



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**EVRE 1 VE EVRE 2 PERİODONTİTİSLİ TAKİP
HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA KAN,
TÜKÜRÜK VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDA ASPROSİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

TUNAHAN MUSTAFA CEYLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. ABDULSAMET TANIK

ADYAMAN, 2023



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**EVRE 1 VE EVRE 2 PERİODONTİTİSLİ TAKİP
HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA KAN,
TÜKÜRÜK VE DİŞ ETİ OLUĞU SIVISINDA ASPROSİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

TUNAHAN MUSTAFA CEYLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. ABDULSAMET TANIK

Adıyaman, 2023

*Bu tez Adıyaman Üniversitesi bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
DHFDUP/2022-0003 nolu proje ile desteklenmiştir.*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Arař. Gör. Tunahan Mustafa CEYLAN'ın “Evre 1 ve Evre 2 Periodontitisli Takip Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında Kan, Tükürük ve Diş Eti Oluğu Sıvısında Asprosin Düzeyinin İncelenmesi” başlıklı tezi .../.../20.. tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliğı/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

:

.....

.....

Üye

:

.....

.....

Üye

:

.....

.....

Üye

:

.....

.....

Üye

:

.....

.....

Bu tez Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/..../.... Tarih ve Sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

.....

(Unvanı, Adı ve SOYADI)

Diş Hekimliğı Fakóltesi Dekanı V.

Evre 1 ve Evre 2 Periodontitisli Takip Hastalarında Kan, Tükürük ve Diş Eti Oluğu Sıvısında Asprosin Düzeyinin İncelenmesi

ÖZET

Amaç: Asprosinin diyabet hastalığıyla ilişkisi, aynı zamanda diyabetle periodontitis arasındaki ilişkinin biçimi çalışmamızı asprosinle periodontitis arasındaki ilişkiyi incelemeye yönlendirmiştir. Diş hekimliği alanında asprosinle ilgili sınırlı sayıda çalışmamızı bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular ışığında asprosin ile periodontitis arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran 23-58 yaş aralığında 30 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin demografik bilgilere ek olarak periodontal tedavi öncesinde sondalanabilen cep derinliği (SCD), sondalamada kanama indeksi (SKİ) ve plak indeksi (Pİ) ölçülmüştür. Ayrıca asprosin ve piridinolin seviyeleri belirlemek için periodontal tedaviye başlamadan önce hastalardan kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri alınmıştır. Tedavisi tamamlanıp idame fazına geçen hasta üç ay sonra tekrar periodontal parametreler (SCD, SKİ ve Pİ) ve biyokimyasal ürünler (kan, tükürük ve DOS) ölçümü yapılmıştır. Ayrıca ölçümlerle elde edilen veriler istatistiksel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların tedavi sonrasında kan, tükürük ve DOS'ta asprosin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede bir artış göstermiştir ($p=0,001$). Bununla birlikte tedavi sonrasında kandaki piridinolin düzeyi de tedavi öncesiyle kıyaslandığında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,001$). Buna karşın tedavi sonrasında tükürük ve DOS'ta piridinolin düzeyinde ise bir azalma görülmüştür. DOS'taki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmanın bulgularına göre periodontal tedavi sonrasında kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısındaki asprosin düzeylerinde anlamlı derecede bir artış olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Periodontitis; Asprosin; Piridinolin; Periodontal tedavi

Investigation of Asprosin Levels in Blood, Saliva and Gingival Crevice Fluid in Follow-Up Patients with Stage 1 and Stage 2 Periodontitis

ABSTRACT

Aim: The relationship between asprosin and diabetes, as well as the form of the relationship between diabetes and periodontitis, led our study to examine the relationship between asprosin and periodontitis. We have limited studies on asprosin in the field of dentistry. The limit of determining the relationship between the criterion asprosin and periodontitis obtained from this use result.

Material and Method: Our study was carried out on 30 patients aged between 23-58 years in the Periodontology Clinic of Adiyaman University Faculty of Dentistry. In addition to the demographic information of the individuals participating in the study, permanent pocket depth (SCD), bleeding index on probing (BI) and plaque index (PI) were measured before periodontal treatment. In addition, expanding blood, ring and gingival groove fluid (GCF) samples were taken before the onset of periodontal load to determine asprosin and pyridinoline levels. After completing the treatment, the patient switched to the maintenance phase. Three months later, periodontal death (SCD, BI, and PI) and biochemical products (blood, saliva and DOS) were measured again. Also measurements on directions obtained by measurements.

Results: Asprosin values of the patients participating in the study showed a significant increase after treatment compared to before treatment ($p < 0.05$). When the pyridinoline values before the treatment were compared with the values after the treatment, a significant increase was observed in the blood ($p < 0.05$). A decrease was observed in saliva and DOS. While the decrease in saliva was statistically insignificant ($p > 0.05$), the decrease in DOS was significant ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the findings of our study, it was observed that there was a significant increase in asprosin levels in blood, saliva and gingival groove fluid after periodontal treatment.

Keywords: Periodontitis; Asprosin; Pyridinoline; Periodontal treatment

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim süresince hem teorik hem de pratik bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan kıymetli tez danışman hocam Doç. Dr. Abulsamet TANIK'A

Çalışma sürem boyunca mesleki tecrübelerini bana fazlasıyla aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK ve Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR'a

Tez çalışmamda örneklerin incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI'ye

Hayatımın her anında desteklerini benden esirgemeyen biricik eşim Gizem KAVAK CEYLAN'a

Klinikte birlikte çalışırken güzel günler geçirdiğimiz araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Bütün samimiyetimle teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....
(İmza)

.....
(Arş. Gör. Tunahan Mustafa CEYLAN)

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Adıyaman University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

.....

(Signature)

.....

(R. A. Tunahan Mustafa CEYLAN)

İÇİNDEKİLER

<i>JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI</i>	iii
<i>ÖZET</i>	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
<i>TEŞEKKÜR</i>	vi
<i>ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ</i>	vii
<i>STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES</i>	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİGİLER	3
2.1. Periodonsiyum	3
2.2. Periodontal Hastalıklar	3
2.2.1. Periodontal hastalık tanımı	3
2.3. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	4
2.3.1. 2017 Periodontal hastalık sınıflaması.....	5
2.3.2. Periodontal sağlık	7
2.3.3. Dental plak kaynaklı gingivitis.....	8
2.3.4. Periodontitis.....	8
2.3.5. 2017 Sınıflamasının 1999 Sınıflandırmasından Farkları:.....	14
2.4. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar	15
2.4.1. Kardiyovasküler hastalıklar.....	17
2.4.2. Solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni	18
2.4.3. İnsan immün yetmezlik virüsü (Aids)	19
2.4.4. Diyabetes mellitus	19
2.5. Asprosin	20
2.6. Piridinolin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi	23

3.2. Periodontal İnceleme	24
3.2.1. Plak indeksi (Pİ)	24
3.2.2. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)	25
3.2.3. Sondalanabilen cep derinliği (SCD).....	25
3.3. Biyokimyasal Markerların İncelenmesi.....	25
3.3.1. Dişeti oluğu sıvısı	25
3.3.2. Tükürük örneklerinin toplanması	26
3.3.3. Serum örneklerinin toplanması.....	26
3.4. Biyokimyasal Analiz	27
3.4.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması.....	27
3.4.2. Serum ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması	27
3.4.3. Serum, tükürük ve DOS örneklerinde asprosin ve piridinolin analizi.....	27
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	28
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKÇA	39
EKLER.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Sistemik hastalıklar ve oral patojenler	17
Şekil 2.2. Asprosin hormonunun çalışma mekanizması	21
Şekil 2.3. Piridinolin molekülü	23



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2. 1. Kronolojik sıraya göre periodontal hastalık sınıflandırması	5
Tablo 2.2. 2017 Sınıflamasında periodontal sağlık, gingival hastalık ve diğer durumlar	5
Tablo 2.3. Periodontal sağlık ve diş eti hastalıkları.....	6
Tablo 2.4. Periodontal durum ve hastalıkların 2017 sınıflaması.....	12
Tablo 2. 5. Periodontal durumların sınıflandırılması	13
Tablo 2.6. Kemiğin içeriği	22
Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri.....	29
Tablo 4. 2. Sondlanan cep derinliği, kanama indeksi ve plak indeksi ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri	30
Tablo 4. 3. Kan, tükürük ve DOS'taki asprosin miktarlarının tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri.....	30
Tablo 4. 4. Kan, tükürük ve DOS'taki piridinolin seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DM	: Diyabetes Mellitus
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
OR4M1	: Olfaktör Reseptör Ailesi Dördüncü Subailesinin Birinci Üyesi
OLFR734	: Olfaktör Reseptör 734
PDL	: Periodontal Ligament
mm	: Milimetre
HbA1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin
KAK	: Klinik Ataçman Kaybı
CRP	: C Reaktif Protein
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
ApoE	: Apolipoprotein E
LPS	: Lipopolisakkarit
AgRP	: Augti İlişkili Peptit
DOS	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
PI	: Plak İndeksi
SKİ	: Sondalamada Kanama İndeksi
SCD	: Sondalanan Cep Derinliği
Gİ	: Gingival İndeks
°C	: Santigrat Derece
ml	: Mililitre
RPM	: Devir/ Dakika
µl	: Mikrolitre
PBS-T	: Tween 20 ve Fosfat Buffer Salin
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
IL-1 β	: İnterlökin 1- Beta
IL-6	: İnterlökin 6

IL-10	: İnterlökin 10
IL-12	: İnterlökin 12
IFN- γ	: İnterferon Gama
IP-10	: İndüklenmiş Protein 10
IL-1 RA	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-4	: İnterlökin 4
IL-10	: İnterlökin 10
%	: Yüzde
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
=	: Eşit
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

1. GİRİŞ

Periodontal hastalık; diş eti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sementten oluşan periodonsiyumu etkileyen bir veya daha çok dişte görülebilen disbiyotik biyofilmle ilgili kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal hastalığın en çok görülen iki formu bulunmaktadır. Bunlardan biri gingivitis olup periodontal hastalıkların en hafifidir ve popülasyonun %90'ında görülebilir[1]. Diğer bir formu olan periodontitis, gingivitisten sonra en yaygın görülen periodontal hastalıktır. Periodontitisin yaklaşık olarak 740 milyon bireyi etkilediği düşünülmektedir[2]. Gingivitisli bireylere gerekli konvansiyonel periodontal tedavi uygulanmadığı zaman enfeksiyöz durum ilerlemektedir. İlerleyen bu enfeksiyöz durum periodontal ataşman aparatında yıkımı etkileyen periodontitisin gelişmesine neden olmaktadır. Bazı çalışmaların bulgularına göre periodontitis; kalp hastalıkları, diyabet ve kronik solunum yolu rahatsızlığı gibi yüksek ölüm nedeni olan bulaşıcı olmayan hastalıklarda risk faktörü olarak bulunmuştur[3].

Periodontal hastalığın etyolojisinde dişin üzerindeki mikrobiyal dental plak dışında çeşitli risk faktörleri de oldukça etkilidir. Risk faktörlerindeki artış, periodontitis gelişme riskini de doğrudan etkileyecektir. Periodontal hastalığı etkileyen risk faktörleri arasında sistemik faktörler de bulunmaktadır. Periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etki gösterebilen sistemik hastalıkların ikisi de obezite ve diyabettir. Obezite ve diyabetin dışında kötü beslenme ve fiziksel hareketsizlik de periodontitis riskini artırmaktadır[4, 5]. Risk faktörlerindeki artış periodontitis gelişme riskini de doğrudan etkileyecektir. Son zamanlarda obezite ve diyabet prevalansının artması da periodontitis riskini artırmaktadır[3]. Son yapılan sınıflamada da obezitenin önemi kabul edilmiştir. Bu durumda obezite; inflamasyonu etkileyen periodontal ataşman aparatını yıkan metabolik durumlardan kabul edilmektedir[6, 7].

Diyabetes mellitus (DM) kan şekerinde düzensizlikle karakterize bir hastalıktır ve periodontitis için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda bu iki hastalığın ortak bir enflamatuvar etyopatogeneze sahip olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar DM ile periodontitis arasında yüksek derecede bir ilişki bulmuş olup periodontitis diyabetin 6. bulgusu olarak kabul etmiştir [6, 7]. Ayrıca diyabetin periodontitis üzerindeki etkisi olduğu gibi, periodontitisin de glisemik kontrol

üzerinde etkisi olduğu ortaya konmuştur. Periodontal tedavi gören diyabetli hastalarda glisemik kontrolün iyileştiği ortaya konmuştur[8].

En son yapılan periodontal hastalık sınıflamasında da obezitenin önemi kabul edilmiştir. Bu durumda obezite; inflamasyonu etkileyen periodontal ataşman aparatını yıkan metabolik durumlardan kabul edilmektedir[6, 7]. Yakın zamanda beslenme, diyabet ve obeziteyle ilgili bazı hormonlar keşfedilmiştir. Bu hormonlardan biri de asprosin.

Asprosin, karaciğerde glikoz üretimini destekleyen, açlıkla indüklenen ve 140 aminoasitten oluşan polipeptit yapılı bir hormondur. Asprosinin keşfi çok eskiye dayanmaz[9]. Asprosin ilk defa 2016 yılında Romere ve arkadaşları tarafından progeria sendromlu yenidoğanlarda yapılan çalışma esnasında keşfedilmiştir [9]. Bu hastalık kalıtsal bir lipodistrofidir. Asprosin açlık esnasında salgılanan bir hormondur. Hedef organı ise açlık esnasında dolaşıma salınan glikojenin depo kaynağı olan karaciğer hepatosit hücreleridir. Asprosin, siklik adenozin monofosfat (cAMP) yoluyla karaciğerde glikoz sentezi ve salınımını artırır. Bu sayede açlık hissi oluşur. Asprosinin insanlarda OR4M1/OLFR734 reseptörü aracılığıyla glukoneogenezi desteklediği ortaya konmuştur. Bu sayede glukoz homeostazı korunmuş olur. Hastada asprosin reseptörlerinde azalma olursa glukoneogenez zayıflar ve hastada insülin duyarlılığı artar[9, 10]. Metabolik bir rahatsızlık olarak kabul edilen insülin direnci; yemek sonrası kandaki glukoz miktarının artması, pankreastan da insülin salınımının artmasıyla başlayan süreçtir. Bu süreçte hücreler üretilen insüline gerekli yanıtı veremez. Bu durumun farklı sebepleri olabilir. Büyüme hormonu, glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler insüline zıt etki gösterirler. Bu nedenle yükselen insülin miktarına oranla etkinliği düşük kalır[11]. Bir diğer sebep de insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki mekanizmalarda bozukluk görülmesidir[12]. Bu bozukluklar sonucunda glukoz hücreler tarafından etkin bir şekilde kullanılmaz. Bunun sonucunda kandaki glukoz kullanılamaz ve hiperinsülinemi, dislipidemi, ve tip 2 diyabetes mellitus (tip 2 DM) klinik bulguları başlar[12]. Asprosin seviyesi insülin direnci olan bireylerde normalin dışında yüksek bulunmuştur[9, 10]. Bu bulguya göre asprosin seviyesiyle insülin seviyesi arasında orantılı bir ilişki vardır [9, 12].

Bunların dışında asprosinin merkezi sinir sisteminde cAMP yoluyla iştah açıcı etkisi vardır. Bunun sonucunda iştah artışı, yağlanma ve en sonunda da obezite tablosu kaçınılmaz olur[10].

Asprosinin Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yüksek olması ve diyabetin periodontal durumu olumsuz etkilemesi periodontal hastalıkla asprosin miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürür. Ayrıca periodontitisin; diyabet kaynaklı morbidite ve mortalite riskini ve insülin direncini artırdığı ortaya konmuştur[13].

Asprosin hormonu ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan literatür araştırmasında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmadaki amacımız; bu konudaki çalışma eksikliğini gidermek, literatüre yeni bir yayın kazandırmak ve daha sonra yapılacak olan çalışmalara rehber olmasıdır.

2. GENEL BİGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum; periodontal ligament (PDL), sement, alveoler kemik ve dişeti dokusu olmak üzere dört farklı komponentten oluşan bir dokular ünitesi yapısındadır [14].

Embriyolojik olarak alveoler kemik, periodontal ligament ve sement gelişimi dişin kök formasyonunun tamamlanması ve dişin erüpsiyonuyla yakın ilişki içerisinde[15]. Periodonsiyumun diş destek sağlama ve dişin kemikle bağlantısının sağlanması gibi birçok farklı fonksiyonları bulunmaktadır[16]. Periodonsiyumun bir bileşeni olan periodontal ligament hücreleri proprioepsiyon duyusunu alır. Bu sayede konuşurken ve çiğnerken dişlere normalden fazla okluzal kuvvet gelmesi önlenir[17]. Sement, diş kökünün dentin yüzeyini saran mineralize bir dokudur. Periodontal ligamentin tutunması için yüzey alanı oluşturur.

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalıklar esas olarak dişleri çevreleyen ve destekleyen diş etiyle alveoler kemiğin inflamasyonunun bir sonucudur. Gingivitis periodontal hastalıkların başlangıç halidir; diş etlerinde ödem ve kızarıklık görülür. Periodontitiste ise diş eti çekilmeleri, dişte destek kemik kaybı, mobilitede artış ve diş kayıpları görülebilir. Periodontal hastalıklar da diş çürüğüyle beraber en yaygın diş kayıp nedenlerindendir.

