed.), *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00073> [Erişim tarihi: 04.07.2025]

142. Ovchinnikov, A. N., & Paoli, A. (2024). Saliva as a Diagnostic Tool for Early Detection of Exercise-Induced Oxidative Damage in Female Athletes. *Biomedicines*, *12*(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051006> [Erişim tarihi: 04.07.2025]
143. Ito, F., Sono, Y., & Ito, T. (2019). Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: Oxidative stress in diabetes, atherosclerosis and chronic inflammation. *Antioxidants*, *8*(3). <https://doi.org/10.3390/antiox8030072> [Erişim tarihi: 05.07.2025]
144. Wang, W., Zhang, Z., Liu, X., Cao, X., Wang, L., Ding, Y., & Zhou, X. (2022). An Improved GC-MS Method for Malondialdehyde (MDA) Detection: Avoiding the Effects of Nitrite in Foods. *Foods*, *11*(9). <https://doi.org/10.3390/foods11091176> [Erişim tarihi: 05.07.2025]
145. Bergin, P., Leggett, A., Cardwell, C. R., Woodside, J. V., Thakkinstian, A., Maxwell, A. P., & McKay, G. J. (2021). The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02328-8> [Erişim tarihi: 05.07.2025]
146. Jain, A., Bhaskar, D. J., Gupta, D., Dalai, D. R., Jhingala, V., & Kalra, M. (2014). Mouth Breathing: A Menace to Developing Dentition. *Journal of Contemporary Dentistry*, *4*(3), 145–151. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10031-1085> [Erişim tarihi: 08.07.2025]
147. Bhalge, S., & Wani, S. (2022). Mouth Breathing Pattern: Its Prevalence Among 5 to 12 Year Old School Going Children. *International Journal of Early Childhood Special Education (INT-JECSE)*, *14*(5). <https://doi.org/10.9756/INTJECSE/V14I5.90> [Erişim tarihi: 01.07.2025]
148. Aebi, H. (1974). Catalase. In Hans Ulrich Bergmeyer (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, *2*, 673–684. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-091302-2.50032-3> [Erişim tarihi: 01.07.2025]
149. Öztürk, P., Arıcan, Ö., Belge Kurutaş, E., & Mülayim, K. (2016). Oxidative stress biomarkers and adenosine deaminase over the alopecic area of the patients with alopecia areata. *Balkan Medical Journal*, *33*(2), 188–192. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16190> [Erişim tarihi: 05.07.2025]
150. Cao, P. C., Xiao, W. X., Yan, Y. B., Zhao, X., Liu, S., Feng, J., Zhang, W., Wang, J., Feng, Y. F., & Lei, W. (2014). Preventive effect of crocin on osteoporosis in an ovariectomized rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/825181> [Erişim tarihi: 05.07.2025]
151. Santa Maria, L., Valentini, J., Schmitt E Solange Cristina Garcia, G., & Juarez, V. (2009). Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. In *Quim. Nova*, *32*(1). <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000100032> [Erişim tarihi: 05.07.2025]

