

Çeşitli Yönleri ile Pufalar ve Periodontitis ile İlişkileri

Pufas with Various Aspects and their Relationship with Periodontitis

Ayşegül SUNAR¹ 

Hakan DEVELİOĞLU² 

Derleme Makale Review Article

Geliş tarihi/Received:
09.02.2024

Son revizyon teslimi/Last
revision received:
07.03.2024

Kabul tarihi/Accepted:
11.03.2024

Yayın tarihi/Published:
Nisan 2024

Atıf/Citation:

Sunar, A.,

Develioğlu H., (2024). Çeşitli

Yönleri ile Pufalar ve Periodontitis ile
İlişkileri *Journal of Kocaeli Health and*

Technology University,

2(1), 30-46

DOI:

ÖZET

Klinik olarak periodontitis, ataşman kaybı, periodontal cep, diş eti kanaması ve kemik rezorpsiyonu ile kendini göstermektedir. Bu belirtiler radyografik olarak gözlenmekte ve potansiyel olarak diş kaybına yol açabilmektedir. Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) gibi Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ω -3 yağ asitleri, PUFA); romatoid artrit, ülseratif kolit, ateroskleroz, kanser, kalp ve damar hastalıkları ve periodontitis üzerinde antiinflamatuvar, koruyucu ve tedavi edici etkilere sahiptir. Bu yağ asitleri ince bağırsakta emilir ve kan dolaşımı yoluyla çeşitli dokulara taşınır. Yağ dokusu fazla yağ asitlerini depolar ve gerektiğinde bunları harekete geçirebilir. Bu süreç, özellikle iltihaplanmanın merkezi bir rol oynadığı periodontal sağlık bağlamında, bu yağ asitlerinin yararlı etkilerini sürdürmek için tutarlı alım gerekliliğinin altını çizmektedir. Bu derlemede, Omega 3 çoklu yağ asitlerinin periodontitis ile ilişkileri incelenmiş olup Omega 3 PUFA'ların kullanıldığı klinik ve deneysel çalışmalar değerlendirilerek bulgular sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yağ Asitleri, Omega-3, n-3 PUFA, Periodontitis

¹ Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Avrupa Meslek Yüksekokulu, Ağız ve Diş Sağlığı Bölümü, Kocaeli, Türkiye; aysegul.sunar@kocaelisaglik.edu.tr ORCID 0000-0002-6340-8092

² Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye, hakan.develioğlu@kocaelisaglik.edu.tr ORCID 0000-0002-2228-488X



ABSTRACT

Clinically, periodontitis manifests itself with attachment loss, periodontal pocket, gingival bleeding and bone resorption. These symptoms can be observed radiographically and may, potentially, lead to tooth loss. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 fatty acids, PUFA), such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), have anti-inflammatory, protective and therapeutic effects on rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, atherosclerosis, cancer, cardiovascular diseases and also periodontitis. These fatty acids are absorbed in the small intestine and transported to various tissues through the bloodstream. Adipose tissue stores excess fatty acids and can mobilize them when necessary. This process underscores the need for consistent intake of these fatty acids to maintain their beneficial effects, especially in the context of periodontal health where inflammation plays a central role. In this review, the relationships of Omega 3 multiple fatty acids with periodontitis were analyzed. Following the evaluation of clinical and experimental studies using Omega 3 PUFAs, the findings were integrated and interpreted.

Keywords : Fatty Acids, Omega-3, n-3 PUFA, Periodontitis

1. GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik dental biyofilmlerin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin tedavisi öncelikle bakteriyel biyofilmin mekanik olarak uzaklaştırılması yoluyla antibakteriyel özellik taşır. Periodontitisin patogeneğinde, orantısız, dengesiz inflamatuvar konak yanıtı ve mikrobiyota disbiyozisi iki ana etiyolojik faktördür (1). Patojenik biyofilm, periodontitisin başlaması için bir ön koşuldur. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T. denticola*) gibi çeşitli bakteri türleri periodontitisin ciddiyeti ve ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkilidir (2). Teknolojiler ilerledikçe, giderek daha fazla türün periodontitis ile ilişkili olduğu ve hastalığın ilerlemesine neden olduğu tanımlanmaktadır. Birden fazla tür arasındaki antagonistik ve sinerjistik etkileşimler, oral mikrobiyomun karmaşıklığını aydınlatmak için çalışma ortamı olmaktadır (3).

Her ne kadar periodontitisin başlaması için biyofilm gerekli olsa da periodontistite periodontal dokuların yıkımı esas olarak bakterilerin neden olduğu inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Kalıcı inflamasyon ve doku tahribatı, disbiyotik mikrobiyoma yol açan bir ortam yaratır. Periodontitisin neden olduğu lokal inflamasyon, sistemik immün yanıtları da etkilemektedir. Periodontal sağlık durumu ile sistemik sağlık durumu, karşılıklı olarak etkilenmektedir (4). Periodontal tedavi sonrasında, C-reaktive Protein (CRP) (5) ve İnterlökin-

6 (IL-6) (6) gibi inflamatuvar mediatörlerin sistemik seviyelerini azaltabilmektedir. Periodontitiste, hastalarda sitokinlerin sistemik düzeylerindeki değişiklikler, periodontitisin, sistemik inflamatuvar hastalıkların etiyolojik mekanizmalarında rol oynayabileceğini ve inflamasyonun periodontitis patogenezini yönlendirebileceğini göstermektedir.