2.2.1. Periodontal hastalık tanımı

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumda inflamasyon ve yıkımla karakterize olan bakteriyel kaynaklı kronik enflamatuar hastalıklardır. Hastalığın başlaması ve ilerlemesinde

bakteriyel komponentler, konağın immün yanıtı, çevresel ve genetik faktörler rol alır[18]. Konak tarafından bakteriyel kolonizasyona karşı üretilen bazı mediatörler periodontal hastalıktaki doku yıkımından sorumludur. Aktif polimorfnükleer lökositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden salınan bazı sitokinler bu yıkıma sebep olabilmektedir[19]. Periodontal hastalıklar hafif bir gingivitisten, yaygın bir periodontitise kadar farklı şekillerde gözlenebilir. Bu farklı klinik durumların ortak özelliği; bakteri, mantar ve virüs gibi patojen mikroorganizmalar ve konağın immün yanıtıdır. Gingivitiste sınırlı bir mikrobiyal çeşitlilik bulunmakla birlikte tedavisi ve önlenmesi diğer periodontal hastalıklara göre nispeten daha kolaydır. Periodontitis ise periodontal dokulardaki patolojik kayıp olarak tanımlanabilir ve gingivitisten daha etkili ve karmaşık tedavi gerekli olabilir[20]. Başlangıç fazlarındayken tedavi edilebilir bir klinik durum olan periodontitis, popülasyonda en yaygın diş kaybı sebeplerindendir. Bu nedenle periodontitisin erken teşhisi oldukça önemlidir.

2.3. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar yaklaşık yüz yıldan fazla süredir belirlenerek sınıflanmıştır. Ancak hastalıkların anlaşılması, sınıflandırılması oldukça zor olduğu için literatürde güncellemeler yapılmaktadır[21, 22]. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için yapılan sınıflandırmaya, klinisyenlerin hastaları doğru bir şekilde teşhis ve tedavi edebilmelerinin yanı sıra bilim adamlarının hastalıkların ve durumların etiyolojisini, patogenezi, doğal seyrini ve tedavisini araştırmaları için gereklidir [23].

Etkilenen diş sayısındaki ve hastalığın şiddetinde bireyler arasındaki farklılık periodontitisin topografik veya morfolojik olarak sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Geçmişte kullanılan periodontal hastalık sınıflamaları, periodontal hastalıkları dar bir bakış açısıyla değerlendirmiş ve ayırt edici kriterleri net bir şekilde ortaya koymamıştır. Yapılan bu 1999 sınıflamasında farklı hastalık türlerinin tanımlanamaması gibi olumsuzluklar da vardır ve hastalıklar geniş alt gruplar içerisinde değerlendirilmiştir [24]. Bu duruma örnek olarak farklı sınıflamalarda **agresif (juvenil) periodontitisin** tanımlanması gösterilebilir [22]. Gingivitise göre daha ağır olan ve düşük miktarda mikrobiyal plak görülen bu için **paradontosis/periodontosis** terimleri kullanılmıştır ve 1966 sınıflamasında bu terimler kaldırılmıştır. 1977 sınıflamasında ise **juvenil periodontitis** adıyla tekrar sınıflamaya dahil edilmiştir. 1999 sınıflamasında ise **juvenil periodontitis** adı **agresif periodontitis** olarak değiştirilmiştir. 1999 sınıflaması periodontal hastalıkların yaygınlık derecesi, hastanın yaşı ve sistemik durumunu da göz önünde bulundurmıştır[25]. 1999 sınıflamasındaki agresif ve kronik terimleri; hastalığın aktivitesinin şiddetini, yaygınlığını ya da hangi yaş grubunda

olup olmadığını belirtmez. Bu durum 1999 sınıflamasının temel eksiklerindendir. 2007 yılındaysa Amerikan Periodontoloji Akademisi; periodontal cep ve klinik ataçman seviyesi ölçümlerine bağlı bir teklif sunmuştur[26]. Bu öneri sayesinde kronik ve agresif terimleri korunmasına rağmen yaş bir diagnostik faktör olmaktan çıkmıştır [27].

Tablo 2. 1. Kronolojik sıraya göre periodontal hastalık sınıflandırması[28]

Kontorowicz-1924	Weski-1937	Goldman-1956
McCall and Box-1925	Thoma and Goldman-1937	McCall-1956
Simonton-1927	Orban-1942	American Academy of Periodontology-1957
Haupl and Lang-1927	Fish-1944	Robinson-1959
Gottlieb-1928	Hine and Hine-1944	Carranza-1959
Becks-1929	Hulin-1949	Glickman-1964
Jaccard-1930	Pucci-1950	Drum-1975
Isadore Weinmann-1934	Miller-1950	World Workshop in Clinical Periodontics-1989
Roy-1935	Lyons-1951	European Workshop in Periodontology-1993
Robinson-1935	Kerr-1951	American Academy of Periodontology-1999

2.3.1. 2017 Periodontal hastalık sınıflaması

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından yapılan 1999 sınıflamasından sonra ortaya çıkan yeni bilimsel gerçekler, implant gibi yaygınlaşan tedaviler sonucunda görülen patolojik durumları da kapsayabilen yeni nesil evreleme ve derecelendirme sistemine geçilmiştir. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve diğer klinik durumlar da bu sınıflamada ele alınmıştır [23].

Tablo 2.2. 2017 Sınıflamasında periodontal sağlık, gingival hastalık ve diğer durumlar [23]

Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	Periimplant Hastalıklar ve Durumlar
Periodontal ve Gingival Sağlık	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar	Periimplant Sağlık Periimplant Mukozitis Periimplantitis Periimplant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri
Plağa Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Periodontal Apseler ve Endo-perio Lezyonlar	
Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis	Sistemik Hastalıkların Göstergesi Olan Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar Travmatik Oklüzal Kuvvetler Diş ve Protez Kaynaklı Durumlar	

Tablo 2.3. *Periodontal sağlık ve diş eti hastalıkları*

Periodontal ve Gingival Sağlık	Dental Kaynaklı Gingivitis	Biyofilm Dental Kaynaklı Olmayan Dişeti Hastalıkları
---------------------------------------	-----------------------------------	---

Sağlam bir periodonsiyumda klinik dişeti sağlığı	Yalnızca Dental Plak ile ilişkili Gingivitis	Genetik veya Kazanılmış Deformiteler
Azalmış periodonsiyumda klinik dişeti sağlığı	Sistemik ve Lokal Faktörler ile ilişkili Gingivitis	Spesifik Enfeksiyonlar
Stabil Periodontitis Hastasında	İlaçlara Bağlı Dişeti Büyümeleri	Enflamatuvar ve İmmün Durumlar
Periodontitisi Olmayan hastada (dişeti çekilmesi, kron boyu uzamış hastalar)		Reaktif Oluşumlar
		Neoplaziler
		Endokrin, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar
		Travmatik Lezyonlar
		Dişeti Pigmentasyonları

2.3.2. Periodontal sağlık

Sağlık sadece hastalık ya da sakatlığın olmayışı değil, aynı zamanda fiziksel, sosyal ve mental anlamda tam olarak iyilik hali olarak tanımlanabilir [29]. Literatür incelendiğinde periodontal sağlığı tanımlayan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır [30]. Periodontal hastalığın tedavi sonuçlarını anlamlı bir şekilde değerlendirmek için ortak bir referans olarak periodontal sağlık ele alınabilir. Bu durum da periodontal sağlığın tanımlanmasının bizim için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Sağlık hem klinik olarak hem de histolojik olarak tedavi başlangıcı ve sonundaki değişimlerle değerlendirilebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlık tanımına göre periodontal sağlık; hastalarda gingivitis, periodontitis veya diğer gingival hastalıkların olmaması durumu olarak değerlendirilebilir. Bunun dışında daha önce gingivitis veya periodontitis

tanısı konmuş olup halihazırda klinik olarak inflamasyon bulgusu göstermeyen hastalar da periodontal sağlık tanımına dahil edilebilir [31].

2017 sınıflamasına göre periodontal ve gingival sağlık; sağlıklı periodonsiyumda klinik dişeti sağlığı ve azalmış periodonsiyumda klinik dişeti sağlığı olarak ikiye ayrı grupta incelenmiştir [23]. Sağlıklı periodonsiyumu olan hastalarda; sondalamda kanama, ödem, kızarıklık gibi semptomlar mevcut olmamakla birlikte alveoler kemik, bağ dokusu ataçman kaybı gözlenmez. Bu hastalarda alveol kemik ile mine-sement sınırı arasında 1-3 mm. mesafe bulunur[31]. Azalmış periodonsiyumda klinik sağlık; periodontitis olmayan hastalarda veya stabil periodontitisli hastalarda görülebilir[23]. Stabil periodontitis, periodontitisin tedavi edildiği ve klinik olarak herhangi bir inflamasyonun bulunmadığı durumlardır. Periodontitis olmayan bireylerde azalmış periodonsiyum kron boyu yükseltilmesi yapılmış hastalarda görülebilir.

2.3.3. Dental plak kaynaklı gingivitis

Periodontal hastalıkların başlangıcı olan gingival inflamasyonun sebebi mikrobiyal dental plak birikimidir. Plağa bağlı gingivitis, dişetinde lokalize olan mikrobiyal biyofilm kompozisyonu sonucu değişken klinik semptomlar gösteren bir klinik durumdur. Hastalarda dental plak uzaklaştırıldıktan sonra da gingivitis bulguları görülebilir[31]. Gingivitisin başlaması için biyofilmin bozulmadan günlerce bölgede kalması gerekmektedir. Bu durumda biyofilmle konağın immün yanıtı arasındaki simbiyotik ilişki bozularak disbiyoz tablosu ortaya çıkar. Konağın immün yanıtı endokrin bozukluklar, diyet, ilaç kullanımı ve hematolojik durumlardan etkilenir[32, 33].

Plağa bağlı gingivitis, dental biyofilmin gingival marjin ve aşağısında birikmesi sonucu gingival dokuların enflamatuar yanıtı olarak kabul edilir [34]. Plağa bağlı gingivitis sonucunda doğrudan diş kaybı görülmez. Ancak gingivitis; periodontitise giden yolda önlenebilen ilk klinik durumdur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre dental plağa bağlı gingivitis her yaş grubunda ortaya çıkabilir [28]. Ayrıca plağa bağlı gingivitis en yaygın görülen periodontal hastalıktır [35]. Sağlıklı bir periodonsiyumda plağa bağlı bir gingivitis başlangıcında klinik belirtiler fazla belirgin olmayabilir [36].

2.3.4. Periodontitis

Periodontitis, spesifik mikroorganizmalar ya da mikroorganizma grupları sonucu oluşan ve dişi destekleyen dokularda görülen inflamatuvar hastalıktır. Bu inflamatuvar durum

sonucunda periodontal ligamentte ve alveol kemikte ilerleyici bir yıkım görülür. Periodontal cep ya da dişeti çekilmesi görülebilir[37].

Periodontitis 2017 sınıflamasına göre şu alt gruplara ayrılmıştır:

- A) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar,
 - a) Nekrotizan gingivitis
 - b) Nekrotizan periodontitis
 - c) Nekrotizan stomatitis
- B) Sistemik Hastalıklarla Beraber Görülen Periodontitis,
- C) Periodontitis

Evreler ise hastalığın ciddiyetine, ilerleyişine ve gereksinim duyulan karmaşık tedavi ihtiyacına göre sınıflanır:

Evre I: Başlangıç periodontitis

Evre II: Orta dereceli periodontitis

Evre III: Şiddetli periodontitis (olası diş kaybı)

Evre IV: Şiddetli periodontitis (olası dentisyon kaybı)

Kapsamı ve dağılımı:

Lokalize: Dişlerin <%30'unda görülen periodontitis.

Generalize: Dişlerin $\geq$ %30'unda görülen periodontitis.

Derecelendirme ise; hızlı ilerleme riski veya beklentisini değerlendiren, öngörülen tedavi yanıtını göz önünde bulunduran sınıflama sistemidir.

Derece A: Yavaş ilerleme hızı

Derece B: Orta ilerleme hızı

Derece C: Yüksek ilerleme hızı

2017 sınıflamasında evreleme ve derecelendirme sistemi kullanılarak 1999 sınıflamasında agresif ve kronik periodontitis gibi alt gruplar sadece periodontitis çatısı altında toplanmıştır [23].

2.3.4.1. Evreleme

Hastalığın idamesinin karmaşıklığına ve muayene esnasındaki hastalığın ciddiyetine de yüksek oranda bağlıdır. Derecelendirme ise hastalığın biyolojik özelliklerini ele alır; ilerleme hızının geçmişe dayalı bir analizini içerir. İlerleme riski, tedavinin öngörülen olumsuz sonuçları ve hastalığın tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz etkileme riskini de değerlendirir [38].

2.3.4.1.1 Evre 1 periodontitis

Evre 1 periodontitis; gingivitisle periodontitis arasındaki geçiş bölgesi olarak kabul edilir ve ataçman kaybının erken aşamalarını gösterir. Sonuç olarak evre 1 periodontitsli hastalarda, gingival inflamasyonun ve biyofilm disbiyozunun devamlılığı sonucu yıkım gerçekleşmektedir [38]. İnterdental klinik ataçman kaybı (KAK) 1-2 mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüde ve %15'i kadardır. Diş kaybı yoktur. Sondalanabilen cep derinliği maksimum ≤ 4 mm'dir. Kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir.

2.3.4.1.2 Evre 2 periodontitis

Periodontitsin dişin destek dokularında yıkıma neden olduğu karakteristik doku hasarlarının da tespit edildiği yerleşik periodontitisi temsil eder. Bununla birlikte hastalığın bu evresinde profesyonel mikrobiyal dental plak uzaklaştırılmasının ardından kişisel hijyen uygulamalarının devam etmesi standart tedavi prosedürünün etkinliğini de artırmaktadır. Bu nedenle evre 2 periodontitis tedavi edilebilme yönünden diğer periodontal hastalıklara nispeten daha kolaydır [38]. Evre 2 periodontitiste interdental klinik ataçman kaybı 3-4 mm'dir. Radyografik kemik kaybı koronal üçlüde ve %15-%33 arasındadır. Bu evrede periodontitis kaynaklı diş kaybı görülmez. Sondalanan cep derinliği maksimum ≤ 5 mm'dir. Kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir.

2.3.4.1.3 Evre 3 periodontitis

Periodontal ligament ve alveol kemik önemli ölçüde zarar görmüştür ve bu durum ileri bir periodontal tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Aksi halde periodontitis kaynaklı diş kaybı görülebilir. Bu evrede kökün ortasına kadar uzanan derin periodontal lezyonlar görülebilir. Ayrıca idame ettirmenin oldukça zor olduğu kemik içi defektler, furkasyon tutulumları ve periodontal sebepli diş kaybı/düşmesi gibi durumlar görülür. Diş kaybı yaşanan bölgelerde implant yerleştirmeyi zorlaştıran lokal kret defektleri de görülebilir. Bu evrede diş kaybı olasılığına rağmen, çiğneme fonksiyonu korunur[38]. Evre 3 periodontitiste interdental

klirik ataçman kaybı $\geq 5\text{mm}$ 'dir. Radyografik kemik kaybı dişin orta üçlüsüne ulaşır, bazen de bu hattı geçer. Periodontal hastalık kaynaklı dört ya da daha az diş kaybı görülür. Evre ikiye ek olarak görülen şu kompleksite faktörleri tanıyı evre 3'e taşır:

- 6 mm.'den fazla sondalanan cep derinliği
- 3 mm.'den fazla vertikal kemik kaybı
- Sınıf 2 ya da sınıf 3 furkasyon tutulumu
- Orta seviye kret defektleri

2.3.4.1.4 Evre 4 periodontitis

Evre 4 periodontitiste dişlerin periodontal desteği önemli derecede kaybolur. Dişlerde kayıplar görülür ve bu durum çiğneme fonksiyonun bozulmasına neden olabilir. Bu hastalarda uygun bir tedavi ve etkin bir plak kontrolü olmazsa süreç dentisyon kaybına kadar ilerleyebilir [38]. Bu evrede $\geq 5\text{mm}$ interdental klinik ataçman kaybı, dişin orta üçlüsüne ulaşan hatta onu aşan radyografik kemik kaybı görülür. Periodontal hastalık kaynaklı ≥ 5 diş kaybı görülür. Evre 3'e ek olarak evre 4 olarak kabul edilmesine neden olan kompleksite faktörleri şunlardır:

- Çiğneme disfonksiyonu
- Sekonder okluzal travma (diş mobilite derecesi >2)
- Yaygın kret defektleri
- Dikey boyutun azalması
- Ağızda <20 diş kalması (karşılıklı okluzal fonksiyonda 10 çift diş olmamalıdır)

Aynı zamanda bu kompleksite faktörleri kompleks rehabilitasyona ihtiyaç duyar.

2.3.4.2. Dereceleme

Periodontal hastalık teşhisi konan hastalarda hastalığın ilerleme hızı bireyden bireye değişir. Bazı hastalarda tedaviye daha az olumlu yanıt görülür veya tedavi sonucunda hastanın genel sağlığı ya da periodontal sağlığı etkilenebilir [23]. Bu klinik durumlar 2017 sınıflamasında derecelendirmeye ele alınmıştır.