152. Al-Awadi, R. N., & Al-Casey, M. (2013). Oral health status, salivary physical properties and salivary Mutans Streptococci among a group of mouth breathing patients in comparison to nose breathing. In *J Bagh College Dentistry*, 25. [Erişim tarihi: 26.05.2025]
153. Nascimento Filho, E., Mayer, M. P. A., Pontes, P., Pignatari, A. C. C., & Weckx, L. L. M. (2004). Caries prevalence, levels of mutans streptococci, and gingival and plaque indices in 3.0- to 5.0-year-old mouth breathing children. *Caries Research*, 38(6), 572–575. <https://doi.org/10.1159/000080589> [Erişim tarihi: 16.07.2025]
154. Demir, U. L., Cetinkaya, B., Karaca, S., & Sigirli, D. (2013). The impacts of adenotonsillar hypertrophy on periodontal health in children: A prospective controlled pilot study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 34(5), 501–504. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.04.013> [Erişim tarihi: 16.07.2025]
155. Streckfus, C. F., & Bigler, L. R. (2002). Saliva as a diagnostic fluid. In *Oral Diseases* 8(2), 69–76. <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.1o834.x> [Erişim tarihi: 16.07.2025]
156. Shitsuka, C., Ibuki, F. K., Nogueira, F. N., Mendes, F. M., & Bönecker, M. (2018). Assessment of oxidative stress in saliva of children with dental erosion. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 16(2). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4203> [Erişim tarihi: 12.07.2025]
157. Džunková, M., Martinez-Martinez, D., Gardlík, R., Behuliak, M., Janřáková, K., Jiménez, N., Vázquez-Castellanos, J. F., Martí, J. M., D’Auria, G., Bandara, H. M. H. N., Latorre, A., Celec, P., & Moya, A. (2018). Oxidative stress in the oral cavity is driven by individual-specific bacterial communities. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-018-0072-3> [Eriřim tarihi: 12.07.2025]
158. Zalewska, A., Kossakowska, A., Taranta-Janusz, K., Zięba, S., Fejfer, K., Salamonowicz, M., Kostecka-Sochoń, P., Wasilewska, A., & Maciejczyk, M. (2020). Dysfunction Of Salivary Glands, Disturbances In Salivary Antioxidants And Increased Oxidative Damage In Saliva Of Overweight And Obese Adolescents. *Journal of Clinical Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9020548> [Eriřim tarihi: 12.07.2025]
159. Malamud, D. (1992). Saliva as a diagnostic fluid. *British Medical Journal*, 305, 207-208. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6847.207> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
160. Buduneli, N., Kardeşler, L., Işik, H., Willis, C. S., Hawkins, S. I., Kinane, D. F., & Scott, D. A. (2006). Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(3), 159–164. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00892.x> [Erişim tarihi: 16.07.2025]
161. Chapple, I. L. C., Mason, G. I., Garner, I., Matthews, J. B., Thorpe-, G. H., J Maxwell, S. R., & Whitehead, T. P. (1997). Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. In *Original Article Ann Clin Biochem*, 34. [Erişim tarihi: 16.07.2025]

162. Sculley, D. V., & Langley-Evans, S. C. (2003). Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. In *Clinical Science*, *105*. <https://doi.org/10.1042/CS20030031> [Erişim tarihi: 17.07.2025]
163. Yamada, H., Sawada, M., Higashino, M., Abe, S., El-Bialy, T., & Tanaka, E. (2021). Longitudinal morphological changes in the adenoids and tonsils in Japanese school children. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(21). <https://doi.org/10.3390/jcm10214956> [Erişim tarihi: 17.07.2025]
164. Yılmaz, T., & Koçan, E. G. (2004). The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *68*, 1053–1058. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.04.003> [Erişim tarihi: 17.07.2025]
165. Lopes, T. S. P., & Moura, L. F. A. D. (2014). Association between breastfeeding and breathing pattern in children: a sectional study. *Pediatrics*, *90*, 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.12.011> [Erişim tarihi: 19.07.2025]
166. Zhao, Z., Zheng, L., Huang, X., Li, C., Liu, J., & Hu, Y. (2021). Effects of mouth breathing on facial skeletal development in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01458-7> [Erişim tarihi: 17.07.2025]
167. De Sousa Né, Y. G., Frazão, D. R., Bittencourt, L. O., Fagundes, N. C. F., Marañón-Vásquez, G., Crespo-Lopez, M. E., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2022). Are Dental Caries Associated with Oxidative Stress in Saliva in Children and Adolescents? A Systematic Review. In *Metabolites*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/metabo12090858> [Erişim tarihi: 22.07.2025]
168. Araujo, H. C., Nakamune, A. C. M. S., Garcia, W. G., Pessan, J. P., & Antoniali, C. (2020). Carious Lesion Severity Induces Higher Antioxidant System Activity and Consequently Reduces Oxidative Damage in Children's Saliva. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/3695683> [Erişim tarihi: 22.07.2025]
169. Silva, P. V. Da, Troiano, J. A., Nakamune, A. C. M. S., Pessan, J. P., & Antoniali, C. (2016). Increased activity of the antioxidants systems modulate the oxidative stress in saliva of toddlers with early childhood caries. *Archives of Oral Biology*, *70*, 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.06.003> [Erişim tarihi: 23.07.2025]
170. Rahmani, M., Ghorchi, V., Rezaei, F., & Vaisi-Raygani, A. (2015). Evaluation of Total Antioxidant Capacity of Saliva in High School Students. *Global Journal of Health Science*, *8*(4), 89–94. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p89> [Erişim tarihi: 23.07.2025]
171. Vahabzadeh, Z., Hashemi, Z. M., Nouri, B., Zamani, F., & Shafiee, F. (2020). Salivary enzymatic antioxidant activity and dental caries: A cross-sectional study. *Dental and Medical Problems*, *57*(4), 385–391. <https://doi.org/10.17219/DMP/126179> [Erişim tarihi: 23.07.2025]