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (ω -3 PUFA) uzun süreli alımı daha iyi bir periodontal durumla ilişkilidir. Buna karşılık, ω -3 PUFA yetersiz alımı, periodontal hastalığın şiddetinin artmasıyla ilişkilidir. Bu noktadan bakıldığında antiinflamasyon, yıllardır periodontitis tedavisinin merkezi konsepti olmuştur. İnflamasyonun çözülmesini indükleyen ve lokal doku homeostazisini destekleyen, omega-3 veya omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) türetilen bir lipit aracı ön sınıfı olan özel proinflamatuvar çözümleyici mediatörlerin (SPM) keşfiyle, periodontitis tedavisinde yeni bir seçenek ortaya konmaktadır (7). Periodontal tedavide konak modülasyon tedavisine ilgi giderek artmaktadır. Bu nedenle, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) içeren ürünler üzerinde yapılan araştırmaların sonuçları giderek önem kazanmaktadır.

Omega-3 yağ asitleri, inflamasyonun çözümünde çok önemli bir rol oynayan resolvinler, protektinler ve maresinler gibi özel pro-çözünme araçlarının (SPM'ler) üretimine katkıda bulunur. Bu süreç özellikle çözülmemiş inflamasyonun doku hasarına yol açabileceği periodontal hastalıklardan etkilenen dokularda önemlidir. İnflamasyonun çözülmesi, lipoksin, resolvin, protektin ve maresinlerin dahil olduğu SPM'ler tarafından indüklenen proaktif bir süreçtir. Bu SPM'ler, membran fosfolipidlerinin enzimatik aktivasyonu ile üretilir ve bağışıklık tepkisini düzenlemek için çeşitli hücreler üzerindeki spesifik G proteinine bağlı reseptörlere bağlanırlar. İnflamasyonun iyileşme aşamasında, nötrofillerin infiltrasyonunda, proinflamatuvar sitokinlerin ve lipid mediatörlerin seviyelerinde azalma ve immün baskılanma olmadan eferositoz yoluyla lezyonu temizleyen M2 makrofajların toplanmasında artış gözlenmektedir (8). SPM'ler, mikroorganizmaların fagositozu ve öldürülmesini uyarmakta ayrıca ikili antiinflamatuvar ve pro-çözünürlük özellikler de göstermektedirler (9).

Akut inflamasyon uygun şekilde çözülmezse (örneğin, aşırı nötrofil infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimi gibi); fibrozis, apoptozun azalması, fagositozun bozulması ve hücresel yaşlanmaya yol açarak kronik inflamasyon ve doku hasarına neden olur (10). İnflamasyonun çözülmesi sadece inflamasyonu azaltmakla kalmaz, aynı zamanda doku iyileşmesini, yenilenmesini ve ağrının azalmasını da destekler. Yukarıda belirtilen özelliklerden

dolayı, periodontitis ve sistemik inflamatuvar hastalıkların SPM'ler ile tedavi edilmesi mümkündür (11).

Yeni çalışmalarda, doku rejenerasyonunda, SPM'lerin bazı yeni tanımlanmış konjugatlarının doku rejenerasyonunu destekleyebildiği belirtilmektedir (12,13). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, domuz periodontal ligaman kök hücrelerinin (pPDLSC'ler), sisteinil içeren SPM'leri (cys-SPM'ler), özellikle doku rejenerasyonunda (MCTR3) maresin 3 konjugatlarını sentezleyebildiğini ve pPDLSC'lerin MCTR3 ile ön tedavisinin, akut ve kronik inflamatuvar bir ortamda, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin üretimini azalttığı belirtilmektedir (13).

Bu derlemede, Omega 3 çoklu yağ asitlerinin periodontitis ile ilişkileri incelenmiş olup Omega 3 PUFA'ların kullanıldığı klinik ve deneysel çalışmaların bulguları değerlendirilmektedir.

1.1. Periodontitiste Pro-inflamatuvar Çözümleyici Mediyatörler

İnflamasyon, savunma mekanizması olmasının yanı sıra, aynı zamanda doku hasarı da yapmaktadır. Homeostazisin dönüşümü için, inflamasyonun çözünmesi gerekli, aktif bir prosestir. Bu durum spesifik SMP molekülleri olan lipoksinler, resolvin (Rv), protektin, maresinler (Ma) aracılığı ile olmaktadır. SPM'lerin, deneysel periodontitisi önlediği ve tedavi ettiği çalışmalarla gösterilmiş (14,15), RvE1'in topikal uygulamasının kemik kaybını önleyebildiği, rezorbe kemiği yeniden oluşturabildiği, diş etindeki gen ekspresyon modellerini değiştirebildiği, oral mikrobiyota ve bağışıklık hücrel bileşenlerinde değişikliklere neden olduğu belirtilmiştir (16).

