



## NEKROTİZAN PERİODONTAL HASTALIKLARDA SERUM İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÖN ÇALIŞMA\*

### EVALUATION OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN NECROTIZING ULCERATIVE PERIODONTAL DISEASES: PRELIMINARY\* STUDY\*

Dt. Ayşe TAYMAN\*

Dr. Dt. Canan ÖNDER\*

Prof. Dr. Adnan TEZEL\*

Dr. Dt. Sivge KURGAN\*

Dt. Ali URSAVAŞ\*

**Makale Kodu/Article code:** 2665

**Makale Gönderilme tarihi:** 11.03.2016

**Kabul Tarihi:** 29.04.2016

#### Öz

**Amaç:** Albümin, primer olarak karaciğerden sentezlenen majör bir plazma proteindir. İskemi, hipoksi, asidozis, süperoksid-radikal yaralanmaları gibi birçok durum, albüminin metal iyon bağlama kapasitesinde azalmaya ve metabolik olarak farklı protein üretimine neden olmaktadır. Bu değişim, ölçülebilir bir değişim olup, iskemik modifiye albümin (IMA) olarak bilinir. Serumdaki artmış iskemik modifiye albümin seviyeleri, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bu ön çalışmanın amacı, nekrotizan ülseratif periodontal hastalıklarda IMA seviyelerini, bu seviyelerin CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkisini ve bu değerlerin periodontal tedaviden sonra nasıl değiştiğini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG) (1 vaka) ve nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP) akut ve subakut fazlarında olan hastaların (2 vaka) başlangıçtaki ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. aydaki ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol bireylerinin (3 vaka) başlangıçtaki serum IMA, CRP ve IL-6 seviyeleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Başlangıçtaki CRP ve IL-6 seviyeleri NUP'un akut fazında olan hastada NUP'un subakut fazında olan hastaya ve NUG hastasına göre daha yüksek bulunmuştur. CRP ve IL-6 seviyeleri nekrotizan hastalıklarda kontrol bireylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Başlangıçtaki IMA seviyelerinin NUP hastalarında, NUG hastasına göre daha yüksek olduğu gözlenirken; en düşük değerler kontrol bireylerinde bulunmuştur. IMA, CRP ve IL-6 değerlerinin her üçü de tedavi ile birlikte kontrol seviyelerine düşüş göstermiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alınırsa, nekrotizan periodontal hastalıklarda artan IMA seviyelerinin, hastalık aktivite kriteri olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Nekrotizan ülseratif gingivitis, nekrotizan ülseratif periodontitis, iskemik modifiye albümin

#### ABSTRACT

**Aim:** Albumin is a major plasma protein synthesized primarily in the liver. Various conditions; such as ischemia, hypoxia, acidosis, superoxide-radical injury cause reduction of the binding capacity of albumin for metals and cause metabolic production of different proteins. This variation is measurable and it's known as ischemia modified albumin (IMA). Increased serum levels of IMA were significantly associated with serum levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6). The aim of this preliminary study is to investigate the IMA levels, and the relationship between the levels of IMA and CRP and also IL-6 in patients with necrotizing ulcerative periodontal diseases.

**Case Reports:** In this study, serum IMA, CRP and IL-6 levels were determined by ELISA method in patients with NUG, with acute and sub acute phases of NUP, and in systemically and periodontally healthy control subjects, before and after 1 month of non-surgical periodontal treatment.

**Results:** Baseline CRP and IL-6 levels were higher in-patient with acute phase of NUP than the patients with sub acute phase of NUP, and NUG. At the same time, CRP and IL-6 levels were higher in necrotizing diseases than in control subjects. Baseline IMA levels were higher in patients with acute and sub acute phases of NUP than the patient with NUG. And baseline IMA levels were higher in both NUP and NUG patients than in control subjects.

**Conclusion:** Based on our results, we can say the increased levels of IMA in necrotizing periodontal disease; can be used as a criterion of disease activity.