2017 sınıflaması derecelendirme açısından periodontitisleri üç ayrı dereceye ayırmıştır. Bu dereceler hastalığın evresinden bağımsızdır.

2.3.4.2.1. Derece a

Periodontitisli bireylerde hastalık düşük hızda ilerler. Radyografik kemik kaybının hastanın yaşına oranı <0.25'tir. Kemik yıkımı diş ve çevre dokularında biriken biyofilme oranla azdır. Beş yıllık takipte ataçman kaybı ve kemik destek kaybı görülmez. Hastalar sigara kullanmaz ve diyabet belirtisi görülmez [23].

2.3.4.2.2. Derece b

Periodontitisli bireylerde orta hızda ilerleyen bir hastalık söz konusudur. Radyografik kemik kaybı/ yaş oranı 0.25-1 arasındadır. Periodontal dokulardaki yıkımla biriken biofilm arasında bir orantı vardır. 5 yıldan uzun süren takipte gözlenen ataçman kaybı <2mm'dir Bu hastalarda sigara kullanımı <10 'dur (günlük sigara içme adedi). Bu hastaların HbA1c değeri <%7 olarak belirlenmiştir [23].

2.3.4.2.3. Derece c

Derece C periodontitisli bireylerde hastalığın ilerleme hızı oldukça yüksektir. Kemik kaybı miktarının yaşa oranı oranı > 1'dir. 5 yıldan uzun süren takipte ataçman kaybı ve kemik kaybı miktarı ≥ 2 mm'dir. Biriken biofilme oranla kemik yıkımı oldukça fazladır. Günlük sigara kullanımı > 10 adetken diyabet hastalarında HbA1c değeri de $\geq$ %7 olarak görülür [23].

Tablo 2.4. Periodontal durum ve hastalıkların 2017 sınıflaması [23]

Periodontitis Evreleri (Stage)		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Şiddet	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kök yüzeyi orta üçlüyü geçiyor.	Kök yüzeyi orta üçlüyü geçiyor.
	Diş kaybı	Periodontitis kaybı yok	kaynaklı diş	Periodontitis kaynaklı en fazla 4 diş kaybı	Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kaybı
		Sondlama cep derinliği en fazla 4 mm ve horizontal kemik kaybı	Sondlama cep derinliği en fazla 5 mm ve horizontal kemik kaybı	Evre 2'ye ek olarak: -Sondlama cep derinliği ≥ 6 mm -Vertikal kemik kayıpları ≥ 3 mm	Evre 3'e ek olarak: Şu durumdan dolayı kompleks tedaviye ihtiyaç duyulur.

Tedavi zorluğu	Lokal	-Furkasyon sınıf II/III tutulum	-Çiğnemedede fonksiyon kaybı
		-Orta seviye kret defekti	- Sekonder oklüzal travma (Mobilite sınıf II ve üzeri) -Şiddetli kret defektleri -Oklüzyon bozuklukla, malpoze dişler -20'den az diş
Kapsam ve tutulum	Evre'ye belirleyici olarak eklenir	Her evre için tutulumu lokalize, generalize veya molar/keser olarak belirtilir.	

Tablo 2. 5. Periodontal durumların sınıflandırılması [23]

Periodontitis Derecesi (Grade)		Derece A (Yavaş hızla ilerleme)	Derece B (Orta hızla ilerleme)	Derece C (Hızlı ilerleme)
İlerlemenin doğrudan kanıtları	Veri analizi (Radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yıl sonunda bir kayıp yok	5 yıl sonunda <2 mm kayıp	5 yıl sonunda ≥ 2 mm kayıp

Birincil kriterler	İlerlemenin dolaylı kanıtları	Kemik kaybı yüzdesi/yaş Vaka fenotipi	< 0.25	0.25 – 1.00	> 1.00
			Düşük seviyeli yıkıma sebep olan ağır biyofilm	Biyofilm miktarı ile orantılı yıkım	Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller (örn. molar-insizal bölge)
Dereceyi modifiye eden faktörler	Risk faktörler	Sigara	Sigara içmiyor	Günde <10 adet içiyor	Günde ≥10 adet içiyor
		Diyabet	Normal	HbA1c <7.0 olan diyabetli hasta	HbA1c ≥7.0 olan diyabetik

2.3.5. 2017 Sınıflamasının 1999 Sınıflandırmasından Farkları:

- 1999 sınıflamasında agresif ve kronik olarak ikiye ayrılan periodontitis tek bir çatı altında birleştirilmiştir.
- Periodontal yıkıma eşlik eden diş kayıpları da yeni sınıflamada yer alır.
- Dişeti pigmentasyonu da yeni sınıflamada yer almaktadır.
- Travmatik okluzyon terimi yeni sınıflamada yer almaktadır.
- Sigara ve diyabet, periodontal hastalığın evresini değiştirebilecek başlıca risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.
- İnterproksimal ataşman kaybına dayalı dişeti çekilmesinin yönetim prosedürü de sınıflamaya dahil edilmiştir.
- Papillon Lefevre sendromu gibi sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis sınıflamaya dahil edilmiştir.
- Periodontal fenotip terimi, biyotip teriminin yerini almıştır.
- Biyolojik genişlik tanımı suprakrestal bağlanmayla yer değiştirmiştir [39].

2.4. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar

Periodontal hastalık özellikle erişkin bireylerde görülen en yaygın enflamatuvar hastalıktır[40]. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre periodontal hastalıklar kişide özsaygıda azalmaya, yaşam kalitesinde düşmeye, konuşma ve çiğneme bozukluğuna sebep olmaktadır[41].

Periodontal hastalık gibi lokalize bir klinik durumun sistemik hastalıklarla ilişkisi insanlık için her zaman ilgi çekici olmuştur. Klinik olarak herhangi bir semptom vermediği zaman göz ardı edilen periodontitisin sistemik hastalıklarla ilgisi her zaman dikkat çekicidir. Bu noktada diş hekimlerinin dikkati ve hastalarına iyi bir oral hijyen terapisi sunup onları iyileştirmesi toplum sağlığı açısından da oldukça önemlidir. Bu sayede periodontal hastalığın, diğer yaygın kronik ve ölümcül sistemik hastalıklara öncü olma riski azalacaktır.

Oral enfeksiyonların farklı sistemik hastalıklara neden olabileceği düşüncesi yeni değildir. Buna göre periodontal hastalık gibi lokalize bir enfeksiyonun sistemik etkileri olabilir. Fokal enfeksiyon kavramı; mikroorganizmaları, onların mikrobiyal ürünlerini bitişik veya uzak dokulara yayan kronik, lokalize bir enfeksiyondur. Periodonsiyumda görülen bu enfeksiyonun yaygın olarak yayılabileceği yerler ise; sinüsler, parmak eklemler, bronşlar, apandisit, idrar yolu ve gastrointestinal sistem olarak kabul edilmiş ve periodontal inflamasyonun da bu bölgeleri etkileyebileceği kabul edilmiştir. Bu nedenle fokal enfeksiyon teorisinin desteklendiği dönemlerde, hastalarda enfeksiyonun yayılımını önlemek için tam çeneyi ilgilendiren diş çekimleri önerilmiştir [42].

İlerleyen zamanlarda fokal enfeksiyon teorisi kabul görmemeye başlamıştır. Çünkü çoğu hastada fokal enfeksiyon teorisine göre enfeksiyonlu dişin çekimi sistemik hastalığı geriletmemiştir. Fokal enfeksiyon teorisi epidemiyolojik temellere dayanmadığı için 1950'den sonra geçerliliğini kaybetmiştir.

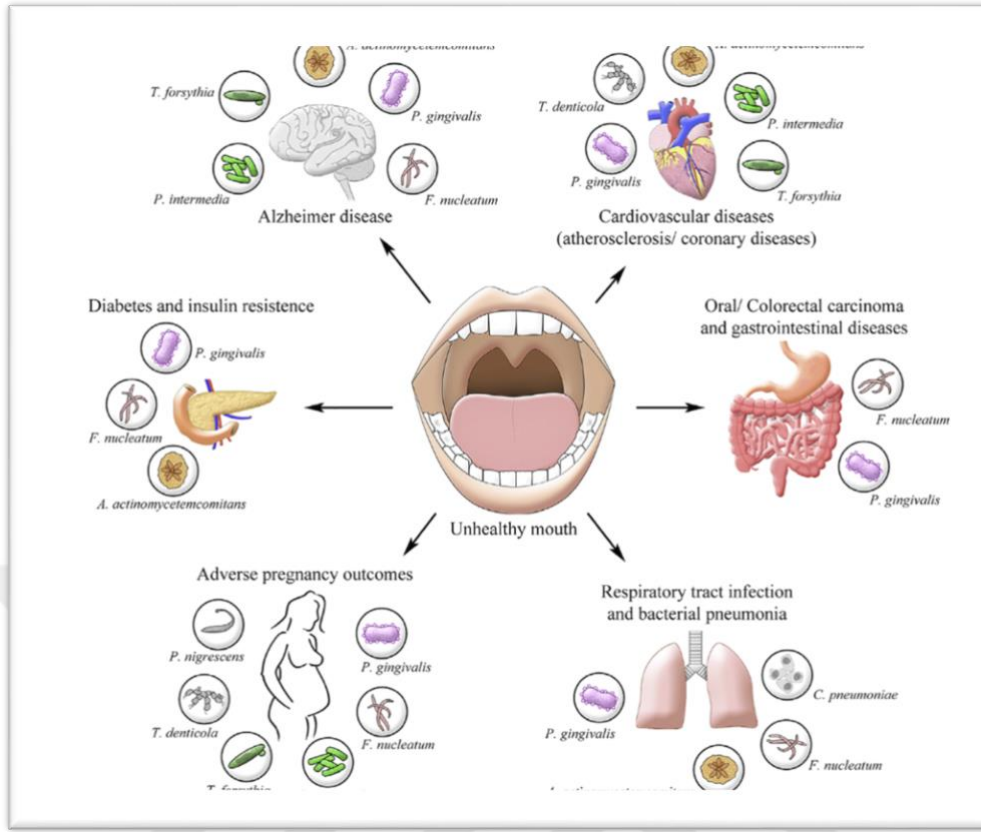
Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda periodontitisle bazı sistemik hastalıklar arasında olabilecek ilişkileri ortaya konmuştur.

Periodontal hastalıklarla ilişkili sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde; ateroskleroz kaynaklı koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık(inme) [43], diyabetes mellitus[44], obstrüktif akciğer hastalığı[45], polikistik over sendromu[46], osteoporoz[47], obezite[48] gibi birçok hastalıkla ilgili çalışma literatürde karşımıza çıkmaktadır.

Periodontal patojenler; oral olmayan hastalıkları da doğrudan ya da dolaylı yoldan etkileyebilir. Buna örnek olarak oral kavitedeki 30 yaygın bakteri türünün (esas olarak gram negatifler) incelenmesi sonucu bu bakterilerin ürettiği endotoksinlerin sistemik hastalık oluşumuna doğrudan etki ettiği ortaya konmuştur[49]. Hastadaki kan dolaşımına cerrahi operasyonları takiben bakteriler geçebilir. Ayrıca kötü ağız hijyeni olan hastalarda bakteriyel plak birikimi de konakta inflamatuvar yanıtı sebep olur. Bu durum konakta periodontitis tablosunu ortaya çıkarabilir. Konaktaki inflamasyon bulgusu sistemik olarak da zararlı olabilir[50].

Ağızda en yaygın bulunan gram negatif bakterileri türleri; Treponema, Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Capnocytophaga, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Actinobacillus ve Eikenella'dır[49, 51]. Dental plak diş yüzeyine yapışan ve diğer mikroorganizmaların da üzerine yapışmasına izin veren organize mikroorganizma yapısı olan biofilm yapısındadır. Biofilm sayesinde mikroorganizmalar; konak savunma mekanizmasından kaçır ve antibiyotiğe karşı dirençlerini artırır[52]. Biofilm olgunlaştıktan sonra; yaygın olan gram pozitif bakteri türleri yerini gram negatif bakteri türüne bir geçiş olur ve biofilm subgingival alana doğru ilerler[53].

Yapılan birçok çalışmada oral sağlık, inflamasyon durumu ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Oral mikrobiotanın salgıladığı toksinler ve mikrobiyal ürünlerin kan dolaşımına katılması sonucu sistemik hastalıklar da tetiklenebilir. Oral inflamasyon ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişki barizdir. Çeşitli organ ve sistemleri korumak için , oral inflamasyonun zararlı etkileri azaltılmalıdır.



Şekil 2.1. Sistemik hastalıklar ve oral patojenler

Yapılan bu çalışmaların gösterdiklerine göre, diş hekimliği artık oral enfeksiyonun sistemik etkilerini yönetebilmek için tıbbi tanı araçlarından da yararlanmalıdır. Yapılacak tedavinin sadece oral çevreyle sınırlı olmadığı bilinirse diş hekiminin yaptığı tedavinin önemini ortaya koyar.

2.4.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Periodontal hastalıklar sonucu inflamatuvar sitokimlerdeki artış sistemik hastalıkların ilerleme hızını artırmaktadır. Bu durum ateroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalık da dahil olmak üzere birçok sistemik hastalığa yakalanma riskini artırabilir[54]. Ateroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar; kalbi, kan damarlarını, serebrovasküler arterler, periferel arterleri etkiler. Bunun sonucunda anevrizmalar ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Ateroskleroz sonucu iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler rahatsızlıklar görülebilir. Bu iki rahatsızlık en yaygın ölüm nedenlerindendir[54].

Aterosklerotik hastalık; periodontal patojen kaynaklı immün yanıtla bağlı olarak damardaki endotel tabaka ve düz kas hücresi arasındaki intima tabakasının bölgesel olarak kalınlaşmasıdır[55]. Aterosklerozda görülen en erken değişiklik endotelial disfonksiyondur. Aterosklerozun primer sebebi bilinmemektedir[56]. Ancak diğer risk faktörleri içerisinde

plazma kolesterolü, sigara kullanımı, hipertansiyon, DM ve CRP (C-reaktif protein) ve diğer enflamatuvar sitokinlerin artışı görülebilir[56]. Bu enflamatuvar sitokinler periodontal hastalıklarda artmaktadır[56].

Literatür incelendiğinde periodontal hastalığın, ateroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar için etkili bir risk faktörü olduğu karşımıza çıkmaktadır[57]. Periodontal hastalığın subgingival biofilminde en yaygın görülen gram negatif periodontopatojenlerden *T.forsythia* ve *P.gingivalis*in yer aldığı bilinmektedir. Periodontopatojenler kalp krizi riskini artırarak etkisini göstermektedir[58]. Periodontitiste artan gram negatif bakteriler damardaki lipopolisakkarit tabakasını olumsuz etkiler[59]. Ayrıca bazı bakteriler daha derin dokulara invaze olabilmektedir; bu sayede dolaşıma katılıp kendi doğal habitatı dışında daha farklı dokularda da immün yanıtı sebep olur[60]. Gram negatif periodontopatojenlerden olan *P.Gingivalis* yapılan bazı çalışmalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bulunmuştur[61–63]. *P.Gingivalis* örnekleri; insan ateroskleroz plağında FISH tekniğiyle tespit edilmiştir[64]. Bakteriyel proteazlar, kapsül ve fimbria gibi çok sayıda virülans faktörü *P.Gingivalis*'in bir dokuyu istila etmesini ve orada üremesini kolaylaştırır[65]. İn vivo olarak ApoE^{null} uygulamasıyla fareler üzerinde yapılan çalışmanın sonuçlarına göre; akut *P.Gingivalis* enfeksiyonları daha büyük ateroskleroz plaklarına sebep olmuştur[66].

2.4.2. Solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni

Pnömoni, özellikle immün sistemi zayıf olan yaşlılar olmak üzere her yaştan hastada en yaygın mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Akciğer enfeksiyonları enfeksiyonları; bakteriyel, fungi, virüs ve parazit kaynaklı olabilir. Mikroorganizmalar, enfekte aerosollerin solunması, enfeksiyonun bitişik bölgelerden yayılması ve akciğer dışı bölgelerden yayılmasıyla solunum yollarını enfekte edebilir. Periodontal hastalığı olan hastaların tükürüğü ve dental plağı, patojenlerin birikmesi ve alt hava yollarına yayılması için mantıklı bir kaynak gibi görünmektedir. Akciğer enfeksiyonuna sebep olan bazı oral patojenlerin başlıcaları; *A. actinomycetemcomitans*, *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga* spp, *Chlamydia pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* ve *Streptococcus constellatus*'tur[67–69].

Yoğun bakımda yatan hastalarda dental plak ve bronkoalveol lavaj sıvısı karşılaştırıldığında iki örnek de genetik olarak benzerlik göstermiştir. Bu da dental plağın solunum sistemindeki patojenler için rezervuar olduğunu ortaya konmuştur[70]. Periodontitisli hastaların pnömoniye yakalanma riski sağlıklı bireylere göre üç kat daha

yüksektir[71]. Farelerde yapılan intratrakeal enfeksiyon modeline göre; P.Gingivalis inatçı akciğer enfeksiyonu ve proinflamatuvar sitokin üretiminden sorumlu tutulmuştur[69]. Orotrakeal entübasyon kısmi dişli veya total dişsiz 40 hastada yapılan çalışmada yüksek miktarda A.actinomycetemcomitans, P.gingivalis ve T.forsythia bakterileri tespit edilmiştir. Bu d ağız ortamının bakteriyel plak akümülayonu için ideal bir ortam olduğunu ortaya koymaktadır[72].