Resolvin, lipoksin ve maresinlerin de dahil olduğu SPM'lerin periodontal inflamasyon ve doku iyileşmesi üzerindeki etkilerini anlamak için çalışmalar yapılmaktadır. İn vitro inflamatuvar ortamda, resolvin D1'in (RvD1); periodontal ligaman fibroblastlarının (PDLF) proliferasyonunu destekleyebildiği (17), maresin-1 (MaR1) ve resolvin E1'in de (RvE1); diş eti fibroblastlarında proinflamatuvar sitokin üretimlerini azaltabileceği gösterilmiştir (18,19).

SPM'lerin, periodontal patojenler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir in vitro çalışmada ise MaR1'in hücre içi antimikrobiyal reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı ve lokalize agresif periodontitis hastalarının makrofajlarında, *P. gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın, bozulmuş fagositozunu düzelttiği gösterilmiştir (20).

SPM'lerin iletilmesi için mikropartiküller olarak adlandırılan membran kaplı veziküller, deneysel periodontitis tedavisinde kullanılmış ve tek başına SPM ile karşılaştırıldığında, mikro partiküller halinde verilen SPM'nin, aracıyı seyreltmeden veya etkisizleştirmeden dokuları hedefleyerek tedavinin etkinliğini artırabildiği tespit edilmiştir (21).

Klinik bir başka deneyde ise SPM'nin bir türü olan metil ester-benzo-lipoksin A4 içeren bir gargara kullanılmış, gargaranın güvenli olduğu onaylanmış, lokal inflamasyonu azaltabildiği ve katılımcıların serumundaki pro-çözünürlük moleküllerinin oranını artırabildiği belirtilmiştir (19).

1.2. Lipid Profilleri ve İnflamatuar Hastalıklar

Linoleik ve α -linolenik asitler gibi doymamış yağ asitleri insan vücudu tarafından üretilmemektedir. Omega yağ asitleri, doymamış yağ asitleri içerisinde yer almaktadır. Omega yağ asitleri, omega-3 ve omega 6 olarak iki ana sınıftan oluşan çoklu doymamış yağ asitleridir (PUFA). Diyetteki omega-3 ve omega-6 PUFA'nın göreceli oranlarının, vücuttaki inflamasyonun başlatılmasında ve çözülmesinde, homeostazise katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Bu bileşikler özellikle güçlü anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkisi, aynı metabolik enzimler için omega-6 yağ asitleri ile rekabet ederek farklı eikosanoidlerin üretimine yol açan hücre zarlarına dahil olmalarını içerir. Omega-3'lerden türetilen eikosanoidler genellikle omega-6'lardan türetilenlere göre daha az inflamatuardır, dolayısıyla vücuttaki genel inflamatuar yanıtı azaltmaktadır (22, 23).

İnsanların, SPM öncüllerini baştan itibaren verimli bir şekilde üretememeleri nedeni ile SPM'ler diyetlerdeki omega-3 PUFA'ların alımı ile üretilirler. Bu öncüller; alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'dir. ALA, EPA ve DHA, vücuttaki hücrel membranlara fosfolipitler olarak dahil edilir. SPM'ler, inflamasyonu çözmek için bu lipitlerden enzimatik olarak salınır. Omega-3 yağ asitlerinin metabolize edilmesi sonucunda inflamasyon mediyatörlerinin oluşması bu yağ asitlerinin, tedavideki önemi daha da arttırmaktadır. Omega-3, anti-inflamatuar etkisi olan EPA, DHA, Rv ve protektin gibi moleküllerin oluşumunda rol oynarken, diğer yandan omega-6 yağ asitlerinin metaboliti olan eikosanoidlerden, prostaglandin, araşidonik asit ve lökotrienler gibi maddelerin üretimini azaltmakta ve böylece inflamasyon yanıtının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (22, 24).

Bu SPM'ler, tükürük, diş eti oluğu sıvısı (25), serum, lenfoid doku (26) gibi vücut sıvı ve doku örneklerinde tanımlanmış ve yapılan çalışmalarda, periodontitis dahil vücuttaki inflamasyonun çözümlenmesinde rol oynadıkları gösterilmiştir (25-27).

1.3. Diyetteki Lipidlerin Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Omega-3 PUFA'lara özel ilgi antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Omega-3 PUFA'ların elde edilebileceği doğal kaynaklar; yağlı balıklar, keten tohumu, kanola ve ceviz yağlarıdır. Uskumru veya somon gibi yüksek yağlı balıklar öğün başına yaklaşık 1,5 g-3,0 g; omega-3 PUFA sağlayabilirken, morina gibi az yağlı balıklar öğün başına yaklaşık 0,2 g-0,3 g omega-3 PUFA sağlayabilmektedir (28).

Diyet bileşikleri olarak, omega-3 PUFA'lar doğrudan ağız boşluğu ve sindirim sisteminin mikrobiyomuna maruz kalmaktadır. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışma, diyetteki PUFA kalitesi ve miktarına dayalı olarak bağırsak iltihabında ve bağırsak mikrobiyomunun bileşiminde önemli değişiklikler olduğunu açıklamaktadır (29, 30).