**Keywords:** Acute necrotizing ulcerative gingivitis, necrotizing ulcerative periodontitis, ischemia modified albumin

\* Ankara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

\*Bu çalışma, Türk Periodontoloji Derneği 45. Bilimsel Kongresi, Kasım 2015 tarihinde Ankara, Türkiye'de poster olarak sunulmuştur.



## GİRİŞ

Nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG), klinik olarak pseudomembranla kaplı, ülser ve nekrotik alanlar şeklinde papiller ve marjinal gingivada gözlenir. Spontan veya provakasyonla kanama, ağrı ve kötü koku ile karakterizedir.<sup>1,3</sup> Ateş, kırgınlık ve lenfadenopati buna eşlik edebilir.<sup>4-6</sup> Bu hastalar genellikle genç<sup>1,6,7</sup> ve sigara içen<sup>6,7</sup> bireylerdir. İmmünsüpresyon (özellikle HIV+ bireyler),<sup>8</sup> malnütrisyon, zayıf oral hijyen, emosyonel stres de NUG ve nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP) gibi nekrotizan periodontal hastalıkların gelişimi için zemin hazırlar.<sup>9-11</sup>

Sistemik bir hastalığı ve immün disfonksiyonu olmayan NUP hastaları, klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybı dışında NUG ile aynı klinik görüntüyü sergilerler.<sup>12</sup> NUG'un NUP'a ilerlemesine dair bir kanıt olmamakla birlikte genel klinik kanı olarak; NUP tedavi edilmemiş NUG'un ilerlemesi ile oluşur ve benzer klinik, mikrobiyolojik ve immünolojik karakterler sergiler.<sup>12</sup> Alınan mikrobiyolojik örneklerde NUG ve NUP lezyonlarında yaygın olarak spiroketler tespit edilmiştir<sup>7,13</sup> ve hastalarının immün fonksiyonlarındaki değişiklik onları mikrobiyal ataklara duyarlı hale getirmiştir.<sup>8</sup> NUG hastalarının serumlarında artmış interlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-18, tümör nekrozis faktör (TNF) ve C-reaktif protein (CRP) rapor edilmiştir.<sup>14,15</sup>

Albümin, esas olarak karaciğerden sentezlenen majör bir plazma proteinidir. Albüminin amino-terminali esas olarak kobalt ve nikel gibi metal iyonlarının bağlandığı kısımdır. Bu kısım biyokimyasal yıkımlara hassastır ve çevresel değişikliklere karşı stabil değildir. İskemi, hipoksi, asidozis, süperoksit-radikal hasarlanmaları gibi birçok durum albüminin metal iyon bağlama kapasitesinde azalmaya ve metabolik olarak farklı protein üretimine neden olur. Bu değişim ölçülebilir ve iskemik modifiye albümin (IMA) olarak tanımlanır.<sup>16</sup> İnflamasyona ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimine bağlı olarak oluşan iskemik olaylarda, serumda ölçülebilen IMA seviyeleri artan CRP ve IL-6 seviyeleri ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.<sup>16</sup>

Nekrotizan periodontal hastalıklarda IMA seviyelerini inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Yine literatürde NUP hastalarının serum CRP ve IL-6 seviyelerini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu bilgilerden yola çıkarak bu ön çalışmada, nekrotizan periodontal hastalıklarda (NUG, NUP) periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında serum IMA seviyelerini

ve bu seviyelerin serum CRP ve IL-6 seviyeleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Vakaların Sunumu

**Vaka-1 (Nekrotizan ülseratif periodontitis=NUP):** 31 yaşında, günde 1 paket sigara içen, oral hijyeni zayıf, son 25 gündür uykusuzluk çeken, nekrotizan ülseratif periodontitisin akut fazında, HIV (-) kadın hasta (Resim 1a,b,c).