Faranjitin başlamasına ve Lemierre sendromu olarak bilinen solunum yolu enfeksiyonuna öncülük eden bakteriler de yine periodontopatojen olan F.nucleatum ve F.necrophorum'dur [67, 68].

C.pneumoniae; astım, bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına sebep olan çoğu çalışmada ele alınmış olan bir bakteridir[73]. Bu patojen aynı zamanda oral kavitede de bulunur[74, 75].

2.4.3. İnsan immün yetmezlik virüsü (Aids)

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilk kez 1900lü yıllarda primatlardan insanlara sporadik olarak geçmiştir[76, 77]. HIV dünya çapında 75 milyondan fazla insanı enfekte etmiştir; günümüzde de 37 milyon insanın virüsle yaşadığı tahmin edilmektedir. HIV enfeksiyonu morbidite ve mortalitenin dünyada en yaygın sebeplerindendir.

2.4.4. Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus kronik metabolik bir bozukluktur. Pankreas β hücrelerinde yetersiz insülin üretimi sonucu Tip-1 diyabet görülürken, insüline duyarlılığın azalması sonucu Tip 2 diyabet görülür. Bu metabolik bozukluk ayrı ayrı görülebileceği gibi kombine şekilde de görülebilir. Yetişkinler, çocuklar ve gençler etkilenebilir[78]. Diyabetes mellitus ve periodontitis arasında çift yönlü etkileşim bulunmaktadır. Periodontitiste görülen kronik inflamasyon, konak yanıtını şiddetlendirip bozmakta bunun sonucunda kan şeker düzeyinin metabolik kontrolü bozulmaktadır [79].

Periopatojenlerden olan P.gingivalisin fare modellemelerinde yapılan çalışmalarda, gingival vasküler fonksiyonu azaltıp insülin direncini artırdığı ortaya konmuştur[80]. Bir meta-analiz çalışmasına göre periodontal tedavi Tip 2 diyabetik hastaların glisemik

kontrolünün gelişimine öncülük etmiştir[81]. Genel olarak bu iki hastalık arasındaki ilişki mekanizması tam olarak anlaşılmassa bile periodontitis, infeksiyon ya da inflamatar yanıtı neden olduğu için diyabet riskini artırmaktadır[79,81],. Ayrıca diyabet farklı komplikasyonlara sebep olmaktadır. Bunların arasında periodontal hastalık da vardır. Diyabetli hastalarda periodontitis riski diyabet olmayan bireylere göre üç kat daha yüksektir[82].

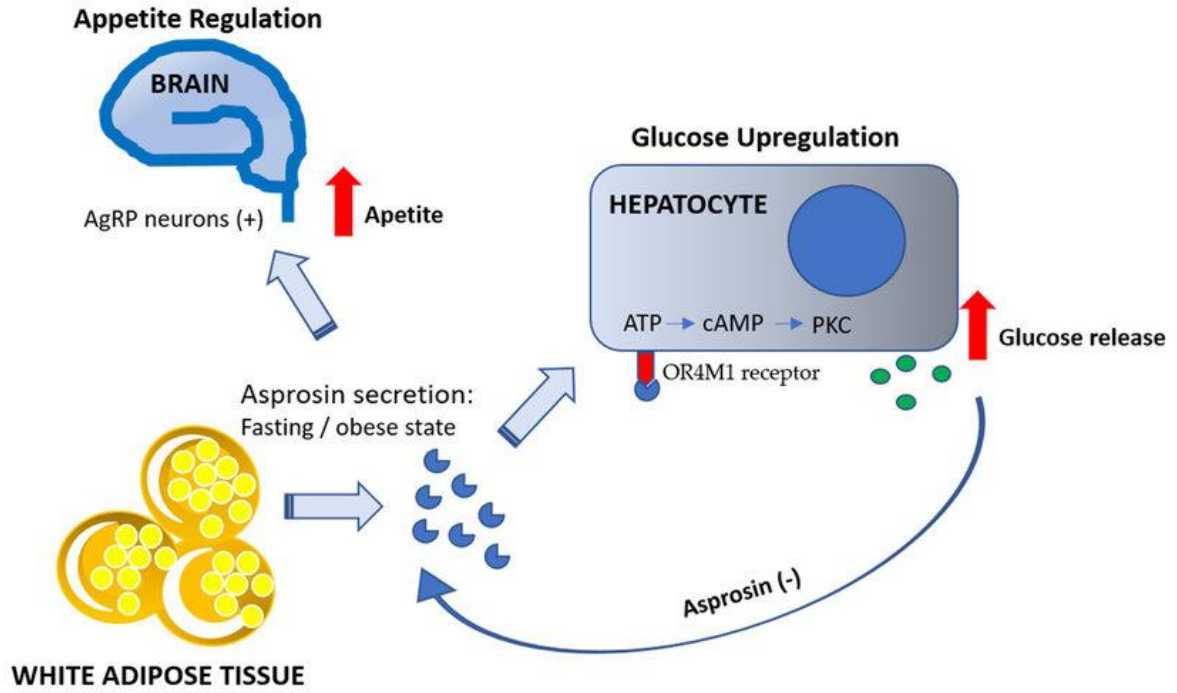
Sonuç olarak periodontitisle diyabetes mellitus arasındaki çift yönlü ilişki ortaya konmuştur. Periodontal inflamasyon glisemik kontrolü olumsuz etkiler. Periodontal tedavi; diyabet semptomlarını iyileştirip vücut ve ağız sağlığını olumlu yönde etkiler.

2.5. Asprosin

Asprosin, karaciğerde glikoz üretimini destekleyen, açlıkta indüklenen ve 140 aminoasitten oluşan polipeptit yapılı bir hormondur. Asprosinin keşfi çok eskiye dayanmaz[9]. Asprosin ilk defa 2016 yılında Romero ve arkadaşları tarafından progeria sendromlu yenidoğanlarda yapılan çalışma esnasında keşfedilmiştir[9]. Bu hastalık kalıtsal bir lipodistrofidir. Doğumla başlayabileceği gibi doğumdan sonra da görülebilen kalıtsal lipodistrofiler; yağ kaybıyla karakterize genetik bir hastalıktır.

Asprosinin esas salınım yeri beyaz yağ dokusudur. Bu hormonda eksiklik yaşayan hastalarda deri altındaki beyaz yağ dokuda azalmalar görülebilir.

Asprosin hormonu fibrilin-1 geni tarafından kodlanan fibrilin-1 proteinin C terminal ucunun kesilmesiyle oluşur[9]. Fibrilin-1 proteini işlenmemiş haliyle 2781 aminoasit uzunluğundadır ve preprotein olarak tanımlanır. Bu protein C terminal ucundan proteolitik aktiviteyle parçalandığında Fibrilin-1 proteini ve asprosin hormonu üretilir[10].



Şekil 2.2. Asprosin hormonunun çalışma mekanizması

Asprosin açlık esnasında salgılanan bir hormondur. Hedef organı ise açlık esnasında dolaşıma salınan glikojenin depo kaynağı olan karaciğer hepatosit hücreleridir. Asprosin (cAMP) siklik adenosin monofosfat yoluyla karaciğerde glikoz sentezi ve salınımını artırır. Bu sayede açlık hissi oluşur. Asprosinin insanlarda OR4M1/OLFR734 reseptörü aracılığıyla glukoneogenezi desteklediği ortaya konmuştur. Bu sayede glukoz homeostazı korunmuş olur. Hastada asprosin reseptörlerinde azalma olursa glukoneogenez zayıflar ve hastada insülin duyarlılığı artar[9, 10].

Metabolik bir rahatsızlık olarak kabul edilen insülin direnci; yemek sonrası kandaki glukoz miktarının artması, pankreastan da insülin salınımının artmasıyla başlayan süreçtir. Bu süreçte hücreler üretilen insüline gerekli yanıtı veremez. Bu durumun farklı sebepleri olabilir. Büyüme hormonu, glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler insüline zıt etki gösterirler. Bu nedenle yükselen insülin miktarına oranla etkinliği düşük kalır[11]. Bir diğer sebep de insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki mekanizmalarda bozukluk görülmesidir[12]. Bu bozukluklar sonucunda glukoz hücreler tarafından etkin bir şekilde kullanılmaz. Bunun sonucunda kandaki glukoz kullanılamaz ve hiperinsülinemi, dislipidemi, ve tip 2 DM klinik bulguları başlar[12]. Asprosin seviyesi insülin direnci olan

bireylerde normalin dışında yüksek bulunmuştur[9, 10]. Bu bulguya göre asprosin seviyesiyle insülin seviyesi arasında orantılı bir ilişki vardır.

Bunların dışında asprosinin merkezi sinir sisteminde cAMP yoluyla iştah açıcı etkisi vardır. Bunun sonucunda iştah artışı, yağlanma ve en sonunda obezite tablosu kaçınılmazdır[10].

Asprosinin Tip 2 DM hastalarda yüksek olması ve ayrıca diyabetin periodontal durumu olumsuz etkilemesi nedeniyle periodontal hastalıkla asprosin miktarı arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürür. Ayrıca periodontitisin diyabet kaynaklı morbidite ve mortalite riskini ve insülin direncini artırdığı ortaya konmuştur[13].

2.6. Piridinolin

Periodontal hastalık; sağlıklı gingival durumdan başlayıp patolojik cep oluşumu, periodontal bağ doku ataçmanında kayıp, alveoler kemik yıkımıyla karakterize ilerleyici kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.

Periodontitis hastalarında yıkımı görülen alveoler kemiğin yapısı %70 inorganik, %30 organik bileşenlerden oluşmaktadır. Organik kısım hücrelerden ve hücreler arası matriksten zengindir. İnorganik kısım ise Ca, Mg, F gibi minerallerden oluşur[83].

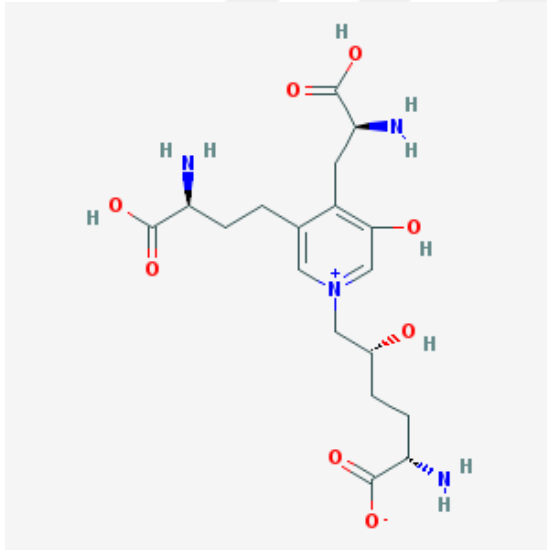
Tablo 2.6. *Kemiğin içeriği* [83]

	Organik Bileşim	Organik Olmayan Bileşim
Hücreler (%2)	Matriks (%98)	Mineraller
	Tip 1 Kollajen (%95)	Hidroksiapatitler
Osteoprogenitör	Kollajen dışı proteinler	Kalsiyum fosfat (%95)
Osteoblast	Osteokalsin	(Az miktarda)
Osteoklast	Osteonektin	Magnezyum
Osteositler	Kemik proteoglikan	Sodyum
	Kemik morfojenik protein	Potasyum
	Kemik proteolipidi	Florür
	Kemik fosfoproteini	Klorür

Periodontitis hastalarında kemik yıkımı görülür. Kemik yıkımında, kemiğin organik ve inorganik kısımları kendine özgü yıkım ürünleri oluşur. Tablo 2.6'da gösterildiği gibi organik bileşimin %98'i organik matriksi oluşturur. Bu matriks içeriğinin de %95'ini Tip 1 kollajen oluşturur.

Kemik yıkımında organik bileşimdeki Tip 1 kollajen de yıkıma uğramaktadır. Kemiğin yıkımıyla ilgili belirteçler piridinolin, deoksipiridinolin, Tip 1 kollajen çapraz bağ telopeptitleri, kemik sialoproteinleri, hidroksiprolin ve hidroksilizin galaktozitleridir[84]. Bu belirteçler hem idrarda hem de serumda birbirlerine paralel değişiklikler gösterirler. Bu sayede serumda yapılacak olan belirteçlerin incelenmesi hastada kemik yapımı ya da yıkımından hangisinin aktif olduğu hakkında bize bilgi verebilir[85].

Kemiğin organik matriksi yüksek oranda Tip 1 kollajen fibrillerden meydana gelmektedir. Karboksi ve amino terminal uçlara sahip olan her bir fibril yanındaki fibrillere piridinium çapraz bağlarıyla bağlanır. Bu bağları piridinolin ve deoksipiridinolin sağlamaktadır. Bu bağlar Tip 1 kollajene rijidite sağlamaktadır. Kollajen yıkımında ise bu moleküllerin serum ve idrardaki seviyeleri artmaktadır[86] .



Şekil 2.3. Piridinolin molekülü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran 30 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021-23 karar sayısıyla alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında hem yazılı hem de sözlü bilgilendirme

yapılmış ve imzalı onayları alınmıştır. Çalışmamızda evre 1 ve evre 2 periodontitisli bireylerden toplam 30 hasta seçilmiştir. Bu seçilen hastaların; tedavi öncesi ve sonrasındaki Asprosin ve Piridinolin seviyelerinin lokal ve sistemik olarak değerlendirilmesi amacıyla serum, tükürük ve diş eti oluk sıvısı seviyeleri karşılaştırılmıştır. Katılımcılar 18-60 yaş aralığında seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-60 yaş aralığında gönüllü hastalar
- Sistemik olarak herhangi bir rahatsızlığı olmayan
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmeyen hastalar
- Herhangi bir nedenden dolayı sürekli medikasyonu olmayan bireyler
- Hamilelik ve laktasyonda olmayan bireyler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Herhangi bir oral veya sistemik hastalığa sahip olan bireyler,
- Düzenli olarak herhangi bir medikasyon kullanan bireyler,
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan bireyler,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmüş olan bireyler,

3.2. Periodontal İnceleme

Araştırmamızda, bireylerin periodontal incelemeleri her dişin dört yüzeyinden yapılmıştır. Çalışmamızda kanama indeksi, plak indeksi ve sondlanabilen cep derinliği ölçümleri yapılacaktır. Kanama indeksi ve plak indeksinde değerler 0-3 aralığında bir değer olarak ölçülecek olup dişin dört bölgesindeki ortalama değer alınacaktır. Cep ölçümü milimetrik ölçüm yapan 0,5 mm çapında bir periodontal sonda (Williams tipi, Hu Friedy, Şikago, Amerika) kullanılarak gerçekleştirilecektir.

3.2.1. Plak indeksi (Pİ)

Gönüllü bireylerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı 3. Molar dişler hariç tüm dişlerin ile ağızda bulunan dişlerin 4 yüzeyinden (mesial, bukkal, distal, palatinal/lingual) bir periodontal sond kullanılarak plak indeksi skorları kaydedilmiştir[87].

(0) Bakteri plağı yok.

(1) Gözle fark bakteri plağı yok ancak sond sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak mevcuttur. Sond diş üzerinde gezdirildiğinde tespit edilebilen plak, gözle görülmüyor.

(2) Gözle görülen, dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta düzeyde plak varlığı mevcuttur. Plak gözle görülebilecek kadar fazladır. Gingival marjinde ve diş üzerinde orta düzeyde plak varlığı görülür.

(3) Hem diş etinde hem de diş yüzeyinde yoğun plak varlığı görülür. (Silness ve Loe, 1964).

Her gönüllü için plak indeksi ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının, diş yüzey sayısı ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.2.2. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)

Kanama indeksi ölçülürken incelenen dişin periodontal cebinde periodontal sond gezdirilmektedir. Cepte sond gezdirildikten sonra beş saniye içinde kanama olup olmayacağı incelenmiştir. Çalışmamızda faydalanılan indeks değer aralığı 0-3 arasındadır. Her diş için bir değer hesaplanacak olup dişin dört bölgesindeki değerlerin ortalaması alınacaktır. Kanama görülen yüzeyler +, görülmeyen yüzeyler ise – değeri alır. + değeri verilen yüzeylerin diş yüzey sayısına bölünmesiyle bu değer elde edilir.

3.2.3. Sondalanabilen cep derinliği (SCD)

Gönüllü bireylerin 3. molar dişleri dışındaki dişlerin dört noktasından 0,5 mm çapında Williams tipi periodontal sond (Hu Friedy, Şikago, Amerika) yardımıyla cep tabanındaki birleşim epiteli hissedilene kadar ilerletilen sond yardımıyla gingival marjinle arasındaki mesafe milimetre olarak ölçülmüştür.

Hastaların sondalanabilen cep derinliği ortalaması hesaplanırken değerler toplanıp ölçüm yapılan yüzey sayısına bölünmüştür.