Omega-3 PUFA'ların oral mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma vardır (31-33). Evre III veya IV periodontitis hastalarında cerrahi olmayan tedavi sırasında yüksek dozda omega-3 PUFA alımının değerlendirildiği randomize bir klinik çalışmada *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans* dahil olmak üzere periodontal patojenlerin sayısında azalma, PUFA ile ilişkilendirilmiştir (33). Omega-3 PUFA'nın antimikrobiyal özelliği, oral mikrobiyotanın bileşimi üzerine potansiyel etkiler gösterir. Potansiyel olarak diyetteki lipitlerden etkilenen bağırsak ve ağız mikrobiyotasının birbirini etkileyebileceği bildirilmiştir (34, 35).

Çok sayıda çalışma, omega-3 PUFA tüketimi ile periodontitis de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonun azaltılması arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (36, 37). Periodontal hastalarda, omega-3 PUFA'lar mekanik periodontal debridmana ek olarak düşük dozlarda (36, 37), bazı çalışmalarda ise düşük doz asetilsalisilik asit ilavesiyle uygulanmıştır (38). Omega-3 PUFA'ların etki mekanizması ağırlıklı olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve eikosanoidlerin üretimini inhibisyonuna dayanır. Daha sonra, omega-3 PUFA'lar enzimatik olarak antiinflamatuvar lipit mediatörlerine, yani inflamasyon sırasında çevredeki doku hasarını azaltabilen resolvinlere ve protektinlere dönüştürülür (30). Ayrıca, omega-3 PUFA'ların tüketimi genel sağlık açısından ek faydalar sağlar. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) türevleri antiaritmik,

antitrombotik ve hipolipidemik etkilere sahip olup, bu sayede kardiyovasküler koruyucu etki sağlamakta ve kardiyovasküler hastalıklarda ölüm riskini azaltmaktadırlar (39).

Omega-3 PUFA'ların periodontal patojenlere karşı potansiyel antimikrobiyal etkisi sadece periodontitis tedavisi bağlamında önemli görünmemektedir. *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans*'in, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (40).

Ayrıca yapılan çalışmalarda (33, 41) omega-3 PUFA'ların, antienflamatuvar etkilerinden bağımsız olarak periodontal bakterilere karşı inflamasyonun çözülmesini teşvik ederken, bunun sonucunda 'inflamofilik (inflammophilic)' bakterilerin inhibisyonunu destekleyen bir aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Böylece patojen periodontal bakteri yoğunluğundaki azalma, periodontal tedaviyi desteklerken, diğer kronik hastalıklardan korunmayı da beraberinde getirmektedir (33, 41).

1.4. Omega -3 Pufa ile Periodontitis Çalışmaları Üzerine

Ağız hijyeni alışkanlıklarında bir değişiklik olmadan, yalnızca optimize edilmiş bir diyetle diş eti ve periodontal inflamasyonda bir azalmanın sağlanabileceği öne sürülmüştür (42). Omega-3 PUFA alımının, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltabileceği, lipogenezi teşvik edebileceği ve serum trigliserit düzeylerini azaltabileceği; bunların yanı sıra periodontitis dahil olmak üzere kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıkların gelişimi ile ilişkili olduğu birçok çalışma tarafından gündeme getirilmiştir (36-41, 43).

Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta ise ω -3 yağ asitlerinin biyomekanizmasının teorik olarak periodontitisin ilerlemesini durdurma potansiyeli üzerinedir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak ω -3 yağ asitlerinin kullanılması, yukarıda da belirtildiği gibi birçok çalışmada ele alınan yenilikçi bir tedavi yöntemidir. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun (EFP) evre I-III periodontitis tedavisine ilişkin klinik uygulama kılavuzunda (44) "subgingival enstrümantasyona yardımcı olarak omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) kullanılmaması" tavsiye edilmektedir.

Bunun tam tersi yapılan bir başka çalışmada ise ω -3 PUFA'nın, önceki çalışma raporlarındaki gibi inflamasyonun lipid aracılarının sentezini engelleyebildiğini, polimorfonükleer lökositlerin hücresel fonksiyonlarını değiştirebildiğini, lenfosit proliferasyonunu ve sitokin üretimini modüle edebildiğini göstermektedir. Bu nedenle, ω -3

PUFA, periodontitis de dahil olmak üzere inflamasyon-kemik kaybının önlenmesi için adjuvan tedavi olarak önerilmiştir (45). Bu bağlamda, bir klinik çalışmada, üç ay boyunca EPA ve DHA ile tedavi edilen ve kök yüzeyi düzleştirmesi yapılan hastalarda klinik ataşman düzeylerinin arttığı görülmüştür (46). Bu çalışma öncesinde yapılan sıçan modelli çalışmalarda, *P. gingivalis* enfeksiyonunu takiben alveolar kemik rezorpsiyonunu modüle etmede, inflamasyonu azaltmada ve apikal periodontitiste kemik rejenerasyonunu desteklemede ω -3 PUFA içeren diyet takviyesinin etkinliği gösterilmiştir (42,47).

Bir başka çalışma ise periodontal hastalık gelişme riski taşıyan hastalarda periodontitis veya alveolar kemik kaybı için profilaktik ve uzun süreli ω -3 PUFA takviyesinin önleyici bir strateji olarak kullanılabileceğini göstermektedir. ω -3 PUFA takviyesinin sistemik anti-inflamatuar etkilerine dayanarak, inflamatuvar kemik tahribatının ve periodontitiste MMP2- ve MMP9 aktivasyonu ile bağlantılı inflamasyondan kaynaklanan doku yıkımını iyileştirdiği öne sürülmektedir (48).