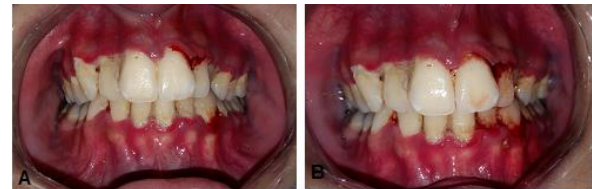
Resim 1 (a) Başlangıç görüntüsü (b) 2. gün görüntüsü (c) 1. ay görüntüsü

**Vaka-2 (Nekrotizan ülseratif periodontitis=NUP):** 35 yaşında, günde 1 paket sigara içen, oral hijyeni zayıf, mesleğinden dolayı (asker) aşırı stres altında olan, nekrotizan ülseratif periodontitisin subakut fazında, HIV (-) erkek hasta (Resim 2a,b,c).



Resim 2 (a) Başlangıç görüntüsü (b) 2. gün görüntüsü (c) 1. ay görüntüsü

**Vaka-3 (Nekrotizan ülseratif gingivitis=NUG):** 17 yaşında, günde yarım paket sigara içen, sınav stresi yaşayan, nekrotizan ülseratif gingivitisin akut döneminde, HIV (-) kadın hasta (Resim 3).



Resim 3 (a,b) Başlangıç görüntüsü

**Kontroller:** 27, 28 ve 31 yaşlarında, sigara içmeyen, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 3 birey.

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran hastalardan anamnezleri alınıp, ağız içi fotoğrafları çekilmiştir. Tedavi öncesinde tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış; IMA, CRP ve IL-6 düzeylerini saptamak için serum örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri ayrıca, HIV, Hepatit B ve Hepatit C virüsü açısından incelenmiş ve sonuçlar negatif çıkmıştır.

İlk seansta NUP ve NUG hastalarında gözlenen pseudomembranlar, topikal anestezi uygulandıktan sonra pamuk peletlerle yumuşak bir şekilde uzaklaştırılmış; daha sonra yüzeysel kalkuluslar ultrasonik el aletleriyle kaldırılmıştır. Hastalara oral hijyen eğitimi anlatılmış ve yumuşak bir diş fırçasıyla fırçalama yapmaları önerilmiştir. Hastalar sigara içmemeleri konusunda uyarılmıştır. Hastalara, pseudomembranların uzaklaştırılması için 1/2 oranında sulandırılmış % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile iki saat arayla gargara yapmaları ve plak kontrolünü sağlayabilmek için % 0.12'lik klorheksidin içerikli gargara ile de günde 2 kere gargara yapmaları anlatılmıştır. Hastalarda sistemik olarak lenfadenopati görülmesinden dolayı amoksisilin (500 mg, 2x1, 7 gün) ve metronidazol (500 mg, 2x1, 7 gün) kombine olarak reçete edilmiş; aynı zamanda ağrı kesici olarak da nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen (400 mg, 2x1) önerilmiştir. Hastalar 2 gün sonra kontrole çağrıldığında semptomlarda gerileme gözlenmiştir. Diş taşları mümkün olduğu kadar yumuşak bir şekilde uzaklaştırılmaya çalışılmıştır. Hastalar ilk seanstan 5 gün sonra tekrar çağırılmış ve akut semptomların hemen hemen tamamen gerilediği gözlenmiştir. Hastalara iki seansta tamamlanacak şekilde diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi yapılmış ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'li gargara bırakılmıştır; ancak klorheksidinli gargara 2 hafta daha kullanılmıştır.

Hastalardan başlangıçta ve tedavi protokollerinin bitiminden 1 ay sonra serum örnekleri alınmış; serum IMA, CRP ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiştir (Tablo 1). Kontrol grubundan ise sadece başlangıçta serum örneği alınmıştır (Tablo 1).