3.3. Biyokimyasal Markerların İncelenmesi

3.3.1. Dişeti oluğu sıvısı

DOS örnekleri alınırken standardizasyon sağlayabilmek için hastaların kliniğe gelmeden önce en az 2 saat bir şey tüketmemeleri tembihlendi ve örnekler sabah 9-12 arasında toplandı.. Örnekler öncelikle sağ üst 1. azı dişinden alınmıştır. Eğer o diş eksikse sol üst 1. azı dişten örnek alınmıştır. Eğer o diş de eksikse küçük azı dişlerden yararlanılmıştır. DOS toplanacak bölge kontaminasyondan kaçınmak amacıyla pamuk peletlerle izolasyon altına alınmıştır. Örnek toplamanın yapılacağı dişte herhangi bir debris ya da dıştaşı olmamasına özen gösterildi. Eğer eklenti var ise diş etine zarar vermeden uzaklaştırıldı. Bölge hava sıkılarak kuru bir hale getirildi. DOS örnekleri özel olarak hazırlanmış kağıt stripler (Periopaper®, Ora Flow Inc., Amityville, NY, Amerika) dişeti cebinde birleşim epiteli hissedilecek şekilde yerleştirildi. DOS dışındaki sıvılarla kontamine olan kağıt stripler değerlendirilmeye dahil edilmedi ve ölçüm baştan yapıldı. Gingival cepte yaklaşık 30 sn bekletilen stripler eppendorfa yerleştirildi. Toplanan örnekler önce -20°C dondurucuya geçici olarak konuldu. Örnekler alındıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde -80 °C donduruculara nakledildi, inceleme gününe kadar saklandı. Bu örnek alma işlemi hem tedavi öncesinde hem de idame fazındaki kontrol seansından sonra yapıldı.

3.3.2. Tükürük örneklerinin toplanması

Çalışmada yer alan hastalardan tükürük örnekleri saat 9 ile 12 arasında toplandı. Hastaların örnek toplama işleminden en az 2 saat öncesine kadar bir şey yiyip içmemeleri ve diş fırçalama gibi oral hijyen aktivitelerinden kaçınmaları önerildi. Hastalar örnek vermeden önce su ile ağızlarını çalkaladı. Daha sonra hastalardan alınan tükürük eppendorf tüplerine yerleştirildi. Alınan örnekler -20°C dondurucuda geçici olarak muhafaza edildi ve en geç 24 saat içerisinde -80 °C donduruculara nakledildi, inceleme gününe kadar saklandı. Bu örnek alma işlemi hem tedavi öncesinde hem de idame fazındaki kontrol seansından sonra yapıldı.

3.3.3. Serum örneklerinin toplanması

Çalışmamızda yer alan hastalardan serum örnekleri alındı. Serum analizi için antekübital fossadan (Vacutainer® firmasına ait hemogram tüplerine 5 ml. kan alınarak, 3000 rpm 8 dakika sentrifüj edilip serum ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serum önce eppendorf tüplerine konup -20°C dondurucuda geçici olarak saklandı, örnek aldıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde -80 °C donduruculara kondu, inceleme gününe kadar saklandı. Bu örnek alma işlemi hem tedavi öncesinde hem de idame fazındaki kontrol seansından sonra yapıldı.

3.4. Biyokimyasal Analiz

DOS, tükürük ve serum örneklerinden asprosin ve piridinolin biyolojik belirteçlerinin seviyelerinin tayini ELISA yöntemi ile Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında, SUNRED* marka asprosin kiti (Sunred®, Lot: 202208, Çin), piridinolin kiti (Sunred®, Lot: 202208, Çin) ELISA ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Analizlerin tüm aşamaları üretici firmanın kullanım talimatlarında belirttiği gibi steril bir ortamda sağlandı

3.4.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması

DOS örnekleri bir gece öncesinden -80 °C'den çıkarılıp 200µl PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Fosfat Buffer Saline karışımı) eklendikten sonra 175 rpm de 15 dakika orbital çalkalayıcı karıştırıldı. Ertesi gün 13.000 rpm de 2 dk santrifüj edildi. Son olarak vorteks yardımıyla karıştırılıp ELISA kitin içindeki 96 kuyucuklu plaka şablonuna standart ve örnekler yerleştirildi.

3.4.2. Serum ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması

Serum ve tükürük örnekleri bir gece öncesinde -80 °C'den çıkırılıp 1 gece +4 °C'de bekletildi. Örnekler vorteks yardımıyla karıştırılıp elisa kitinin içindeki 96 kuyucuklu plaka şablonuna standart ve örnekler yerleştirildi.

3.4.3. Serum, tükürük ve DOS örneklerinde asprosin ve piridinolin analizi

Serum, tükürük ve DOS örneklerinin asprosin ve piridinolin düzeyleri ticari olarak temin edilen kit (Sunred®, Lot: 202208, Çin) kullanılarak enzim bağlı immunosorbent ölçüm(ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Çalışma öncesi 2-8 °C'de muhafaza edilen ELISA kit reaktiflerinin ve -80°C'de muhafaza edilen serum, tükürük ve DOS örneklerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kör olarak kullanılacak kuyucuğa 50 µl standart sulandırıcısından eklendi. Standart kuyucuklarına iki katlı dilüsyonu yapılan standartlardan (160; 80; 40; 20 ve 10 ng/mL) 50 µl konuldu. Numune kuyucuklarına önce 40 µl serum eklendi ve ardından 10 µl biotine bağlı anti-asprosin ve anti-piridinolin antikoru eklendi. Daha sonra numune ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve hafifçe karıştırıldıktan sonra mikroparka 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama tamponu ile 30-45 saniye süresince 4 kez yıkanıp kör, serum örneklerinin ve standartların konulduğu her kuyucuğa 50 µl kromojen solüsyonu A eklendi ve hemen ardından 50 µl kromojen solüsyonu B eklendi. Daha sonra mikroparka karanlık

ortamda 37 °C'de 10 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.

Plakanın altındaki herhangi bir su damlası, parmak izi veya kabarcık oluşup oluşmadığı kontrol edildi ve zaman kaybetmeden 450 nm'de spektrofotometrik mikrolaka okuyucu ile kuyuların absorbans değerleri ölçüldü (Thermo Scientific Varioskan® Flash User Manual, Finland).

Ölçüm sonrası numunelerin absorbans değerlerinden Curve Expert programı (Versiyon 1.4) yardımıyla asprosin konsantrasyonları non-lineer regresyon modeli kullanılarak hesaplandı.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmada elde edilen veriler bir paket programı (IBM SPSS, Ver: 21,Şikago, Amerika) ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren demografik verilerin analizi için bağımsız T testinden yararlanılmıştır. Ayrıca nominal değişkenlerde deskriptif analizler uygulanmıştır. Gruplar içi bağımlı değişkenlerin incelenmesinde normal dağılım gösteren Eşleştirilmiş T testinden, normal dağılım göstermeyen değerler için Wilcoxon testinden yararlanılmıştır. Kategorik olan değişkenler için Ki-kare(χ^2) testi kullanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 23-58 yaş aralığında 30 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden 30 kişiden toplanan kan, tükürük ve dış eti oluşu sıvısı örnekleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında toplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan 30 hastanın 17'si(%56,7) kadın 13'ü(%43,3) erkektir.

Hastaların sigara içme alışkanlığı ve eğitim durumları tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların 12'si sigara kullanırken 18'i sigara kullanmamaktadır. Hastaların eğitim durumları; ilkokul mezunu %13, ortaokul mezunu %6,7, lise mezunu %20 ve üniversite mezunu %60 şeklinde dağılmaktadır. Bu analiz için deskriptif analiz uygulanmıştır.

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler		N(%)	SS	Ort	Min-max değeri	P*
Cinsiyet	Kadın	13 (%43,3)	0,504		0.625	
	Erkek	17(%56,7)				
Eğitim durumu	İlkokul	4 (%13)	1.08		0.768	
	Ortaokul	2 (%6.7)				
	Lise	6 (%20)				
	Üniversite	18(%60)				
Yaş		30(%100)	8.5	39.83	(23-58)	0.577
Sigara içme alışkanlığı	Evet	12(%40)	0,49		0.504	
	Hayır	18(%60)				

N:kişi sayısı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, P*: Ki-kare(χ^2) testi.

Periodontal klinik indekslerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri tablo 4.2’de gösterilmiştir. Sondalanabilen cep derinliği, Sondalamada kanama indeksi ve plak indeksinde tespit edilen klinik değerlerin tedavi sonrasında azaldığı bulunmuştur.

Periodontitisli hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki SCD, SKİ ve Pİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4. 2. Sondalanabilen cep derinliği, kanama indeksi ve plak indeksi ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	<i>Ort±SS (min-max) (median)</i>	<i>Ort±SS (min-max)(median)</i>	<i>p değeri</i>
SCD	2.29±0.26 (2-3) (2.26)	1.73±0.26 (1.25-2.11) (1.73)	<0.001*
SKİ	0.27±0.11 (0.10-0.60) (0.26)	0.12±0.11 (0.20-0.70) (0.10)	<0.001*
Pİ	0.31±0.15 (0.09-0.71) (0.31)	0.14±0.07 (0.05-0.40) (0.12)	<0.001*

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, P*: Bağımlı T testi, p<0.001: çok anlamlı

Periodantal öncesi ve sonrası asprosin hormonun değerleri tablo 4.3'te gösterilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası asprosin değerleri incelendiğinde, asprosin miktarının kanda, tükürükte ve DOS'ta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 4. 3. Kan, tükürük ve DOS'taki asprosin miktarlarının tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri

Asprosin	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	<i>Ortalama±SS (min-max) (median)</i>	<i>Ortalama±SS (min-max)(median)</i>	<i>p değeri</i>
Kan	27.37±21.70 (8.50-96.75) (18.82)	46.26±32.25 (13.81-139.70) (34.36)	0.001*
Tükürük	30.55±34.26 (8.35-183.62) (20.22)	33.62±20.91 (7.99-133.31) (29.03)	0.023*
DOS	69.02±18.01 (37.51-109) (64.92)	90.22±27.17 (6.03-139.86) (96.84)	<0.001*

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, P*: Bağımlı T testi, P†: Wilcoxon testi, p<0.05: anlamlı,

P<0.001: çok anlamlı

Periodontal tedavi öncesi ve sonrası piridinolin markırının değerleri tablo 4.4'te gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan periodontitisli hastaların tedavi öncesi ve sonrası piridinolin skorları değerlendirildiğinde, piridinolin markırının tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kanda anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Periodontal tedavi sonunda tükürük ve DOS'ta piridinolin konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir. Tükürükteki piridinolin seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak DOS'taki piridinolin seviyesindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4. 4. Kan, tükürük ve DOS'taki piridinolin seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri

Piridinolin	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	<i>Ortalama±SS (min-max) (median)</i>	<i>Ortalama±SS (min-max)(median)</i>	<i>p değeri</i>
Kan	26.32±25.68 (6.70-96.99) (14.90)	33.86±27.45 (6.73-99.65) (24.68)	0.001*
Tükürük	24.80±21.15 (6.23-80.59) (15.61)	20.76±15.27 (10.54-98.70) (18.58)	0.766*
DOS	69.81±17.31 (41.35-107.83) (68.84)	44.82±7.07 (29.52-65.30) (44.73)	0.001†

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, P*: Bağımlı T testi, P†: Wilcoxon testi, $P<0.001$: çok anlamlı.

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar esas olarak dişleri çevreleyen ve destekleyen diş eti ve kemiğin enfeksiyon ve iltihaplanmasının bir sonucudur. Periodontal hastalıklardan olan gingivitis formunda; diş etlerinde şişme, kızarıklık ve kanama gibi klinik bulguları görülmektedir. Periodontitis formunda ise; diş etleri çekilme, diş destekleyen kemik dokuda kayıplar görülür. Bu sert doku kaybı sonucunda dişte mobilite gerçekleşebilir. Bu süreç diş kaybına kadar ilerler.

Düşük yaşam standartlarının periodontitis prevalansını artırdığı yapılan bazı çalışmalarla da ortaya konmuştur[88]. Periodontitisin gelişmesinde bazı sosyal alışkanlıklar da etkili olabilir. Bu alışkanlıklara yetersiz ağız hijyeni örnek olarak verilebilir[89]. Bunların

dışında beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı ve alkol tüketimi de periodontitis oluşumunu tetiklemektedir[90]. Bu risk faktörlerine ek olarak sistemik hastalıklarla periodontitis arasında iki yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Birçok sistemik hastalık ve tedavisinde kullanılan ilaçlar da periodontitis gelişiminde önemli risk faktörleridir[91]. DM periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde rol oynayan sistemik hastalıkların başında gelmektedir[90]. Diyabet dışında kardiyovasküler hastalıklar, aids, pnömoni gibi solunum yolu rahatsızlıkları, alzheimer ve gastrointestinal hastalıklar da periodontitisle ilişkili sistemik hastalıklardandır [92, 93].

Periodontal hastalık gelişiminde patojen bakterilerin oluşturduğu biyofilm yapısının konağı etkilemesi kadar bu etkilenmenin sonucunda konağın ürettiği sitokinler de etkilidir[94]. Periodontitis karmaşık bir enfeksiyöz hastalık olup konağın genetik ve çevresel faktörleri tarafından da modifiye edilmektedir. Periodontal hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun başlıca sebepleri ise şunlardır: Floradaki mikroorganizmaların çeşitliliği, flora içeriğinin bireyden bireye değişmesi ve bireylerin bu patojen bakterilere cevabının farklı olması[95].

Periodontal hastalık sürecinde patojen mikroorganizmalar beyaz kan hücrelerini etkilemektedir. Bunun sonucunda ortama pro-inflamatuar mediatörler salınır[96]. Bu mediatörlerin salınımı sonucunda konaktan sitokinler salınır. Bu sitokinler periodontal ataçmana, alveoler kemiğe ve diş etine zarar vermektedir. Sonuç olarak geri dönüşümsüz kemik ve periodontal ataçman kaybı görülür[97].

Periodontal patojenler konak immün yanıtını aktive etmesi sonucunda enflamatuar mediatörler ve sitokinler salınarak periodontal yıkıma neden olur[98]. Periodontitis patogenezinde geniş bir sitokin ağının rol oynayarak yumuşak doku yıkımına ve kemik rezorpsiyonuna yol açtığı ortaya konmuştur[99]. Artmış interlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, interferon (IFN)- γ , indüklenmiş protein (IP)-10, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 RA) ve TNF - α periodontitis enflamatuar sürecinde rol oynar. Periodontitis patogenezinde bu enflamatuar sitokinlerin dışında IL-4, IL-1RA, IL-10, and IP-10 gibi düzenleyici sitokinlerin de salınımında artış görülür[100].

Literatür incelendiğinde ise periodontitisten etkilenen hastaların çoğunu erkek hastalar oluşturmaktadır [101]. Bu durumun nedeni olarak erkeklerin kadınlara göre daha kötü oral hijyene sahip olması görülebilir [101]. Çalışmamızda kadın hastaların sayısı erkek

hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda peridontitis ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda 30 yaş üstü yetişkin bireylerin %47.2' si periodontitis hastasıdır. Bu oran yaş ilerledikçe daha da yükselmektedir. 65 yaş ve üstü bireylerde periodontitis oranı % 70.1'e kadar çıkmaktadır[102, 103]. Bizim çalışmamızda yaş ile periodontitis arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durumun nedeni çalışmamızın örnek hacminin azlığı veya 60 yaş ve üstü bireylerin bulunmamasından kaynaklanabilir.

Sigara içme alışkanlığı hem periodontitis görülme ihtimalini hem de periodontitisin şiddetini artırmaktadır[104]. Ayrıca sigara kullanımı periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğü küçük olduğundan; sigara kullanan birey sayısı, sigara kullanmayan birey sayısına göre daha azdır.

Çalışmamızda evre 1 ve evre 2 periodontitisli 30 hasta yer almıştır. Bu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında; asprosin ve piridinolin seviyelerinin hem lokal hem de sistemik olarak belirlenebilmesi amacıyla kan, tükürük ve DOS örnekleri alınmıştır. Bu çalışmamızda evre 1 ve evre 2 periodontitisli hastaları seçmemizin nedenlerinden biri bu evrelerden daha ileri olan hastalarda diş kaybının olmasıdır. Kemik kaybının artması sonucu cep içindeki markerların miktarı ve içeriğinin değişmesi de gözlenebilir. Ayrıca çalışmamızda hastaların tedavi sonrasındaki durumu da değerlendirileceği için tedaviye olumlu yanıt vermesi daha kolay olan evre 1 ve evre 2 tercih edilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler arasında bir standart yakalanması amacıyla; herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş, sürekli ilaç kullanımı olmayan, son 6 ay içerisinde antibiyotik veya antienflamatuar ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Sondalamada kanama klinisyenler için gingivitis tablosunun tespitinde en yaygın kullanılan diagnostik belirteçlerden biridir. Sondalamada kanama gingivitis için iyi bir belirteç olmasına karşın periodontitisin ilerleme hızını ve hastalık aktivitesini göstermede zayıf bir belirteçtir[105–107]. Sondalamada kanama olmaması periodontal stabilitenin bir göstergesi olarak kullanılır[108]. Çalışmamızın sondalama kanama değerlerinde anlamlı bir azalma bulunmuştur. Bu bulgular tedavi sonrasında hastalarda periodontal stabilitenin sağlandığını bize göstermektedir.