EPA ve DHA'nın inflamasyonu azaltabildiği gibi oksidatif stresi azaltmaktadır. ω -3 yağ asitlerinin menopoza sonrası kadınlar üzerindeki etkisinin gözlemlendiği bir çalışmada (49); periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olduğunu belirtilmiştir. Bu bulgu, menopoza sonrası kadınlar gibi oksidatif stres düzeyi daha yüksek olan hastalarda takviyeye daha sık ihtiyaç duyulabileceğini, ancak bunu desteklemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Gözden geçirilen çalışmalardan, periodontal hastalığı olan hastalarda ω -3 yağ asitlerinin ilave kullanımının inflamasyonun periodontal parametreleri üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Periodontitis tedavisi için gereken dozaj belirtilmemiştir. Yaklaşık 2000 mg/gün EPA ve/veya DHA dozajına sahip gözden geçirilen çalışmalar, diyet takviyesinin inflamatuvar süreçleri kontrol etmek için yeterli olduğunu ileri sürmektedir (33, 47, 49).

ω -3 yağ asitleri ile “konak modülatör tedavisi”, inflamasyonu azaltmayı amaçlamaktadır. Periodontitisin cerrahi olmayan tedavisinde, ω -3 yağ asitlerinin kullanımı ile klinik ataşman düzeylerinde artış ve periodontal cep derinliğinde azalma, yeni nesil adjuvan tedavilerin bir parçası olarak ω -3 yağ asitlerini gündemde tutmaktadır (33, 47, 49, 50). Bu da ω -3 yağ asitlerinin periodontitis tedavisine yönelik yeni nesil adjuvan tedavilerinin bir parçası olduğu anlamına gelebilir ve Smiley ve ark.'nın yaptıkları cerrahi olmayan kronik periodontitis tedavisinde "orta derecede etki" diye tanımladıkları terminolojiyi desteklemektedir (51).

2. TARTIŞMA

Periodontal sağlık, konakçı ve oral mikrobiyom arasındaki homeostaz ile güvence altına alınırken, anormal konakçı immün yanıt veya diğer kalıtsal ve/veya edinilmiş faktörlerden kaynaklanan homeostatik dengedeki bozuklukların periodontitis oluşumundaki etkisi açıktır. Subgingival biofilm disbiyozisi ve gram-negatif anaerobik bakteri türlerinin artması, immün yanıtın güçlü aktivasyonuna ve bunun sonucunda periodontal doku yıkımına ve hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Periodontitis tedavisinin disiplinler arası bir çaba içermesi gerekirken, yalnızca plak azaltılmasına odaklanan terapötik yaklaşımlar, kronik inflamasyonun devam etmesi nedeniyle yetersiz kalabilir. Bu nedenle periodontitis tedavisi giderek artan oranda immün yanıtın modülasyonuna odaklanmalıdır.

Omega-3 PUFA'ların etki mekanizması ağırlıklı olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve eikosanoidlerin üretimini inhibisyonuna dayanır. Daha sonra, omega-3 PUFA'lar enzimatik olarak antienflamatuvar lipit mediatörlerine, yani inflamasyon sırasında çevredeki doku hasarını azaltabilen resolvinlere ve koruyuculara dönüştürülür.

Yüksek dozda diyet PUFA'larının, yüksek SPM üretimini garanti etmediğini unutmamak gerektiği çalışmalarla belirtilmektedir. PUFA'lardan SPM'ler üretmek için lipoksijenaz gereklidir. Ayrıca, inflamasyonun çözülmesini indükleyen SPM'leri bağlamak için hücreler üzerinde SPM'ye karşılık gelen reseptörlerin mevcut olması gerekmektedir. Bu da diyetin, periodontal sağlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu konusu dikkati çekmektedir. Bu noktada, diyet lipitlerinin ağız mikrobiyotası üzerindeki etkisini, ağız ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimleri araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bulgular, diyetin, oral etkisinin; bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisine benzer şekilde, SPM'lerin inflamasyonu çözümlenmesinin, oral mikrobiyotanın taksonomik bileşimindeki değişimlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, uzun vadede hasta anamnezilerine beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi ve kliniğe entegre edilebilmesi sorular eklenmesi gerekebilir. Klinisyenlerin, antienflamatuvar özelliklere sahip besinleri yetersiz alan hastaları belirlemeleri, onlara diyetlerini değiştirmelerinin, periodontal tedavinin sonuçlarını da iyileştirebileceği ve risklerini azaltabileceği belirtmeleri, ayrıca bu tarz gıda bileşikleri ve takviyeleri ile diyetlerini zenginleştirmelerini önermeyi düşünmeleri çok önemlidir.