172. Qujeq, D., Hidari, B., Bijani, K., & Shirdel, H. (2003). Glutathione Peroxidase Activity and Serum Selenium Concentration in Intrinsic Asthmatic Patients. *Clin Chem Lab Med*, 41(2), 200–202. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.032> [Erişim tarihi: 14.08.2025]
173. Brock, G. R., Butterworth, C. J., Matthews, J. B., & Chapple, I. L. C. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(7), 515–521. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00509.x> [Erişim tarihi: 26.05.2025] [Erişim tarihi: 14.08.2025]
174. Karıncaoglu, Y., Batcioglu, K., Esrefoglu, M., Genc, M., & Erdem, T. (2005). The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. In *J Oral Pathol Med*, 34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2004.00253.x> [Erişim tarihi: 14.08.2025]
175. Taysi, S., Demircan, B., Akdeniz, N., Atasoy, M., & Sari, R. A. (2007). Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*, 26(3), 418–422. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0513-x> [Erişim tarihi: 14.08.2025]
176. Reznick, A. Z., Shehadeh, N., Shafir, Y., & Nagler, R. M. (2006). Free radicals related effects and antioxidants in saliva and serum of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Archives of Oral Biology*, 51(8), 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.02.004> [Erişim tarihi: 14.08.2025]
177. Polat, M. F., Taysi, S., Gul, M., Cikman, O., Yilmaz, I., Bakan, E., & Erdogan, F. (2002). Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumour and benign breast disease. *Cell Biochemistry and Function*, 20(4), 327–331. <https://doi.org/10.1002/cbf.980> [Erişim tarihi: 14.08.2025]
178. Katar, D., Köksal, H., Çifci, A., Cesur, S., Fidan, Y., Kınıklı, S., Saygun, M., Bulcun, E., & Gençtürk, Z. (2015). *Levels of Serum - Activated Oxidation Protein Products (AOPP) in Patients With Asthma*. [Erişim tarihi: 14.08.2025]
179. Kohen, R., Tirosh, O., & Kopolovich, K. (1991). The reductive capacity index of saliva obtained from donors of various ages. In *Experimental Gerontology*, 27. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(92\)90040-7](https://doi.org/10.1016/0531-5565(92)90040-7) [Erişim tarihi: 14.08.2025]
180. Ahmadi, M. S., Tayebi, E., Mazarei, H., & Jahanshahi, J. (2019). Effect of Adenotonsillectomy on Serum Levels of Total Antioxidant-A Prospective Cohort Study. In *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 31(3). <https://doi.org/10.22038/ijorl.2018.30842.2074> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
181. Ozbay, I., Kucur, C., Koçak, F. E., Savran, B., & Oghan, F. (2016). Ruolo dei prodotti avanzati di ossidazione proteica come marker di stress ossidativo nei pazienti pediatrici affetti da tonsillite cronica. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 36(5), 381–385. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-897> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
182. Chethana, R., Devan, P. P., & Sushmitha, K. (2022). The Role of Oxidants and Antioxidants in Chronic Tonsillitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and*