Araştırmacılar uzun süredir periodontitisin varlığını, ilerlemesini ve klinik inflamasyon belirtilerini değerlendirmek için sondalanabilen cep derinliğinden faydalanmaktadır [109,110,111]. Sondalanabilen cep derinliğinde görülen artış hastalık aktivitesindeki bir artışın göstergesidir [112]. Periodontal parametrelerin ölçümünde, ölçüm araçlarının doğruluğu ve ölçümün tekrarlanabilmesi oldukça önemlidir. Bunun aksi durumunda, hastanın gerçek periodontal durumunun yanlış teşhis edilmesi veya doğru tedavinin uygulanamamasına neden olabilir. Sondalama derinliği, ölçülen bölgelerin periodontal inflamatuvar durumu ve ölçüm yapılan dişin anatomik özellikleriyle ilgili olduğu bilinmektedir [113]. Sondalanan cep derinliğindeki azalma periodontal tedavinin etkinliğini gösterir. Sondalama derinliği, klinisyenlerin tedavi sonuçlarını değerlendirmesi için öngörülebilir bir faktördür. Literatür incelendiğinde yapılan bazı çalışmalar[114, 115] cerrahi olmayan periodontal tedavinin orta ve derin periodontal ceplerde 1-2 mm azalma sağladığını ortaya koymuştur. Buna ek olarak klinik ataşman seviyelerinde de ortalama 0,5-2 mm arasında kazanç da sağlanabilir[114–118].

Bizim çalışmamızda da periodontal tedavi sonrasında sondalanabilen cep derinliği, literatürü destekleyecek şekilde anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca bu sonuçlar yapılan periodontal tedavinin etkinliğini destekler niteliktedir.

Periodontal tedavinin etkisinin kalıcı olabilmesi için hastanın oral hijyen alışkanlığı çok önemlidir. Hastalar etkin şekilde oral hijyen işlemlerini yapması durumunda periodontal sağlığın idamesi daha kolay olmaktadır [119]. Çalışmamızda kullanılan plak indeksi, mikrobiyal dental plağın diş eti marjindeki kısmını değerlendirmektedir. Rutin klinik muayenede kullanılan gingival indeks kadar güvenli değildir[120]. Bunun nedeni hastanın oral hijyen alışkanlıklarının plak indeksini kısa sürede ve doğrudan etkilemesidir. Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal tedaviyi takiben iyi bir oral hijyen alışkanlık kazanan hastalarda plak indeksinde azalma görülmektedir[119]. Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada plak indeksi periodontal tedavi sonrasında anlamlı şekilde azalmıştır[121]. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ağız hijyeni alışkanlıklarını daha düzenli şekilde uygulayan sistemik olarak sağlıklı hastalarda daha düşük plak indeksi tespit edilmiştir[122].

Bizim çalışmamızın bulgularına göre periodontal tedavi sonrasında plak indeksi değerleri anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu sonuçlarımız Promsudthi ve ark. [121] yaptığı çalışma sonuçları ile örtüşmektedir

SCD, PI ve SKİ değerlerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede azalması literatürdeki birçok çalışmayla uyumludur [105–108, 112–116, 118, 121].

Adipokinler adipoz dokudan salınan bioaktif maddelerdir. Fonksiyonları arasında iştah, enerji, lipid ve karbonhidrat metabolizması, kan basıncı ve inflamasyon üzerinde çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Bu adipokinlerden biri de yakın zamanda keşfedilen asprosin. Salınım yeri beyaz yağ dokusudur[123]. Asprosin, bilinmeyen G- protein bağlı reseptör yoluyla cAMP sinyal yolunu aktive eder. Bunun sonucunda hipotalamusta iştah uyarılır, karaciğerde de glikoz sentezi ya da salınımı uyarılır[10, 124]. Asprosin, açlık durumunda AGRP nöronlarını aktive eden besin alımını artıran oreksijenik bir hormondur[10]. Asprosindeki genetik eksiklik, iştahın azalmasına ve yağsız kütlenin artmasına neden olur[10]. Konjenital progerid sendromlu bireylerde vücut kitle indeksi ve asprosin düzeyi düşüktür ve bu durum sonucunda cilt altı yağ dokusu azalmaktadır[10].

Diyabet, farklı formlarıyla her yaş grubunda yaygın olarak görülebilen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kayıtlarına göre dünya genelinde 422 milyon diyabetli hasta vardır ve bunların yarısı hastalığının farkında değildir[125]. Tip 1, tip 2, gebeliğe bağlı diyabet ve diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri olmak üzere dört tip diyabet vardır. Tüm bu diyabet türlerinde pankreas hücrelerinin %90'ında insülin salgılamasında sorun vardır.

Hiperglisemiyi belirlemek için intravenöz glikoz tolerans testi kullanılan bir çalışmada; hipoglisemiyi kontrol etmek amacıyla hiperinsülinemi klemp testi yapılmıştır[126]. Bu çalışmada insülin direnci olan tip 1 diyabetli hastalarda asprosin miktarları normal bulunmuştur. Alkol kaynaklı olmayan karaciğer yağlanması görülen hastalarda insülin direncine rastlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda asprosin miktarları yükselir[126].

Tip 2 diyabetin patogenezi çoğunlukla insülin direncinden kaynaklanmaktadır. İnsülin direncinin bozulması insülin sinyalinin bozulmasından kaynaklanmaktadır[127, 128]. Asprosin, insülin direncine ve diyabete neden olabilir. Sonuç olarak dolaylı yoldan da glukoneogeneze öncülük eder.

Tip 2 diyabetli 60 hastayla non-diyabetik 60 hastanın serum asprosin değerlerini karşılaştıran bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre; tip 2 diyabetli hastalarda hem açlık hem de tokluk asprosin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Glikoz toleransı normal olan bireylerde tokluk asprosin düzeyleri açlık düzeylerine göre daha düşük

bulunmuştur[129]. Bunun gibi bazı çalışmalar asprosinle diyabet arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Yukarıdaki çalışmalarda [129] asprosinle diyabet arasındaki bir ilişkinin olduğunu tespit edilmiştir.

Periodontal hastalıklarla ilişkili sistemik hastalıklar değerlendirildiğinde; ateroskleroz kaynaklı koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık(inme) [43], diyabetes mellitus[44], obstrüktif akciğer hastalığı[45], polikistik over sendromu[46], osteoporoz[47], obezite[48] gibi birçok hastalıkla ilgili çalışma literatürde karşımıza çıkmaktadır.

Sistemik hastalıklardan olan diyabet, periodontal hastalıklar için ana risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca periodontitis ve diyabet kompleks kronik hastalıklardır. Bu iki hastalık birbirini çift yönlü etkilemektedir. Periodontitisli hastalarda glisemik kontrolü sağlamak da oldukça zordur[130].

Periodontitis ile diyabet arasındaki bu ilişkinin bir benzerini periodontitis ile asprosin arasında olabileceğini düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda, hastalardan periodontal tedavi öncesi alınan kan, tükürük ve DOS örneklerinde asprosin miktarının periodontal tedavi tamamlanıp idame fazına geçen hastalardaki asprosin miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış görülmüştür. Literatür incelendiğimizde periodontitisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında kanda, tükürükte ve DOS'ta asprosin seviyelerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Periodontitis; dişlerin destek dokularının atışman, kemik ve tedavi edilmezse diş kaybına yol açan ilerleyici enflamatuvar bir hastalıktır. Mikrobiyal dental plaktaki patojen mikroorganizmalar periodontal yıkıma neden olan konak immün yanıtını tetikler[131]. Periodontisteki doku yıkımının altında konağın immün yanıtı ve periodontal patojenler arasındaki karmaşık ilişki bulunmaktadır. Kemik yapımı ve yıkımı normal bireylerde kemik homeostazını dengelemek için birbiriyle ilişkilidir. Ancak periodontitis hastalarında bu denge yıkım yönünde değişmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da periodontitis hastalarında dolaşımda kemik yıkım belirteçleri bulunmuştur[132, 133]. Tip 1 kollajenin C-telopeptit piridinolin çapraz bağları, kollajen bozulması ve kemik yıkımının bir sonucu olarak dolaşıma salınmaktadır[134]. Bu Tip 1 kollajen, kemiğin organik matriksinin %90'ını oluşturur.

Cep derinliği ölçümü, sondalamada kanama, radyografik muayene ve klinik atışman kaybı gibi geleneksel ölçüm parametreleri periodontal hastalık durumlarının

değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır[135]. Ancak bu klinik periodontal parametreler sadece gerçekleşmiş olan periodontal hasara işaret etmekte olup periodontal hastalığın aktivitesi hakkında herhangi bir fikir vermez. Hastalığın gerçek anlamda aktivitesini tespit edebilmek için periodontitis sonucunda görülen biyokimyasal yıkım ürünlerinin incelenmesi gerekebilir.

Periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli bireylerle yapılan çalışmada tükürükteki çapraz karboksiterminal telopeptitli piridinolin miktarları incelenmiştir. Piridinolin molekülü her hastada tespit edilmesiyle birlikte, tükürükteki piridinolin miktarı sağlıklı hastalardan periodontitisli hastalara doğru artış göstermiştir. Bu çalışma tükürükteki piridinolinin periodontal hastalık ilerlemesinde bir biyobelirteç olarak kullanılacağını ortaya koymuştur[135]. Çalışmamızda periodontal tedavi sonrasında alınan tükürük örnekleri incelendiğinde tedavi öncesine göre piridinolin miktarında bir azalma tespit edilmiştir. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında tükürükteki piridinolin miktarını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Periodontal hastalık aktivitesinin tanısal bir belirteci olarak diş eti oluşu ya da peri-implant oluk sıvısındaki piridinolin seviyelerini değerlendiren çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur[136, 137]. C terminal bağlantılı piridinolinin gelecekteki kemik kaybını öngörebilmesi, klinik parametrelerle korelasyon göstermesi ve takip eden periodontal tedavi sonrasında miktarının azalacağı rapor edilmiştir[138].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada kemik kaybı olsun ya da olmasın peri-implant oluk sıvısı numunesi alınan hastalarda piridinolin seviyesi analiz edilmiştir. Klinik olarak sağlıklı bölgelerde daha düşük piridinolin seviyesi ölçülürken kemik kaybı olan bölgelerde bu değerler daha yüksek ölçülmüştür. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir[139]. Bizim çalışmamızda periodontal tedavi sonrasındaındaki DOS'taki piridinolin düzeyi, periodontal tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışmamızın bulguları Tümer ve ark. [139] yaptığı çalışmanın bulgularıyla örtüşmemektedir. Bu durumun piridinolin markırıyla yapılan çalışmanın dizaynının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hastaların plazma örneklerindeki piridinolin seviyesinin incelendiği bir çalışmada sağlıklı bireyler ile periodontitisli bireylerde benzer sonuçlar görülmüştür[133]. Bu

hastalarda plazmadaki piridinolin seviyesinin sağlıklı ve periodontitisli bireylerde benzer olması periodontitisin multifaktöriyel bir hastalık olması nedeni olabilir[140].

Yaptığımız çalışmada periodontal tedavi sonrasında kandaki piridinolin seviyesi, periodontal tedavi öncesine göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde periodontal tedavi öncesi ve sonrasında kandaki piridinolin seviyesini karşılaştıran benzer kapsamlı ve dizayn edilmiş bir çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- 1) Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında hastaların SCD, PI, SKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür.
- 2) Periodontal tedavi sonrasında kan, tükürük ve DOS'ta bulunan asprosin miktarları; tedavi öncesine göre anlamlı derecede bir artış görülmüştür.
- 3) Tedavi öncesi ve sonrasında kandaki piridinolin değerleri kıyaslandığında tedavi sonrasındaki değerlerde artış görülmüştür. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 4) Tedavi öncesi ve sonrasında tükürükte ve DOS'taki piridinolin değerleri tedavi sonrasında azalma göstermiştir. Ancak DOS'taki piridinolin değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 5) Hastaların periodontal tedavileri yapıldıktan sonra periodontal sağlık durumu elde edilebilir. Bu periodontal iyileşme durumunda dahi hastaların asprosin seviyesinde artış görülebilir. Bu durumda hastaların beslenme alışkanlıklarının da düzenlenmesi gerekebilir.
- 6) Hastaların periodontal ve sistemik sağlıklarının korumak için periodontal ve sistemik hastalıklara karşı eş zamanlı tedavi protokollerinin yapılması gerekir. Ayrıca bu tedavi süreçlerine ek olarak, hastaların altı ayda bir düzenli kontrole gelmeleri sağlanmalıdır.

KAYNAKÇA

- [1] Noah S. Gasner and Ryan S. Schure “Periodontal Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
- [2] S. Jepsen, J. Suvar, and J. Deschner, “The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity,” *Periodontol* 2000, Jun. 2020, pp. 125–153, doi: 10.1111/PRD.12326.
- [3] M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, and J. Otomo-Corgel, “Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action,” *J Clin Periodontol*, May 2017, pp. 456–462, doi: 10.1111/JCPE.12732.
- [4] I. Chapple, P. Bouchard, Maria Grazia Cagetti , Guglielmo Campus, Maria-Clotilde Carra, Fabio Cocco, Luigi Nibali, Philippe Hujoel, Marja L Laine, Peter Lingstrom, David J Manton, Eduardo Montero, Nigel Pitts, Hélène Rangé , Nadine Schlueter, Wim Teughels, Svante Twetman, Cor Van Loveren, Fridus Van der Weijden, Alexandre R Vieira and Andreas G Schulte.-J. of clinical, and undefined 2017, “Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on,” *Wiley Online Library*, Mar. 2017, pp. S39–S51, doi: 10.1111/jcpe.12685.
- [5] R. Genco and Wenche S Borgnakke -P. 2000, and undefined 2013, “Risk factors for periodontal disease,” *Wiley Online Library*, Jun. 2013, pp. 59–94, doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x.
- [6] Søren Jepsen, Jack G Caton, Jasim M Albandar, Nabil F Bissada, Philippe Bouchard, Pierpaolo Cortellini, Korkud Demirel, Massimo de Sanctis , Carlo Ercoli, Jingyuan Fan, Nicolaas C Geurs, Francis J Hughes, Lijian Jin, Alpdogan Kantarci, Evanthia Lalla, Phoebus N Madianos, Debora Matthews, Michael K McGuire , Michael P Mills, Philip M Preshaw, Mark A Reynolds, Anton Sculean, Cristiano Susin, Nicola X West and Kazuhisa Yamazaki, “Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions,” *J Clin Periodontol*, Jun. 2018, pp. S219–S229, doi: 10.1111/JCPE.12951.
- [7] Jasim M. Albandar, Cristiano Susin and Francis J. Hughes, “Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations,” *Wiley Online Library*, Jun. 2018, pp. S171–S189, doi: 10.1111/jcpe.12947.
- [8] B. L. Mealey, T. W. Oates and American Academy of Periodontology, “Diabetes mellitus and periodontal diseases.,” *J Periodontol*, Aug. 2006, pp. 1289–303, doi: 10.1902/jop.2006.050459.
- [9] Chase Romere, Clemens Duerschmid, Juan Bournat, Petra Constable, Mahim Jain, Fan Xia, Pradip K Saha, Maria Del Solar, Bokai Zhu, Brian York, Poonam Sarkar, David A Rendon, M Waleed Gaber, Scott A LeMaire, Joseph S Coselli, Dianna M Milewicz, V Reid Sutton, Nancy F Butte, David D Moore and Atul R Chopra, “Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone,” *Cell* , Apr. 2016, pp. 566–579, doi: 10.1016/J.CELL.2016.02.063.

- [10] Clemens Duerschmid, Yanlin He, Chunmei Wang, Chia Li, Juan C Bournat, Chase Romere, Pradip K Saha, Mark E Lee, Kevin J Phillips, Mahim Jain, Peilin Jia, Zhongming Zhao, Monica Farias, Qi Wu, Dianna M Milewicz, V Reid Sutton, David D Moore, Nancy F Butte, Michael J Krashes, Yong Xu and Atul R Chopra, "Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone," *Nat Med*, 2017, pp. 1444–1453, doi: 10.1038/NM.4432
- [11] Gisela Wilcox, "Insulin and Insulin Resistance," *Clin Biochem Rev*, 2005.
- [12] Hasan Basri Savaş ve Fatih Gültekin, "İnsülin Direnci ve Klinik Önemi," *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, Sep. 2017, pp. 116–125, doi: 10.17343/SDUTFD.264358.
- [13] Niki M. Moutsopoulos and Phoebus N. Madianos, "Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections," *Ann N Y Acad Sci*, 2006, pp. 251–264, doi: 10.1196/ANNALS.1366.032.
- [14] S. Torabi and A. Soni, "Histology, Periodontium," *StatPearls*, Mar. 2022, Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570604/>
- [15] M. Rathee and P. Jain, "Embryology, Teeth," *StatPearls*, Jul. 2021, Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560515/>
- [16] A. H. Melcher, "On the repair potential of periodontal tissues," *J Periodontol*, May 1976, pp. 256–260, doi: 10.1902/JOP.1976.47.5.256.
- [17] R. D. Willis and C. J. DiCosimo, "The absence of proprioceptive nerve endings in the human periodontal ligament: the role of periodontal mechanoreceptors in the reflex control of mastication," *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1979, pp. 108–115, doi: 10.1016/0030-4220(79)90046-X.
- [18] J. Slots, "Periodontology: past, present, perspectives," *Periodontol 2000*, Jun. 2013, pp. 7–19, doi: 10.1111/PRD.12011.
- [19] I. L. C. Chapple and J. B. Matthews, "The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction," *Periodontol 2000*, Feb. 2007, pp. 160–232, doi: 10.1111/J.1600-0757.2006.00178.X.
- [20] G. C. Armitage, M. P. Cullinan, and G. J. Seymour, "Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction," *Periodontol 2000*, Jun. 2010, pp. 7–11, doi: 10.1111/J.1600-0757.2010.00359.X.
- [21] U. Van Der Velden, "Purpose and problems of periodontal disease classification," *Periodontol 2000*, 2005, pp. 13–21, doi: 10.1111/J.1600-0757.2005.00127.X.
- [22] G. C. Armitage, "Classifying periodontal diseases--a long-standing dilemma," *Periodontol 2000*, 2002, pp. 9–23, doi: 10.1034/J.1600-0757.2002.03002.X.
- [23] Jack G Caton, Gary Armitage, Tord Berglundh, Iain L C Chapple, Søren Jepsen, Kenneth S Kornman, Brian L Mealey, Panos N Papapanou, Mariano Sanz and Maurizio S Tonetti, "A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification," *J Clin Periodontol*, Jun. 2018, pp. S1–S8, doi: 10.1111/JCPE.12935.