#### **Serum Örneklerinin Alınması ve Örneklerin Analizi**

Tüm hastaların serum örnekleri, antekubital ven yoluyla 4 ml kan örneği EDTA içeren vakuteyner aracılığı ile kuru tüplere alınmış, +4°C'de 1000Xg'da, 15 dk. santrifüj edilerek serumu ayrılmıştır. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

Serum IMA seviyeleri laboratuvarında ELISA kit protokolü uygulanarak (kit: human Ischemia Modified Albumin, IMA ELISA Kit. E0825h) çalışılmıştır. 50 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 15 µl eklenmiş, karıştırılmış ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra 1,5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklenmiş ve karıştırılmıştır. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edilmiştir. 9.0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklenmiştir. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlanmıştır. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okunmuştur. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edilmiştir (ABSUs).

Tablo 1. Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında serum IMA, CRP ve IL-6 seviyeleri

	CRP (mg/l)		IL-6 (pg/ml)		IMA (absorbance ünit)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
<b>Vaka-1 (NUP)</b>	18.30	3.90	7.39	3.10	1.71	0.32
<b>Vaka-2 (NUP)</b>	2.90	1.82	2.50	1.33	1.70	0.30
<b>Vaka-3 (NUG)</b>	2.40	1.74	6.25	1.74	0.80	0.35
<b>Kontrol</b>	0.70	-	1.50	-	0.52	-
<b>Kontrol</b>	1.30	-	1.73	-	0,50	-
<b>Kontrol</b>	0,90	-	1.80	-	0.53	-

Serum CRP seviyeleri oto analizör kullanılarak spektrofotometrik analiz yöntemi ile hesaplanmıştır (Roche Diagnostics, COBAS C 501, Indianapolis, IN). Serum IL-6 seviyeleri ise oto analizör kullanılarak elektroluminesans immunoserolojik (ECLIA) yöntem ile hesaplanmıştır (Roche Diagnostics, COBAS C 501, Indianapolis, IN).

#### **BULGULAR**

Periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında serum IMA, CRP ve IL-6 seviyeleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Başlangıçtaki CRP ve IL-6 seviyeleri NUP'un akut fazında olan hastada NUP'un subakut fazında olan hastaya ve NUG hastasına göre daha yüksek bulunmuştur. Yine CRP ve IL-6 seviyeleri nekrotizan hastalıklarda kontrol bireylerine göre daha yüksek bulunmuştur. Başlangıçtaki IMA seviyelerinin NUP hastalarında, NUG hastasına göre daha yüksek olduğu gözlenirken; en düşük değerler kontrol bireylerinde bulunmuştur. Genel olarak sonuçlara baktığımızda, serum IMA seviyelerinin CRP ve IL-6 seviyeleriyle benzer bir şekilde, NUP ve NUG

hastalarında kontrol bireylerine göre daha yüksek olduğu; ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kontrol bireylerinin seviyesine indiği görülmektedir.

## TARTIŞMA

Bu ön çalışmada, nekrotizan periodontal hastalığa sahip 3 vaka ele alınmış ve bu vakaların serum IMA, CRP ve IL-6 seviyeleri başlangıçta ve cerrahi olmayan periodontal tedaviden 1 ay sonra değerlendirilmiştir.

Önceleri sadece erken bir kardiyak belirteç olarak önem kazanan ve acil servislere hasta sınıflamada yardımcı bir parametre olarak gösterilen IMA'nın son dönemlerde farklı alanlarda da kullanıldığı görülmektedir.<sup>17-19</sup> Son çalışmalar IMA düzeylerinin inflamasyon sürecinde arttığını ve IMA'nın oksidatif stresin bir belirteci olarak gösterilmeye başlandığını rapor etmektedir.<sup>20-22</sup> Bilgilerimiz dahilinde, literatürde IMA düzeyleri ile nekrotizan periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu ön çalışma ile bu ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır.

İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda IMA seviyelerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>23-25</sup> Hipoksi ve iskeminin, pro-inflamatuvar prosesi indüklediği bunun sonucunda nötrofillerin aktive olarak bir çok sitokini ve reaktif oksijen türünü ürettiği ve bu ürünlerin hipoksi ve iskemide önemli patojenik mediatörler olduğu bilinmektedir.<sup>16</sup> IL-6, mononükleer fagositlerden salınan pro-inflamatuvar bir sitokindir ve nötrofil aktivasyonu sonucunda sistemik inflamatuvar bir cevap oluşturur.<sup>26</sup> Deneysel bir akut mezenterik iskemi modelinde, serum IMA seviyeleri ve IL-6 arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir.<sup>27</sup> Bunun yanında IL-6, patolojik kemik kaybında da rol alır<sup>28</sup> ve tekrarlayan NUG hastalarında ataşman ve kemik kaybıyla ilişkili bulunmuştur.<sup>29,30</sup> IL-6, inflamasyon başladıktan sonra karaciğerden CRP üretimini tetikler.<sup>31</sup> İskemik olaylarda, serumda ölçülebilen IMA seviyeleri artan CRP ve IL-6 seviyeleri ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.<sup>16</sup> NUG hastalarının serumlarında artmış IL-6 ve CRP rapor edilmiştir.<sup>14,15</sup> Marta ve arkadaşları hiperkolesterolemili hastalarda IMA ile yüksek duyarlı CRP (hs-CRP) arasında güçlü pozitif bir korelasyon saptamışlardır.<sup>32</sup> Benzer şekilde Kaefer ve arkadaşları da IMA'nın vücut kütle indeksi (VKİ) ve bel çevresinden ziyade inflamasyon prosesiyle ilişkili olduğunu; IMA ve CRP arasında güçlü, pozitif bir korelasyon bulundu-

ğunu göstermişlerdir.<sup>33</sup> Bizim çalışmamızda da NUP ve NUG hastalarının serum CRP ve IL-6 seviyeleri ile IMA düzeylerinin paralel bir değişim gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte IMA'nın inflamatuvar durumlarda artış göstermediğinin belirtildiği çalışmalar da vardır.<sup>34</sup> Öte yandan sistemik inflamatuvar durumlarda oksidatif stres oluşmakta ve bunun sonucunda artmış IMA konsantrasyonları gözlenmektedir.<sup>35</sup> Bu bilgiler göz önüne alındığında IMA düzeyindeki değişimin tetikleyicilerinden birinin de inflamasyon olduğu söylenebilir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda, serum IMA seviyelerinin CRP ve IL-6 seviyeleriyle benzer bir şekilde, NUP ve NUG hastalarında kontrol bireylerine göre daha yüksek olduğu; ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası kontrol bireylerinin seviyesine indiği görülmektedir. Bu sonuçlara dayanarak, nekrotizan periodontal hastalıklarda artan IMA seviyelerinin, hastalık aktivite kriteri olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Bu bilgilerin ışığında IMA'nın iskemik ve oksidan bir belirteç olarak öne çıkmasının yanında, çeşitli inflamatuvar patolojilerde de düzeyinin yükseldiği, bu nedenle de inflamatuvar bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Sirkülasyondaki sitokin seviyeleri ve CRP ile IMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi ve korelasyonu inceleyecek, daha fazla hasta popülasyonunu içine alan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Barnes GP, Bowles WF, Carter HG. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: A survey of 218 cases. J Periodontol 1973; 44:35-42.
2. Kara C, Demir T, Tezel A. Kronik Periodontitisin Ağız Kokusuyla İlişkisi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2007; 17: 6-11.
3. Horning GM, Cohen ME. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: Clinical staging and predisposing factors. J Periodontol 1995; 66:990-8.
4. Grupe HE, Wilder LS. Observations of necrotizing gingivitis in 870 military trainees. J Periodontol 1956; 27:255-61.