- Neck Surgery*, 74, 5269–5274. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02087-2> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
183. Cho, J. H., Suh, J. D., Kim, Y. W., Hong, S. C., Kim, I. T., & Kim, J. K. (2015). Reduction in oxidative stress biomarkers after adenotonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(9), 1408–1411. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.012> [Erişim tarihi: 02.08.2025]
184. Inada, E., Saitoh, I., Kaihara, Y., Murakami, D., Nogami, Y., Kiyokawa, Y., Tanaka, R., Sakata, K., & Yamasaki, Y. (2022). Factors related to mouth breathing syndrome in preschool children and the effects of incompetent lip seal: An exploratory study. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8(6), 1555–1560. <https://doi.org/10.1002/cre2.661> [Erişim tarihi: 02.08.2025]
185. Büyükpatır Türk, T., Türk, B. E., & Kaya, Y. (2025). Mouth Breathing and Orthodontic Referral in Pediatric Practice: A Cross-Sectional Survey. *Children*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/children12060790> [Erişim tarihi: 05.08.2025]
186. De Oliveira, D. S. F., Atherino, C. C. T., Cervasio, M. R., De Melo Cruz, G., Cervasio, O. R., Bruggeman, H., Cornelis, L., Haspeslagh, L., & Van Borsel, J. (2007). Lip incompetence and psychosocial effects: A pilot study. *Laryngoscope*, 117(7), 1245–1250. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31805c9a91> [Erişim tarihi: 05.08.2025]
187. Basheer, B., Sundeep Hegde, K., Bhat, S. S., Umar, D., & Baroudi, K. (2014). Influence of mouth breathing on the dentofacial growth of children ... Basheer B et al Original Research Conflict of Interest: None Source of Support: Nil Influence of Mouth Breathing on the Dentofacial Growth of Children: A Cephalometric Study. In *Journal of International Oral Health* 6(6). [Erişim tarihi: 05.08.2025]
188. Saitoh, I., Inada, E., Kaihara, Y., Nogami, Y., Murakami, D., Kubota, N., Sakurai, K., Shirazawa, Y., Sawami, T., Goto, M., Nosou, M., Kozai, K., Hayasaki, H., & Yamasaki, Y. (2018). An exploratory study of the factors related to mouth breathing syndrome in primary school children. *Archives of Oral Biology*, 92, 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.03.012>
189. Jaiswal, S., Sayed, F., Kulkarni, V. V, Kulkarni, P., Tekale, P., & Fafat, K. (2023). Comparative Evaluation of the Relationship Between Airway Inadequacy, Head Posture, and Craniofacial Morphology in Mouth-Breathing and Nasal-Breathing Patients: A Cephalometric Observational Study. *Cureus*, 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.47435> [Erişim tarihi: 09.08.2025]
190. Brescovici, S., & Roithmann, R. (2008). Modified glatzel mirror test reproducibility in the evaluation of nasal patency. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(2), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31091-0](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31091-0) [Erişim tarihi: 09.08.2025]
191. Ratjen, F., Jensen, R., Klingel, M., McDonald, R., Moore, C., Benseler, N., Wilson, D., & Stanojevic, S. (2019). Effect of changes in tidal volume on multiple breath washout

- outcomes. *PLoS ONE*, *14*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219309> [Erişim tarihi: 09.08.2025]
192. Lundberg, J. O. N., & Settergren, G. (1996). Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, *158*, 343–347. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.557321000.x> [Erişim tarihi: 10.08.2025]
193. Tiboc-Schnell, C.N., & Filip, G. A. (2021). Biomarkers Of Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome And The Assesment Of Quality Of Life Before And After Adenotonsillectomy. *Journal Of Physiology And Pharmacology* , *72*(4), 583–594. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.4.10> [Erişim tarihi: 13.08.2025]
194. German, R.-Y. (2023). Mouth Breathing: Understanding the Pathophysiology of an oral habit and its consequences. *European Society of Medicine Medical Research Archives*, *11*. <https://doi.org/10.18103/mra.v11i1.3478> [Erişim tarihi: 13.08.2025]
195. Carillon, J., Notin, C., Schmitt, K., Simoneau, G., & Lacan, D. (2014). Dietary supplementation with a Superoxide dismutase-melon concentrate reduces stress, physical and mental fatigue in healthy people: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *6*(6), 2348–2359. <https://doi.org/10.3390/nu6062348> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
196. Lee, J. S., Kim, H. G., Lee, D. S., & Son, C. G. (2018). Oxidative Stress is a Convincing Contributor to Idiopathic Chronic Fatigue. *Scientific Reports*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31270-3> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
197. Shichiri, M., Harada, N., Ishida, N., Komaba, L. K., Iwaki, S., Hagihara, Y., Niki, E., & Yoshida, Y. (2013). Oxidative stress is involved in fatigue induced by overnight deskwork as assessed by increase in plasma tocopherylhydroquinone and hydroxycholesterol. *Biological Psychology*, *94*(3), 527–533. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.10.002> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
198. Chen, S., Xie, Y., Li, Y., Fan, X., Xing, F., Mao, Y., Xing, N., Wang, J., Yang, J., Wang, Z., & Yuan, J. (2022). Sleep deprivation and recovery sleep affect healthy male resident’s pain sensitivity and oxidative stress markers: The medial prefrontal cortex may play a role in sleep deprivation model. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.937468> [Erişim tarihi: 26.05.2025]
199. Tauman, R., Lavie, L., Greenfeld, M., & Sivan, Y. (2014). Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *10*(6), 677–681. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3800> [Erişim tarihi: 15.08.2025]
200. Yagihara, F., Lucchesi, L. M., D’Almeida, V., de Mello, M. T., Tufik, S., & Bittencourt, L. R. A. (2012). Oxidative Stress And Quality Of Life In Elderly Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Are There Differences After Six Months Of Continuous Positive Airway Pressure Treatment? *Clinics*, *67*(6), 565–571. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)04) [Erişim tarihi: 15.08.2025]