- [24] V. Baelum and R. López, "Periodontal disease epidemiology - learned and unlearned?," *Periodontol* 2000, Jun. 2013, pp. 37–58, doi: 10.1111/J.1600-0757.2012.00449.X.
- [25] G. C. Armitage, "Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases," *Periodontol* 2000, 2004, pp. 9–21, doi: 10.1046/J.0906-6713.2002.003421.X.
- [26] R. C. Page and P. I. Eke, "Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis.," *J Periodontol*, Jul. 2007, pp. 1387–1399, doi: 10.1902/jop.2007.060264.
- [27] M. S. Tonetti and N. Claffey, "Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology," *J Clin Periodontol*, 2005, pp. 210–213, doi: 10.1111/J.1600-051X.2005.00822.X.
- [28] Mahajan Aaditi, Kolte Rajashri and Kolte Abhay, "Development and evolution of classification of periodontal diseases: An insight - Int Dent J Stud Res." <https://www.idjsronline.com/article-details/461>
- [29] "Constitution of the World Health Organization." <https://www.who.int/about/governance/constitution>
- [30] A. Mariotti and A. F. Hefti, "Defining periodontal health," *BMC Oral Health*, Sep. 2015, pp. 1–18, doi: 10.1186/1472-6831-15-S1-S6/TABLES/1.
- [31] N. P. Lang and P. M. Bartold, "Periodontal health," *J Periodontol*, Jun. 2018, pp. 9–16, doi: 10.1002/JPER.16-0517.
- [32] D. F. Kinane, "Periodontitis modified by systemic factors," *Ann Periodontol*, 1999, pp. 54–64, doi: 10.1902/ANNALS.1999.4.1.54.
- [33] N. Zmora, S. Bashiardes, M. Levy, and E. Elinav, "The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease," *Cell Metab*, Mar. 2017, pp. 506–521, doi: 10.1016/J.CMET.2017.02.006.
- [34] H. Loe, E. Theilade, and S. B. Jensen, "EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN," *J Periodontol*, 1965, pp. 177–187 doi: 10.1902/JOP.1965.36.3.177.
- [35] D. A. White, G Tsakos, N B Pitts, E Fuller, G V A Douglas, J J Murray and J G Steele "Adult Dental Health Survey 2009: common oral health conditions and their impact on the population," *Br Dent J*, Dec. 2012, pp. 567–572 doi: 10.1038/SJ.BDJ.2012.1088.
- [36] T. Takata, M. Matsuura, M. Murashima, M. Miyauchi, and H. Nikai, "Periodontitis in the House Musk Shrew (*Suncus murinus*): A Potential Animal Model for Human Periodontal Disease," *J Periodontol*, Feb. 1999, pp. 195–200, doi: 10.1902/jop.1999.70.2.195.
- [37] M. G. Newman and F. Carranza, *Clinical Periodontology 10 Edition*. 2006.
- [38] M. S. Tonetti, H. Greenwell, and K. S. Kornman, "Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition," *J Periodontol*, Jun. 2018, pp. S159–S172, doi: 10.1002/JPER.18-0006.
- [39] N. Babay, F. Alshehri, and R. Al Rowis, "Majors highlights of the new 2017 classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions," *Saudi Dental Journal*, Jul. 2019, pp. 303–305, doi: 10.1016/J.SDENTJ.2019.04.006.

- [40] D. Richards, "Oral Diseases affect some 3.9 Billion people," *Evidence-Based Dentistry* 2013 14:2, Jun. 2013, pp. 35–35, doi: 10.1038/sj.ebd.6400925.
- [41] P. I. Eke, Bruce A Dye, Liang Wei, Gary D Slade, Gina O Thornton-Evans, Wenche S Borgnakke, George W Taylor, Roy C Page, James D Beck and Robert J Genco "Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012," *J Periodontol*, May 2015, pp. 611–622, doi: 10.1902/JOP.2015.140520.
- [42] F. A. Scannapieco, "Systemic effects of periodontal diseases," *Dent Clin North Am*, 2005, pp. 533–550, doi: 10.1016/J.CDEN.2005.03.002.
- [43] J. Beck, R. Garcia, G. Heiss, P. S. Vokonas, and S. Offenbacher, "Periodontal Disease and Cardiovascular Disease.," *J Periodontol*, , Oct. 1996, pp. 1123–1137, doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1123.
- [44] R. Saini, S. Saini, and R. Sugandha, "Periodontal disease: The sixth complication of diabetes," *J Family Community Med*, Apr. 2011, p. 31, doi: 10.4103/1319-1683.78636.
- [45] F. A. Scannapieco, R. B. Bush, and S. Paju, "Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review.," *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*, 2003, pp. 54–69, doi: 10.1902/ANNALS.2003.8.1.54.
- [46] Ö. Özçaka, B. Ö. Ceyhan, A. Akcali, N. Biçakci, D. F. Lappin, and N. Buduneli, "Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation?," *J Periodontol*, Dec. 2012, pp. 1529–1537, doi: 10.1902/JOP.2012.110588.
- [47] N. C. Geurs, "Osteoporosis and periodontal disease," *Periodontol 2000*, Jun. 2007, pp. 29–43, doi: 10.1111/J.1600-0757.2006.00194.X.
- [48] N. Pischon, N. Heng, J. P. Bernimoulin, B. M. Kleber, S. N. Willich, and T. Pischon, "Obesity, inflammation, and periodontal disease," *J Dent Res*, May 2007, pp. 400–409, doi: 10.1177/154405910708600503.
- [49] S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith, and R. L. Kent, "Microbial complexes in subgingival plaque," *J Clin Periodontol*, 1998, pp. 134–144, doi: 10.1111/J.1600-051X.1998.TB02419.X.
- [50] H. Larjava, L. Koivisto, L. Häkkinen, and J. Heino, "Epithelial integrins with special reference to oral epithelia.," *J Dent Res*, Dec. 2011, pp. 1367–76, doi: 10.1177/0022034511402207.
- [51] B. J. Paster, S K Boches, J L Galvin, R E Ericson, C N Lau, V A Levanos, A Sahasrabudhe and F E Dewhirst "Bacterial diversity in human subgingival plaque," *J Bacteriol*, 2001, pp. 3770–3783, doi: 10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001.
- [52] E. E. Mann and D. J. Wozniak, "Pseudomonas biofilm matrix composition and niche biology," *FEMS Microbiol Rev*, Jul. 2012, pp. 893–916, doi: 10.1111/J.1574-6976.2011.00322.X.
- [53] Joel D Rudney, Pratik D Jagtap, Cavan S Reilly, Ruoqiong Chen, Todd W Markowski, LeeAnn Higgins, James E Johnson and Timothy J Griffin, "Protein relative abundance patterns associated with

- sucrose-induced dysbiosis are conserved across taxonomically diverse oral microcosm biofilm models of dental caries,” *Microbiome*, Dec. 2015, p. 69, doi: 10.1186/S40168-015-0136-Z.
- [54] Julio A Carrion, Elizabeth Scisci, B. Miles, Gregory J. Sabino, Amir E. Zeituni, Ying Gu, Adam Bear, C. Genco, David L. Brown and C. Cutler, “Microbial Carriage State of Peripheral Blood Dendritic cells (DCs) in Chronic Periodontitis Influences DC Differentiation, Atherogenic Potential,” *J Immunol*, Sep. 2012, p. 3178, doi: 10.4049/JIMMUNOL.1201053.
- [55] R. Ross and B. Dodet, “Atherosclerosis is an inflammatory disease,” *Am Heart J*, Nov. 1999, pp. S419–S420, doi: 10.1016/S0002-8703(99)70266-8.
- [56] P. Libby, “Inflammation in atherosclerosis,” *Nature* 2002 , Dec. 2002, pp. 868–874 doi: 10.1038/nature01323.
- [57] M. Sanz, Alvaro Marco Del Castillo, Søren Jepsen, Jose R Gonzalez-Juanatey, Francesco D’Aiuto, Philippe Bouchard, Iain Chapple, Thomas Dietrich, Israel Gotsman, Filippo Graziani, David Herrera, Bruno Loos, Phoebus Madianos, Jean-Baptiste Michel, Pablo Perel, Burkert Pieske, Lior Shapira, Michael Shechter, Maurizio Tonetti, Charalambos Vlachopoulos and Gernot Wimmer, “Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report,” *J Clin Periodontol*, Mar. 2020, pp. 268–288, doi: 10.1111/JCPE.13189.
- [58] R. Bashir, M. Hosein, Z.- Rubab, T. Saghir, and F. Saher, “Periodontitis And Myocardial Infarction Risk: A Case-Control Study,” *Pakistan Heart Journal*, Jan. 2022, pp. 315–320, doi: 10.47144/PHJ.V54I4.2141.
- [59] A. Cekici, A. Kantarci, H. Hasturk, and T. E. Van Dyke, “Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease,” *Periodontol 2000*, Feb. 2014, pp. 57–80, doi: 10.1111/PRD.12002.
- [60] I. M. Velsko, Sasanka S Chukkapalli, Mercedes F Rivera, Ju-Youn Lee, Hao Chen, Donghang Zheng, Indraneel Bhattacharyya, Pandu R Gangula, Alexandra R Lucas and Lakshmyya Kesavalu, “Active Invasion of Oral and Aortic Tissues by Porphyromonas gingivalis in Mice Causally Links Periodontitis and Atherosclerosis,” *PLoS One*, May 2014, p. e97811, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0097811.
- [61] F. C. Gibson, Charlie Hong, Hsin-Hua Chou, Hiromichi Yumoto, Jiqui Chen, Egil Lien, Jodie Wong and Caroline Attardo Genco, “Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice,” *Circulation*, Jun. 2004, pp. 2801–2806, doi: 10.1161/01.CIR.0000129769.17895.F0.
- [62] E. Lalla, Ira B Lamster, Marion A Hofmann, Loredana Bucciarelli, Adrienne P Jerud, Sid Tucker, Yan Lu, Panos N Papapanou and Ann Marie Schmidt, “Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Aug. 2003, pp. 1405–1411, doi: 10.1161/01.ATV.0000082462.26258.FE.
- [63] Peter B Lockhart, Ann F Bolger, Panos N Papapanou, Olusegun Osinbowale, Maurizio Trevisan, Matthew E Levison, Kathryn A Taubert, Jane W Newburger, Heather L Gornik, Michael H Gewitz, Walter R Wilson, Sidney C Smith Jr and Larry M Baddour, “Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from

- the American Heart,” *Am Heart Assoc*, May 2012, pp. 2520–2544, doi: 10.1161/CIR.0b013e31825719f3.
- [64] F. Cavrini, Vittorio Sambri, Annette Moter, Dora Servidio, Antonella Marangoni, Lucio Montebugnoli, Federico Foschi, Carlo Prati, Roberto Di Bartolomeo and Roberto Cevenini, “Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: Report of two cases,” *J Med Microbiol*, Jan. 2005, pp. 93–96, doi: 10.1099/JMM.0.45845-0/CITE/REFWORKS.
- [65] S. G. Walker and C. A. Genco, “Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* Target vulnerability View project,” 2000, doi: 10.1111/j.1600-0757.1999.tb00162.x.
- [66] C. Hayashi, Jason Viereck, Ning Hua, Alkystis Phinikaridou, Andrés G Madrigal, Frank C Gibson 3rd, James A Hamilton and Caroline A Genco, “*Porphyromonas gingivalis* accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice,” *Atherosclerosis* Mar. 2011, , pp. 52–59, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2010.12.009.
- [67] M. D. Williams, C. A. Kerber, and H. F. Tergin, “Unusual presentation of Lemierre’s syndrome due to *Fusobacterium nucleatum*,” *J Clin Microbiol*, Jul. 2003, pp. 3445–3448, doi: 10.1128/JCM.41.7.3445-3448.2003.
- [68] R. Sonti and C. Fleury, “*Fusobacterium necrophorum* presenting as isolated lung nodules,” *Respir Med Case Rep*, Jan. 2015, pp. 80–82, doi: 10.1016/J.RMCR.2015.05.011.
- [69] G. Hajishengallis, M. Wang, G. J. Bagby, and S. Nelson, “Importance of TLR2 in Early Innate Immune Response to Acute Pulmonary Infection with *Porphyromonas gingivalis* in Mice,” *The Journal of Immunology*, Sep. 2008, pp. 4141–4149, doi: 10.4049/JIMMUNOL.181.6.4141.
- [70] S. M. Heo, R. S. Sung, F. A. Scannapieco, and E. M. Haase, “Genetic relationships between *Candida albicans* strains isolated from dental plaque, trachea, and bronchoalveolar lavage fluid from mechanically ventilated intensive care unit patients,” *J Oral Microbiol*, 2011, doi: 10.3402/JOM.V3I0.6362.
- [71] I. Suzart Gomes-Filho, Thais Feitosa Leitão de Oliveira, Simone Seixas da Cruz, Johelle de Santana Passos-Soares, Soraya Castro Trindade, Michelle Teixeira Oliveira, Adelmir Souza-Machado, Álvaro Augusto Cruz, Maurício Lima Barreto and Gregory John Seymour, “Influence of periodontitis in the development of nosocomial pneumonia: a case control study,” *Wiley Online Library*, May 2014, pp. 82–90, doi: 10.1902/jop.2013.130369.
- [72] A. N. Porto, Alvaro H Borges, Grace Rocatto, Fernanda Z Matos, Alexandre M Borba, F L Miranda Pedro, Suellen L Lima, Mateus R Tonetto, Matheus C Bandéca and A M Fabio Aranha, “Periodontal and Microbiological Profile of Intensive Care Unit Inpatients,” *J Contemp Dent Pract*, Oct. 2016, pp. 807–814, doi: 10.5005/JP-JOURNALS-10024-1935.
- [73] E. Roulis, A. Polkinghorne and P. Timms, “*Chlamydia pneumoniae*: modern insights into an ancient pathogen,” *Elsevier*, Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X12001977?casa_token=a0vhlPQpuZcA

AAAA:dllpLKX37JuC2VQ-TIV3cLeI-
xuQWKqfnD8xbkC_rp3PEflgNgDmGi3LdDGjgaDiVC_QreqJnPY

- [74] P. Mäntylä, M. Stenman, M. Paldanius, P. Saikku, T. Sorsa, and J. H. Meurman, "Chlamydia pneumoniae together with collagenase-2 (MMP-8) in periodontal lesions," *Oral Dis*, Jan. 2004, pp. 32–35, doi: 10.1046/J.1354-523X.2003.00980.X.
- [75] S. Filardo, Marisa Di Pietro, Giovanna Schiavoni, Gianluca Minniti, Emanuela Ortolani, Silvio Romano and Rosa Sessa, "Chlamydia pneumoniae clinical isolate from gingival crevicular fluid: A potential atherogenic strain," *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, doi: 10.3389/FCIMB.2015.00086/FULL.
- [76] B. F. Keele, Fran Van Heuverswyn, Yingying Li, Elizabeth Bailes, Jun Takehisa, Mario L Santiago, Frederic Bibollet-Ruche, Yalu Chen, Louise V Wain, Florian Liegeois, Severin Loul, Eitel Mpoudi Ngole, Yanga Bienvenue, Eric Delaporte, John F Y Brookfield, Paul M Sharp, George M Shaw, Martine Peeters and Beatrice H Hahn "Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1," *Science*, Jul. 2006, pp. 523–526, doi: 10.1126/SCIENCE.1126531.
- [77] N. R. Faria, Andrew Rambaut, Marc A Suchard, Guy Baele, Trevor Bedford, Melissa J Ward, Andrew J Tatem, João D Sousa, Nimalan Arinaminpathy, Jacques Pépin, David Posada, Martine Peeters, Oliver G Pybus and Philippe Lemey, "HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations," *Science*, Oct. 2014, pp. 56–61, doi: 10.1126/SCIENCE.1256739.
- [78] P. Stanko and L. Izakovicova Holla, "Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review," 2014, pp. 35–38, doi: 10.5507/bp.2014.005.
- [79] F. Nishimura, Y. Iwamoto, J. Mineshiba, A. Shimizu, Y. Soga, and Y. Murayama, "Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- α in a 2-way relationship," *Wiley Online Library*, Jan. 2003, pp. 97–102, doi: 10.1902/jop.2003.74.1.97.
- [80] S. Sugiyama, Shun-suke Takahashi, Fumi-aki Tokutomi, Ayaka Yoshida, Kyo Kobayashi, Fumihiko Yoshino, Satoko Wada-Takahashi, Toshizo Toyama, Kiyoko Watanabe, Nobushiro Hamada, Kazuo Todoki, and Masaichi-Chang-il Lee, "Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model," pp. 2012–2013, doi: 10.3164/jcbrn.111103.
- [81] W. Teeuw, V. Gerdes. and Bruno G Loos, "Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis," *Am Diabetes Assoc.:* <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/33/2/421/27273>
- [82] B. Mealey, T. W Oates -J. of periodontology, 2006, "Diabetes mellitus and periodontal diseases," *Wiley Online Library* Aug. 2006, , pp. 1289–1303, doi: 10.1902/jop.2006.050459
- [83] A. Sarı, "Postmenopozal osteoporozu önlemede hormon replasman tedavisinin etkisi." <http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/handle/11468/7551>
- [84] F. Kargın ve U. R. Fidancı, "Kemik Metabolizmasının İzlenmesinde Biyokimyasal Belirteçler ve Klinik Önemi." <http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/Kisisel/Yayinlar/M53-Kemik.html>