Omega-3 PUFA'nın alveol-kemik rezorpsiyonunun azaltılmasında etkisine ilişkin farklı sonuçlar sunulmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğunluğu, farklı dozlarda ve farklı

dönemlerde ω -3 PUFA ile tedavi edilen periodontitisli hayvan modellerinde önemli bir anti-inflamatuar etki göstermiştir. Hayvan modellerinde, yağ asidi eksikliği ciddi osteoporoza neden olurken, yüksek yağ asidi alımı daha düşük kemik rezorpsiyonuyla ilişkilidir ve bu da ω -3 yağ asitleri bakımından yüksek diyetlerin tipik olarak kemik sağlığını desteklediğinin anlaşıldığı varsayımını desteklemektedir. Bununla birlikte ω -3 PUFA'nın kemik metabolizması üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Omega-3 PUFA'nın osteoklastların farklılaşmasını, aktivasyonunu ve fonksiyonunu inhibe edebileceği, proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenen RANKL düzeylerini azaltarak inflammatuar sitokinlerin baskılanmasına ve NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle klinik çalışmaları destekleyecek daha fazla hayvan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Değerlendirilen çalışmalarda, periodontal hastalık gelişme riski taşıyan hastalarda, periodontitis veya alveolar kemik kaybı için profilaktik ve uzun süreli ω -3 PUFA takviyesinin önleyici bir strateji olarak kullanılabilirliğini görülmektedir. Bununla beraber bir önemli nokta ise periodontitiste EPA ve DHA alımının, geleneksel tedaviye zayıf yanıt veren hastalarda konak modüle edici ajanlar olarak büyük önem taşıyabileceğidir.

Omega-3 PUFA'ların anti-inflamatuar aktivitesi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bunların oral bakterilerin büyümesi ve hayatta kalması üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Aspirinle veya aspirinsiz omega-3 PUFA'ların periodontitisli hastalarda pozitif terapötik etkisine rağmen, periodontitisin klasik tedavisi sırasında, konak yanıtını destekleyen omega-3 kullanımını içeren daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Potansiyel olarak, SPM'ler ve subgingival bakteri türleri arasındaki ilişki, diagnostik biyobelirteçlerin tanımlanması ve periodontitis için terapötiklerin geliştirilmesinde yeni olasılıklar ortaya çıkaracak etkileşimlere sahip olabilir. Bu nedenle daha fazla spesifik mikroorganizma çalışmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Omega-3 PUFA'ların anti-inflamatuar aktivitesi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bunların oral bakterilerin büyümesi ve hayatta kalması üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Son zamanlarda, omega-3 PUFA'ların ve bunların ester türevlerinin, *Candida albicans*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* gibi çeşitli oral patojenlere karşı güçlü in vitro antimikrobiyal aktivite sergilediği gösterilmiştir. Dikkat çekici nokta ise *P. gingivalis*, *T. denticola* ve *A. actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* gibi periodontitiste gözlemlenen bakterilerin, başta kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer, Romatoid artrit gibi çeşitli sistemik inflammatuar hastalıklarla bağlantılı olduğudur. Bu da

periodontal sağlığın önemini çok daha farklı bir noktaya taşımakta ve daha fazla klinik çalışmanın yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca oral hijyenin önemini de bir kez daha gözler önüne sermektedir.

4. SONUÇ

Omega-3 yağ asitlerinin metabolize edilmesi sonucunda inflamasyon mediyatörlerinin oluşması bu yağ asitlerinin tedavideki önemi daha da arttırmakta ve bu konuda da daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir. ω -3 PUFA alımı, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını azaltabilir, lipogenezi teşvik edebilir ve serum trigliserit düzeylerini azaltabilir; bunların tümü periodontitis dahil olmak üzere kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıkların gelişimi ile de ilişkilidir.

Kısaca çalışmaların çoğunda, ω -3 yağ asitleri takviyesinin, periodontal tedavide etkili bir destekleyici olabileceği vurgulanmaktadır. İlave klinik çalışmalar literatüre daha da yeni bilgiler getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., & Reynolds, E. C. (2020). The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. *Frontiers in Immunology*, *11*, 511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511>
2. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, *25*(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
3. Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
4. Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, *83*(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>
5. de Souza, A. B., Okawa, R. T., Silva, C. O., & Araújo, M. G. (2017). Short-term changes on C-reactive protein (CRP) levels after non-surgical periodontal treatment in systemically healthy individuals. *Clinical Oral Investigations*, *21*(1), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1817-0>

6. Shimada, Y., Komatsu, Y., Ikezawa-Suzuki, I., Tai, H., Sugita, N., & Yoshie, H. (2010). The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Journal of Periodontology*, *81*(8), 1118–1123. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090741>
7. Fullerton, J. N., & Gilroy, D. W. (2016). Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(8), 551–567. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>
8. Van Dyke T. E. (2017). Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Molecular Aspects of Medicine*, *58*, 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.04.006>
9. Chiang, N., Fredman, G., Bäckhed, F., Oh, S. F., Vickery, T., Schmidt, B. A., & Serhan, C. N. (2012). Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature*, *484*(7395), 524–528. <https://doi.org/10.1038/nature11042>
10. Serhan, C.N., Sulciner, M.L. (2023). Resolution medicine in cancer, infection, pain and inflammation: are we on track to address the next Pandemic?. *Cancer Metastasis Rev* *42*, 13-17. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10091-5>
11. Osorio Parra, M. M., Elangovan, S., & Lee, C. T. (2019). Specialized pro-resolving lipid mediators in experimental periodontitis: A systematic review. *Oral Diseases*, *25*(5), 1265–1276. <https://doi.org/10.1111/odi.12979>
12. Rakian, A., Rakian, R., Shay, A. E., Serhan, C. N., & Van Dyke, T. E. (2022). Periodontal Stem Cells Synthesize Maresin Conjugate in Tissue Regeneration 3. *Journal of Dental Research*, *101*(10), 1205–1213. <https://doi.org/10.1177/00220345221090879>
13. Serhan, C. N., & Chiang, N. (2023). Resolvins and cysteinyl-containing pro-resolving mediators activate resolution of infectious inflammation and tissue regeneration. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, *166*, 106718. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2023.106718>
14. Serhan, C. N., Chiang, N., & Dalli, J. (2015). The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Seminars in Immunology*, *27*(3), 200–215. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.03.004>
15. Lee, C. T., Teles, R., Kantarci, A., Chen, T., McCafferty, J., Starr, J. R., Brito, L. C., Paster, B. J., & Van Dyke, T. E. (2016). Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *197*(7), 2796–2806. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600859>