201. Doğruer, Z. N., & Ünal, M. (2004). Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *Clinical Biochemistry*, 37, 718–721. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.01.004> [Erişim tarihi: 15.08.2025]
202. Mao, C., Yuan, J. Q., Lv, Y. Bin, Gao, X., Yin, Z. X., Kraus, V. B., Luo, J. S., Chei, C. L., Matchar, D. B., Zeng, Y., & Shi, X. M. (2019). Associations between superoxide dismutase, malondialdehyde and all-cause mortality in older adults: A community-based cohort study. *BMC Geriatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1109-z> [Erişim tarihi: 16.08.2025]
203. Romuk, E., Jacheć, W., Kozielska-Nowalany, E., Birkner, E., Zemła-Woszek, A., & Wojciechowska, C. (2019). Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Cell Stress and Chaperones*, 24(3), 661–673. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-00991-3> [Eriřim tarihi: 16.08.2025]
204. Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A., Singh, B., & Pandey, S. (2015). Association of Salivary Lipid Peroxidation Levels, Antioxidant Enzymes, and Chronic Periodontitis. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 35(2), 14–19. <https://doi.org/10.11607/prd.2079> [Erişim tarihi: 12.08.2025]
205. Rukmini, D'souza, B., & Souza, V. D. '. (2004). Superoxide dismutase and catalase activities and their correlation with malondialdehyde in schizophrenic patients. In *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(2). <https://doi.org/10.1007/BF02894268> [Erişim tarihi: 12.08.2025]
206. Liu, Z., Ren, Z., Zhang, J., Chuang, C. C., Kandaswamy, E., Zhou, T., & Zuo, L. (2018). Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. In *Frontiers in Physiology*, 9(5). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>
207. Birk, R. (2021). Nutrigenetics of antioxidant enzymes and micronutrient needs in the context of viral infections. In *Nutrition Research Reviews*, 34(2), 174–184. <https://doi.org/10.1017/S0954422420000244> [Erişim tarihi: 12.08.2025]

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.04.2025-23706

T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu

Sayı : E-28830459-020-23706  
Konu : Dr.Öğr.Üyesi Gülce ESENTÜRK'ün Etik  
Kurul Onay Yazısı

08.04.2025

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülce ESENTÜRK


İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kuruluna yapmış olduğunuz başvurunuz incelenmiş olup, "*Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi*" başlıklı araştırmanız kurulumuzun 19.03.2025 tarihli 2025/06 sayılı toplantısında görüşülerek 2025/06-04 karar numarası ile etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Yeşin ÜRESİN  
Etik Kurul Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSV0A4UUB  
Adres : Örnektepe Mahallesi İmrahor Caddesi No:82 34445 Beyoğlu-İstanbul  
Telefon : 444 3 788  
Web : www.istan.edu.tr e-Posta : info@istan.edu.tr  
Kep Adresi : istun@hs02.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istan-ebys>  
Bilgi için : Aylin SUCU  
Unvanı : Etik Kurul Sekreteri  
Tel No : 0 536 227 32 46  
e-Posta : aylin.sucu@istan.edu.tr



## Ek 2: Kurum İzni



10 .03. 2025

T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK ve TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na,

Sorumlu araştırmacısı Dr. Öğr. Üyesi Gülce Esentürk olan "Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi" isimli proje için örneklerin toplanmasının DENTİSTÜN Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi Pedodonti Bölümü'nde yürütülmesinde sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Ceyhan ALTUN  
İSTÜN Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı

11. 03. 2025

T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK ve TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na,

Sorumlu araştırmacısı Dr. Öğr. Üyesi Gülce Esentürk olan "Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi" isimli proje için örneklerin toplanmasının DENTİSTÜN Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi'nde yürütülmesinde sakınca bulunmamaktadır.