5. Shields WD. Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A study of some of the contributing factors and their validity in an Army population. *J Periodontol* 1977; 48:346-9.
6. Stevens AW Jr., Cogen RB, Cohen-Cole S, Freeman A. Demographic and clinical data associated with acute necrotizing ulcerative gingivitis in a dental school population. (ANUG-demographic and clinical data). *J Clin Periodontol* 1984; 11:487-93.
7. Falkler WA Jr., Martin SA, Vincent JW, Tall BD, Nauman RK, Suzuki JB. A clinical, demographic and microbiologic study of ANUG patients in an urban dental school. *J Clin Periodontol* 1987; 14:307-14.
8. Cogen RB, Stevens AW Jr., Cohen-Cole S, Kirk K, Freeman A. Leukocyte function in the etiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1983; 54:402-7.
9. Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972; 17:1357-71.
10. Osuji OO. Necrotizing ulcerative gingivitis and cancrum oris (noma) in Ibadans, Nigeria. *J Periodontol* 1990;61: 769-72.
11. Taiwo JO. Oral hygiene status and necrotizing ulcerative gingivitis in Nigerian children. *J Periodontol* 1993; 64:1071-4.
12. MacCarthy D, Claffey N. Acute necrotizing ulcerative gingivitis is associated with attachment loss. *J Clin Periodontol* 1991; 18:776-9.
13. Listgarten MA, Lewis DW. The distribution of spirochetes in the lesion of acute necrotizing ulcerative gingivitis: an electron microscopic and statistical surgery. *J Periodontol* 1967; 38:379-86.
14. Enwonwu CO, Phillips RS, Savage KO. Inflammatory cytokine profile and circulating cortisol levels in malnourished children with necrotizing ulcerative gingivitis. *Eur Cytokine Netw* 2005;16:240-8.
15. Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1534-9.
16. Yakut I, Tayman C, Oztekin O, Namuslu M, Karaca F, Korus A. Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal* 2014; 28:170-7.
17. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiologia Polska* 2010; 68: 431-7.
18. Aran T, Unsal MA, G.ven S, Kart C, Cetin E, Alver A. Carbon dioxide Pneumoperitoneum Induces Systemic Oxidative Stres: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 80-3.
19. Lippi G, Montagnana M; Ischemia Modified Albumin in Ischemic Disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15:137.
20. Borra SK, Mahendra J, Gurumurthy P, Jayamathi, Iqbal SS, Mahendra L. Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: CC01-5.
21. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:177-84.
22. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 2004;50:2190-3.
23. Kaplan M, Yuksel M, Ates I, Kilic ZM, Kilic H, Kuzu UB, Kayacetin E. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 8. [Epub ahead of print]
24. Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, De Carvalho JA, Moresco RN, Da Silva JE. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical laboratory* 2014; 60: 1065-70.
25. Ozdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoglu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2012; 37: 610-4.



26. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et.al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31:1560-7.
27. Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et.al. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2009;16:539-43.
28. Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. *J Nutr.* 1999;129(2S Suppl):534S-8S.
29. Horning GM. Necrotizing gingivostomatitis: NUG to noma. *Compend Contin Educ Dent.* 1996;17:951-4.
30. López R, Baelum V. Necrotizing ulcerative gingival lesions and clinical attachment loss. *Eur J Oral Sci* 2004;112:105-7.
31. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;11;340:448-54.
32. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, et al. Association between ischemiamodified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 666-71.
33. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 43:450-4.
34. Ustun Y, Ustun YE, Ozturk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 418-21.
35. Nee L, Giorgi R, Garibaldi V, Bruzzese L, Blayac D, Fromont J, et al. Ischemia-Modified Albumin and Adenosine Plasma Concentrations are Associated with Severe Systemic Inflammatory Response Syndrome after Cardiopulmonary Bypass. *J Crit Care* 2013; 28: 747-55.

#### **Yazışma Adresi**

Dr. Dt. Sivge KURGAN  
Ankara Üniversitesi  
Dış Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji A.D.  
Beşevler, Ankara  
Tlf: 0312 2965679  
e-mail: sivgeakgun@gmail.com