16. Alvarez, C., Abdalla, H., Sulliman, S., Rojas, P., Wu, Y. C., Almarhoumi, R., Huang, R. Y., Galindo, M., Vernal, R., & Kantarci, A. (2021). RvE1 Impacts the Gingival Inflammatory Infiltrate by Inhibiting the T Cell Response in Experimental Periodontitis. *Frontiers in Immunology*, *12*, 664756. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664756>
17. Zarrouh AE, Hasturk H, Stephens DN, Dyke TEV, Kantarci A. (2023). Resolvin D1 modulates periodontal ligament fibroblast function. *Journal of Periodontology*, *94*(5), 683–93. doi: 10.1002/JPER.22-0462
18. Albuquerque-Souza, E., Schulte, F., Chen, T., Hardt, M., Hasturk, H., Van Dyke, T. E., Holzhausen, M., & Kantarci, A. (2020). Maresin-1 and Resolvin E1 Promote Regenerative Properties of Periodontal Ligament Stem Cells Under Inflammatory Conditions. *Frontiers in Immunology*, *11*, 585530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585530>
19. Hasturk, H., Schulte, F., Martins, M., Sherzai, H., Floros, C., Cugini, M., Chiu, C. J., Hardt, M., & Van Dyke, T. (2021). Safety and Preliminary Efficacy of a Novel Host-Modulatory Therapy for Reducing Gingival Inflammation. *Frontiers in Immunology*, *12*, 704163. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704163>
20. Wang, C. W., Colas, R. A., Dalli, J., Arnardottir, H. H., Nguyen, D., Hasturk, H., Chiang, N., Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2015). Maresin 1 Biosynthesis and Proresolving Anti-infective Functions with Human-Localized Aggressive Periodontitis Leukocytes. *Infection and Immunity*, *84*(3), 658–665. <https://doi.org/10.1128/IAI.01131-15>
21. Van Dyke, T. E., Hasturk, H., Kantarci, A., Freire, M. O., Nguyen, D., Dalli, J., & Serhan, C. N. (2015). Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis. *Journal of Dental Research*, *94*(1), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034514557331>
22. Basil, M. C., & Levy, B. D. (2016). Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *16*(1), 51–67. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.4>
23. Wang, R. X., Colgan, S., P. (2017). Special pro-resolving mediator (SPM) actions in regulating gastro-intestinal inflammation and gut mucosal immune responses. *Mol Aspects Medicine* *58*, 93–101. doi: 10.1016/j.mam.2017.02.002
24. Spite, M., Clària, J., & Serhan, C. N. (2014). Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metabolism*, *19*(1), 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.006>

25. Elabdeen, H. R., Mustafa, M., Szklenar, M., Rühl, R., Ali, R., & Bolstad, A. I. (2013). Ratio of pro-resolving and pro-inflammatory lipid mediator precursors as potential markers for aggressive periodontitis. *PLoS one*, 8(8), e70838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070838>
26. Tobón-Arroyave, S. I., Isaza-Guzmán, D. M., Gómez-Ortega, J., & Flórez-Alzate, A. A. (2019). Salivary levels of specialized pro-resolving lipid mediators as indicators of periodontal health/disease status. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(10), 978–990. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13173>
26. Colas, R. A., Shinohara, M., Dalli, J., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2014). Identification and signature profiles for pro-resolving and inflammatory lipid mediators in human tissue. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 307(1), C39–C54. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00024.2014>
27. Ferguson, B., Bokka, N. R., Maddipati, K. R., Ayilavarapu, S., Weltman, R., Zhu, L., Chen, W., Zheng, W. J., Angelov, N., Van Dyke, T. E., & Lee, C. T. (2020). Distinct Profiles of Specialized Pro-resolving Lipid Mediators and Corresponding Receptor Gene Expression in Periodontal Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 11, 1307. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01307>
28. Calder P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
29. Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2645. <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
30. Brown, E. M., Clardy, J., & Xavier, R. J. (2023). Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host & Microbe*, 31(2), 173–186. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.01.009>
31. Huang, C. B., & Ebersole, J. L. (2010). A novel bioactivity of omega-3 polyunsaturated fatty acids and their ester derivatives. *Molecular Oral Microbiology*, 25(1), 75–80. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1014.2009.00553.x>
32. Sun, M., Zhou, Z., Dong, J., Zhang, J., Xia, Y., & Shu, R. (2016). Antibacterial and antibiofilm activities of docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) against

periodontopathic bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 99, 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.025>