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özcan  
İSTÜN ADSM Başhekimi

T.C.  
İSTANBUL SAĞLIK ve TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na,

Sorumlu araştırmacısı Dr. Öğr. Üyesi Gülce Esentürk olan "Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi" isimli proje için numunelerin incelenmesinin Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama Ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda yapılmasında sakınca bulunmamaktadır.

Doç. Dr. Zahide Esra Durak  
Gazi Üniversitesi Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Program Başkanı

### Ek 3: Araştırma amaçlı çalışma için çocuk rıza formu

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Bizim isimlerimiz; Gülce, Elif ve Esra. Bizler çocuklarda ağızdan nefes almanın etkisini incelemekteyiz. Çalışmanın adı “Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi”dir.

Bu araştırmada yeni bilgiler öğreneceğiz ve senin de bu çalışmaya katılmanı öneriyoruz.

Biz çalışmamızı toplanmış tükürük üzerinden yapmaktayız . Eğer çalışmamıza katılmayı kabul edersen, ağızdan nefes alıp almadığını gözlemleyerek senden tükürük örneği alacağız.

Tükürük almadan önce bir ayna yardımıyla burnundan mı ağızdan mı nefes aldığını gözlemleyeceğiz. Bundan sonra ise tükürüğün geldiğinde bir bardağa tükürmeni isteyeceğiz. Bu işlem uzun sürmeyecek ve canın acımayacak.

Bu araştırmanın sonuçları senin yaşlarında olan kardeşlerimiz için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz. Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın.

Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve sen istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile, sonradan vazgeçebilirsin; bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da hekimler muayene ve diğer tedavilerinde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bize sorabilirsin. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıdaki kutucuğu işaretle. İşaretledikten sonra sana ve ailene bu kağıdın bir kopyasını vereceğiz.

Çocuğun Onayı: Tarih:

Velisinin adı, soyadı: Tarih:

Velisinin imzası:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı :

Adres:

Tel.: Tarih:

İmza:

#### Ek 4: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

Sayın gönüllü adayı/gönüllü adayı yasal temsilcisi,

Sizi İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi DENTİSTÜN Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi'nde gerçekleştirilecek olan **“Ağız Solunumu Gözlenen Çocukların Tükürüklerinde Oksidan ve Antioksidan Statünün Belirlenmesi”** başlıklı araştırmaya davet etmekteyiz. Bu araştırmanın amacı, ağızdan nefes alan ve burundan nefes alan çocuklar arasındaki farkları ortaya koymaktır. Alınan tükürük numuneleri üzerinde çalışmamızın amacına uygun çeşitli incelemeler yapılacak, ardından kalanlar tıbbi atık olarak değerlendirilecektir. Bu incelemelerden elde edilen sonuçlar bilimsel verilere dönüştürülerek değerlendirileceklerdir. Araştırmanın yaklaşık 50 örnek ile gerçekleştirilmesi planlanmış olup, 6 ay süresince devam etmesi planlanmaktadır. Sizlerin araştırma için toplamda 20 dakika ayırmanız yeterlidir.

İlgili araştırmanın gönüllülere herhangi bir risk oluşturacak durumu bulunmamaktadır.

Proje sonucu ortaya çıkan veriler ile Çocuk Diş Hekimliği alanında ağız solunumunun etkileri bilimsel verilerle desteklenmiş olacaktır.

Araştırmamız ağız solunumunun ağız hastalıkları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasındaki etkisini göstererek topluma bu konuda fayda sağlamaktadır.