- [85] R. H. Christenson, "Biochemical markers of bone metabolism: an overview," *Clin Biochem*, Dec. 1997, pp. 573–593, doi: 10.1016/S0009-9120(97)00113-6.
- [86] D. C. Bauer, Patrick Garnero, Stephanie L Harrison, Jane A Cauley, Richard Eastell, Kris E Ensrud and Eric Orwoll, "Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study," *J Bone Miner Res*, Dec. 2009, pp. 2032–2038, doi: 10.1359/JBMR.090526.
- [87] H. Löe, "The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems," *J Periodontol*, Nov. 1967, pp. 610–616, doi: 10.1902/JOP.1967.38.6.610.
- [88] H. S. Schuch, Karen G. Peres, Flavio F. Demarco, Bernardo L. Horta, Denise P. Gigante, Marco A. Peres and Loc G. Do, "Effect of life-course family income trajectories on periodontitis: Birth cohort study," *Wiley Online Library*, Apr. 2018, pp. 394–403, doi: 10.1111/jcpe.12845.
- [89] A. Lertpimonchai, S. Rattanasiri, S. Arj-Ong Vallibhakara, J. Attia, and A. Thakkestian, "The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis," *Int Dent J*, Dec. 2017, p. 332, doi: 10.1111/IDJ.12317.
- [90] T. K. Sakki, M. L. E. Knuuttila, S. S. Vimpri, and M. S. L. Hartikainen, "Association of lifestyle with periodontal health," *Community Dent Oral Epidemiol*, 1995, pp. 155–158, doi: 10.1111/J.1600-0528.1995.TB00220.X.
- [91] J. Kim and S. Amar, "Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship," *Odontology / the Society of the Nippon Dental University*, Sep. 2006, p. 10, doi: 10.1007/S10266-006-0060-6.
- [92] S. Gaur and R. Agnihotri.-Gerontology international, 2015, "Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association?," *Wiley Online Library*, Apr. 2014, pp. 391–404, doi: 10.1111/ggi.12425.
- [93] F. Q. Bui, Cassio Luiz Coutinho Almeida-da-Silva, Brandon Huynh, Alston Trinh, Jessica Liu, Jacob Woodward, Homer Asadi, and David M. Ojcius, "Association between periodontal pathogens and systemic disease," *Biomed J*, Feb. 2019, pp. 27–35doi: 10.1016/J.BJ.2018.12.001.
- [94] P. D. Marsh, "Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease," *BMC Oral Health*, 2006, doi: 10.1186/1472-6831-6-S1-S14.
- [95] S. S. Socransky and A. D. Haffajee, "The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts," *J Periodontol*, Apr. 1992, pp. 322–331, doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322.
- [96] O. Andrukhov, C. Ulm, H. Reischl, P. Q. Nguyen, M. Matejka, and X. Rausch-Fan, "Serum cytokine levels in periodontitis patients in relation to the bacterial load," *Wiley Online Library*, Jun. 2011, pp. 885–892, doi: 10.1902/jop.2010.100425.
- [97] E. Gemmell, R. Marshall and G. Seymour.-P. 2000, and undefined 1997, "Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease," *Wiley Online Library*, 2000, pp. 112–143, doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00194.x.
- [98] D. Kumaresan, Aruna Balasundaram, Vanaja Krishna Naik and Deva Priya Appukuttan -E. journal of, 2016, "Gingival crevicular fluid periostin levels in chronic periodontitis patients following

- nonsurgical periodontal treatment with low-level laser therapy,” 2016, pp. 546–550, doi: 10.4103/1305-7456.195179.
- [99] Niklaus P. Lang, Jan Lindhe, Klinik Periodontoloji Ve Diş Hekimliğinde İmplant Uygulamaları, Altıncı baskı, Ankara Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2022, II. Cilt, S.152
- [100] F. Cairo Michele Nieri, Anna Maria Gori, Paolo Tonelli, Roberto Branchi, Sergio Castellani, Rosanna Abbate and Giovan Paolo Pini-Prato.-E. J. O., and undefined 2010, “Markers of systemic inflammation in periodontal patients: chronic versus aggressive periodontitis. An explorative cross-sectional study,” *researchgate.net*, 2010, https://www.researchgate.net/profile/Sergio-Castellani/publication/45151999_Markers_of_systemic_inflammation_in_periodontal_patients_chronic_versus_aggressive_periodontitis_An_explorative_cross-sectional_study/links/56f042ab08ae70bdd6c9472b/Markers-of-systemic-inflammation-in-periodontal-patients-chronic-versus-aggressive-periodontitis-An-explorative-cross-sectional-study.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail
- [101] E. Ioannidou, “The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis,” *Front Public Health*, Aug. 2017, p. 189, doi: 10.3389/FPUH.2017.00189.
- [102] P. I. Eke, R. C. Page, L. Wei, G. Thornton-Evans, and R. J. Genco, “Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis,” *J Periodontol*, Dec. 2012, pp. 1449–1454, doi: 10.1902/JOP.2012.110664.
- [103] P. I. Eke, G. Thornton-Evans, B. Dye, and R. Genco, “Advances in Surveillance of Periodontitis: The Centers for Disease Control and Prevention Periodontal Disease Surveillance Project,” *J Periodontol*, Nov. 2012, pp. 1337–1342, doi: 10.1902/JOP.2012.110676.
- [104] L. I. T. Luzzi, S. L. A. Gregghi, E. Passanezi, A. C. P. Sant’Ana, J. R. P. Lauris, and T. M. Cestari, “Evaluation Of Clinical Periodontal Conditions In Smokers And Non-Smokers,” *Journal of Applied Oral Science*, 2007, p. 512, doi: 10.1590/S1678-77572007000600011.
- [105] G. Greenstein, “The Role of Bleeding upon Probing in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Literature Review,” *J Periodontol*, Dec. 1984, pp. 684–688, doi: 10.1902/JOP.1984.55.12.684.
- [106] A. D. Haffajee, S. S. Socransky, and J. M. Goodson, “Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity,” *J Clin Periodontol*, 1983, pp. 257–265, doi: 10.1111/J.1600-051X.1983.TB01274.X.
- [107] N. Claffey and J. Egelberg, “Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients,” *J Clin Periodontol*, 1995, pp. 690–696, doi: 10.1111/J.1600-051X.1995.TB00828.X.
- [108] N. P. Lang, R. Adler, A. Joss, and S. Nyman, “Absence of bleeding on probing An indicator of periodontal stability,” *J Clin Periodontol*, 1990, pp. 714–721, doi: 10.1111/J.1600-051X.1990.TB01059.X.
- [109] Srinivas Sulugodu Ramachandra , Dhoom Singh Mehta, Nagarajappa Sandesh, Vidya Baliga and Janardhan Amarnath, “Periodontal Probing Systems: A Review of Available Equipment|March2011|Compendium.”

<https://www.aegisdentalnetwork.com/cced/2011/03/periodontal-probing-systems-a-review-of-available-equipment>

- [110] P. V. Goldberg, F. L. Higginbottom, and T. G. Wilson, "Periodontal considerations in restorative and implant therapy," *Periodontol 2000*, 2001, pp. 100–109, doi: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250108.x.
- [111] S. Hourdin, D. Glez, and O. Sorel, "[Periodontal diagnosis in orthodontics]," *Orthod Fr*, Mar. 2010, pp. 9–17, doi: 10.1051/ORTHODFR/2010003.
- [112] J. M. Goodson, "Clinical measurements of periodontitis," *J Clin Periodontol*, 1986, pp. 446–455, doi: 10.1111/J.1600-051X.1986.TB01489.X.
- [113] S. E. Meseli, B. Kuru, and L. Kuru, "Relationships between initial probing depth and changes in the clinical parameters following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis," *J Istanb Univ Fac Dent*, Apr. 2017, p. 11, doi: 10.17096/JIUF.D.40993.
- [114] J. Tunkel, A Heinecke and T F Flemmig.-J. of clinical, and undefined 2002, "A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis," *Wiley Online Library*, 2002, pp. 72–81, doi: 10.1034/j.1600-051X.29.s3.4.x.
- [115] I. Sanz, B. Alonso, M. Carasol, D. Herrera, and M. Sanz, "Nonsurgical treatment of periodontitis," *Journal of Evidence-Based Dental Practice* Sep. 2012, pp. 76–86, doi: 10.1016/S1532-3382(12)70019-2.
- [116] C. Cobb.-J. of clinical periodontology and undefined 2002, "Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing," *Wiley Online Library*, 2002, pp. 22–32, doi: 10.1034/j.1600-051X.29.s2.4.x.
- [117] G A Van der Weijden and M F Timmerman.-J. of clinical and undefined 2002, "A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis," *Wiley Online Library*, 2002, pp. 55–71, doi: 10.1034/j.1600-051X.29.s3.3.x.
- [118] J. Suvan.-P. 2000 and undefined 2005, "Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy," *Wiley Online Library*, 2005, pp. 48–71, doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.03794.x.
- [119] C. H. DeVore, F. M. Beck, and J. E. Horton, "Plaque Score Changes Based Primarily on Patient Performance at Specific Time Intervals," *J Periodontol*, Jun. 1990, pp. 343–346, doi: 10.1902/JOP.1990.61.6.343.
- [120] H. F. Wolf and T. M. Hassell, Eds., "Indices," *Color Atlas of Dental Hygiene: Periodontology*, 2006, doi: 10.1055/B-0034-56500.
- [121] A. Promsudthi, S. Pimapsri, C. Deerochanawong, and W. Kanchanasita, "The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects," *Oral Dis*, Sep. 2005, pp. 293–298, doi: 10.1111/J.1601-0825.2005.01119.X.
- [122] P. K. Sreenivasan, K. V. V. Prasad, and S. B. Javali, "Oral health practices and prevalence of dental plaque and gingivitis among Indian adults," *Clin Exp Dent Res*, Jun. 2016, p. 6, doi: 10.1002/CRE2.15.

- [123] M. Gizem Keser ve N. Ünüsan “Turkish Journal of Diabetes and Obesity / Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi Review / Derleme Asprosin ve Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri Asprosin and Effects on Glucose Metabolism”, doi: 10.25048/tudod.840549.
- [124] E. Li, Haili Shan, Liqun Chen, Aijun Long, Yuanyuan Zhang, Yang Liu, Liangjie Jia, Fangchao Wei, Jinbo Han, Tong Li, Xiaohui Liu, Haiteng Deng and Yiguo Wang, “OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin,” *Cell Metab*, Aug. 2019, pp. 319-328.e8, doi: 10.1016/J.CMET.2019.05.022.
- [125] WHO Global Report, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, 2016, p. 11, Accessed: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttps://apps.who.int/iris/handle/10665/204871%0Ahttp://www.who.int
- [126] J. B. Groener, Aikaterini Valkanou, Zoltan Kender, Jan Pfeiffenberger, Lars Kihm, Thomas Fleming, Peter Paul Nawroth and Stefan Kopf, “Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes,” *PLoS One*, Sep. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0222771.
- [127] R. A. DeFronzo, “Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM,” *Diabetes*, 1988, pp. 667–687, doi: 10.2337/DIAB.37.6.667.
- [128] R. A. DeFronzo, “Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus,” *Medical Clinics of North America*, Jul. 2004, pp. 787–835, doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
- [129] X. Zhang, H. Jiang, X. Ma, and H. Wu, “Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus,” *J Diabetes Investig*, Mar. 2020, pp. 349–355, doi: 10.1111/JDI.13148.
- [130] P. M. Preshaw and S. M. Bissett, “Periodontitis and diabetes,” *British Dental Journal* 2019 227:7, Oct. 2019, pp. 577–584, doi: 10.1038/s41415-019-0794-5.
- [131] Armitage GC., “Development of a classification system for periodontal diseases and conditions,” *Northwest Dent*, Nov. 2000, pp. 31–35, Available: <https://europepmc.org/article/med/11413609>
- [132] A. Yoshihara, T. Deguchi, N. Hanada, and H. Miyazaki, “Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects,” *Oral Dis*, Mar. 2009, pp. 176–181, doi: 10.1111/J.1601-0825.2008.01511.X.
- [133] D. F. Lappin, B. Eapen, D. Robertson, J. Young, and P. J. Hodge, “Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus,” *J Clin Periodontol*, Aug. 2009, pp. 634–641, doi: 10.1111/J.1600-051X.2009.01440.X.
- [134] M. J. Seibel, “Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis: useful or not?,” *J Endocrinol Invest*, , 2003, pp. 464–471, doi: 10.1007/BF03345204.
- [135] D. Mishra, S. Gopalakrishnan, K. V. Arun, T. S. S. Kumar, S. Devanathan, and S. R. Misra, “Evaluation of Salivary Levels of Pyridinoline Cross Linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen (ICTP) in Periodontal Health and Disease,” *J Clin Diagn Res*, Sep. 2015, doi: 10.7860/JCDR/2015/12689.6498.

- [136] R. J. Oringer, K F Al-Shammari, W A Aldredge, V J Iacono, R M Eber, H L Wang, B Berwald, R Nejat and W V Giannobile, "Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption," *J Periodontol*, pp. 835–842, doi: 10.1902/JOP.2002.73.8.835.
- [137] R. J. Oringer, M D Palys, A Iranmanesh, J P Fiorellini, A D Haffajee, S S Socransky and W V Giannobile "C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and periodontal pathogens associated with endosseous oral implants," *Clin Oral Implants Res*, 1998, pp. 365–373, doi: 10.1034/J.1600-0501.1996.090602.X.
- [138] W. V. Giannobile, "C-telopeptide pyridinoline cross-links. Sensitive indicators of periodontal tissue destruction," *Ann N Y Acad Sci*, 1999, pp. 404–412, doi: 10.1111/J.1749-6632.1999.TB07698.X.
- [139] C. Tümer, Y. Aksoy, G. N. Güncü, R. M. Nohutcu, K. Kilinc, and T. F. Tözüm, "Possible impact of inflammatory status on C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels around oral implants with peri-implantitis: a controlled clinical trial," *J Oral Rehabil*, Dec. 2008, pp. 934–939, doi: 10.1111/J.1365-2842.2008.01879.X.
- [140] Ö. Özçaka, A. Nalbantsoy, N. Bıçakçı, T. Köse, and N. Buduneli, "Plasma levels of C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin in chronic periodontitis," *Inflammation*, 2011, pp. 203–208, doi: 10.1007/S10753-010-9225-0.

EKLER

Ek-1 Klinik Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Evrel ve Evre 2 Periodontitisli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrasında Kan, Tükürük ve Dişeti Oluğu Sıvısında Asprosin Düzeyinin İncelenmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021-23		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Adıyaman Üniv. Klinik Arş. Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	[Redacted]		
	TELEFON	[Redacted]		
	FAKS	[Redacted]		
	E-POSTA	[Redacted]		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdulsamet TANIK		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Adıyaman Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Habip ALMIŞ İmza: [Redacted]				

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Tunahan Mustafa CEYLAN
Uyruğu	Türkiye
Doğum tarihi ve yeri	
e-posta adresi	

Eğitim Bilgileri

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora		
Yüksek Lisans		
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2018
Lise	Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi	2013

İş Deneyimi

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2019- Günümüz	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.B.D.	Araştırma Görevlisi
2018-2019	Kayseri Özel Uzman Ağız Diş Sağlığı Hastanesi	Diş Hekimi

Yabancı Dil	İngilizce, Almanca
-------------	--------------------

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

Sıra No	Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler
1	Types of Hyperpigmentations and Treatment Options - Research & Reviews in Health Sciences

2	Incidence of orthodontic appliance failures during the COVID-19 lockdown period - American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics Volume 161, Issue 1, January 2022, Pages e87-e92
3	

Ödülleri

Yıl	Derece	Ödül Adı	Yeri

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

Yıl	Birlik/Dernek/Kuruluş Adı	Yeri