33. Stańdo-Retecka, M., Piatek, P., Namiecinska, M., Bonikowski, R., Lewkowicz, P., & Lewkowicz, N. (2023). Clinical and microbiological outcomes of subgingival instrumentation supplemented with high-dose omega-3 polyunsaturated fatty acids in periodontal treatment - a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 23(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03018-7>

34. Park, S. Y., Hwang, B. O., Lim, M., Ok, S. H., Lee, S. K., Chun, K. S., Park, K. K., Hu, Y., Chung, W. Y., & Song, N. Y. (2021). Oral-Gut Microbiome Axis in Gastrointestinal Disease and Cancer. *Cancers*, 13(9), 2124. <https://doi.org/10.3390/cancers13092124>

35. Olsen, I., & Yamazaki, K. (2019). Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), 1586422. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586422>

36. Yates, C. M., Calder, P. C., & Ed Rainger, G. (2014). Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 141(3), 272–282. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.010>

37. Schunck, W. H., Konkel, A., Fischer, R., & Weylandt, K. H. (2018). Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 183, 177–204. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.016>

38. Keskiner, I., Saygun, I., Bal, V., Serdar, M., & Kantarci, A. (2017). Dietary supplementation with low-dose omega-3 fatty acids reduces salivary tumor necrosis factor- α levels in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 695–703. <https://doi.org/10.1111/jre.12434>

39. Colussi, G., Catena, C., Novello, M., Bertin, N., & Sechi, L. A. (2017). Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 27(3), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.07.011>

40. Hussain, S. B., Leira, Y., Zehra, S. A., Botelho, J., Machado, V., Ciurtin, C., D'Aiuto, F., & Orlandi, M. (2022). Periodontitis and Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review

- and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 57(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jre.12936>
41. Barnawi, B. M., Alrashidi, N. S., Albalawi, A. M., Alakeel, N. S., Hamed, J. T., Barashid, A. A., Alduraibi, M. S., Alhussain, G. S., Alghadeer, J. Y., Alarifi, N. A., & Altalhi, A. M. (2023). Nutritional Modulation of Periodontal Diseases: A Narrative Review of Recent Evidence. *Cureus*, 15(12), e50200. <https://doi.org/10.7759/cureus.50200>
42. Woelber, J. P., Gärtner, M., Breuninger, L., Anderson, A., König, D., Hellwig, E., Al-Ahmad, A., Vach, K., Dötsch, A., Ratka-Krüger, P., & Tennert, C. (2019). The influence of an anti-inflammatory diet on gingivitis. A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(4), 481–490. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13094>
43. Chatterjee, D., Chatterjee, A., Kalra, D., Kapoor, A., Vijay, S., & Jain, S. (2022). Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.10.005>
44. Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47 Suppl 22, 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>.
45. Azuma, M. M., Cardoso, C. B. M., da Silva, C. C., de Oliveira, P. H. C., Jacinto, R. C., Andrada, A. C., & Cintra, L. T. A. (2022). The use of omega-3 fatty acids in the treatment of oral diseases. *Oral Diseases*, 28(2), 264–274. <https://doi.org/10.1111/odi.13667>
46. Stańdo, M., Piatek, P., Namiecinska, M., Lewkowicz, P., & Lewkowicz, N. (2020). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids EPA and DHA as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 12(9), 2614. <https://doi.org/10.3390/nu12092614>
47. Azuma, M. M., Gomes-Filho, J. E., Cardoso, C. B. M., Pipa, C. B., Narciso, L. G., Bomfim, S. R. M., Jacinto, R. C., & Cintra, L. T. A. (2018). Omega 3 Fatty Acids Reduce the Triglyceride Levels in Rats with Apical Periodontitis. *Brazilian Dental Journal*, 29(2), 173–178. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201801702>
48. González-Alva, P., Solís-Suárez, D. L., Cifuentes-Mendiola, S. E., & García-Hernández, A. L. (2024). A diet rich in omega-3 fatty acid improves periodontitis and tissue destruction by

MMP2- and MMP9-linked inflammation in a murine model. *Odontology*, 112(1), 185–199.
<https://doi.org/10.1007/s10266-023-00831-y>

49. Elgendy, E. A., & Kazem, H. H. (2018). Effect of Omega-3 Fatty Acids on Chronic Periodontitis Patients in Postmenopausal Women: A Randomised Controlled Clinical Study. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 16(4), 327–332. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a40957>

50. Van Ravensteijn, M. M., Timmerman, M. F., Brouwer, E. A. G., & Slot, D. E. (2022). The effect of omega-3 fatty acids on active periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(10), 1024–1037.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13680> VAN RAVENSTEIJNET AL.1037

51. Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., Cobb, C. M., Rossmann, J., Harrel, S. K., Forrest, J. L., Hujoel, P. P., Noraian, K. W., Greenwell, H., Frantsve-Hawley, J., Estrich, C., & Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *Journal of the American Dental Association* (1939), 146(7), 508–24.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.028>