Araştırmada toplanan veriler bilimsel amaçlar doğrultusunda kullanılacaktır. Sizden elde edilen bilgiler (ses, fotoğraf, görüntü kaydı vb.) gizli tutulacak ve almamıza onay verdiğiniz numuneler bir havuzda toplanarak anonimleştirilecektir. Araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. İstemeniz halinde sizden toplanan verileri incele hakkınız bulunmaktadır. Sizden toplanan veriler dosyaların saklanması ve erişimlerin şifrelemesi yöntemi ile korunacak olup çalışma bitiminde imha edilecektir. Çalışmaya katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da katılımınız sırasında herhangi bir sebepten rahatsızlık hissederseniz istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda sizden toplanan veriler çalışmadan çıkarılacak ve imha edilecektir. Çalışmaya katılmama,

çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında herhangi bir ceza ya da yararınıza olan hakların kaybı söz konusu olmayacaktır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorun yaşamanız veya bilgi edinmek istemeniz durumunda sorumlu araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

Gönüllü katılım formunu okumak ve değerlendirmek üzere ayırdığınız zaman için teşekkür ederim.

**Sorumlu araştırmacı:**

Dr. Öğretim Üyesi Gülce Esentürk

.....(imza)

Dt. Elif Altındal

.....(imza)

Doç. Dr. Zahide Esra Durak

.....(imza)

**Ek 5: Ağız solunumu değerlendirme formu**

**AĞIZ SOLUNUMU DEĞERLENDİRME FORMU\***

\*Bu kılavuz, çocukların muayenesinde kullanılabilir ve ağız solunumunun tanısına yardımcı olabilir.

**1. Anamnez Bilgileri**

\*Bu sorular çocuğa veya ebeveynlere yöneltilmelidir.

**Tıbbi anamnez (mevcut ya da geçirilmiş hastalıklar, astım/ alerji öyküsü, kullanılan ilaçlar, geçirilmiş ameliyatlar)**

.....

**Şu durumları yaşıyor musunuz ?:**

- Uyurken ağızınız açık mı kalıyor?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Dikkatiniz dağınıkken ağızınız açık mı kalıyor?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Horluyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Yastığınızda salya oluyor mu?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Gün içinde aşırı uykulu hissediyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Sabahları baş ağrısı ile uyanıyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Kolayca yoruluyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Sık sık alerjiniz oluyor mu?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Sık sık burun tıkanıklığı ve/veya burun akıntısı yaşıyor musunuz?**  
( ) EVET ( ) HAYIR
- Okul hayatında zorlanıyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR
- Dikkatinizi toplamakta zorlanıyor musunuz?** ( ) EVET ( ) HAYIR

## 2.Görsel Değerlendirme

\*Diş hekimi, aşağıdaki durumların varlığını değerlendirmelidir:

### Hasta ayakta dururken:

- Dudak kapanışında eksiklik var mı? ( ) EVET ( ) HAYIR
- Duruş değişiklikleri var mı? ( ) EVET ( ) HAYIR
- Göz altlarında morluklar var mı? ( ) EVET ( ) HAYIR
- Yüz yapısı uzun mu? ( ) EVET ( ) HAYIR

### Hasta otururken:

- Ön açık kapanış var mı? ( ) EVET ( ) HAYIR
- Dar ve yüksek damak yapısı var mı? ( ) EVET ( ) HAYIR
- Üst ön dişlerde diş eti iltihabı var mı? ( ) EVET. ( ) HAYIR

## 3. Solunum Testleri

\*Çocuk oturur pozisyonda olmalıdır. En az iki test uygulanmalıdır.

### a. Ayna Testi \*\*

Bu testte, çift taraflı soğuk bir ayna çocuğun burun deliklerinin altına yerleştirilir ve nefes alıp verme sırasında aynada oluşan buğulanma desenleri incelenir. Üst kısımda buğulanma burundan nefes almayı, alt kısımda veya hem üst hem de alt kısımda buğulanma ise ağızdan nefes almayı işaret eder.

Ağız

Burun

Ağız ve burun

**b. Su Tutma Testi \***

Çocuğun ağızına yaklaşık 15 ml su konulur ve 3 dakika boyunca suyu ağızında tutması istenir.

Başarılı

Başarısız

**c. Dudak Kapama Testi**

Çocuğun ağızı tamamen bir bant ile kapatılır ve **3 dakika boyunca kapalı kalması sağlanır.**

Başarılı

Başarısız

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1. **Adı Soyadı :** Elif Altındal

2. **Doğum Tarihi :**

3. **Unvanı :** Doktora Öğrencisi/ Diş hekimi

4. **Öğrenim Durumu:**

<b>Derece</b>	<b>Alan</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Yıl</b>
Lisans	Diş Hekimliği	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	2017
Y.Lisans	Diş Hekimliği	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	2017