



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**METABOLİK SENDROMLU VE PERİODONTİTİSLİ
BİREYLERDE İNFLAMATUAR STRES VE PERİODONTAL
DOKU YIKIMININ İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dt. Reyhan ŞENKAL

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU**

**RİZE
2023**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU danışmanlığında, Reyhan ŞENKAL tarafından hazırlanan *Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi* adlı bu tez çalışması, 04.01.2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri Ünvanı, Adı Soyadı

İmza

Başkan : Doç. Dr. Oğuz KÖSE
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Ebru SAĞLAM
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

ETİK BEYAN

Periodontoloji Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Usul ve Esaslarına uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

04/01/2023

Reyhan ŞENKAL

ÖN SÖZ

Bu çalışma, metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişki göz önüne alınarak, IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirilmek amacı ile tasarlandı.

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda geniş bilgi birikimi ve klinik tecrübelerini esirgemeyen, mutluluğumu ve derdimi paylaşabildiğim değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU'na,

Kıymetli bilgi birikimlerini ve klinik tecrübelerini yılmadan paylaşan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Oğuz KÖSE, Dr. Öğr. Üyesi Meltem ZİHNİ KORKMAZ ve Öğr. Gör. Semih Alperen BOSTAN'a,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamalarında değerli zamanlarını harcayan Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Öğr. Gör. Sibel MATARACI KARAKAŞ'a,

Gerek uzmanlık eğitimim gerek ise tez çalışmamın en zor günlerinde yanımda olan başta Arş. Gör. Mine KESKİN ve Arş. Gör. Yağmur SARAÇ GÜL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Lisans eğitimimden bu yana her zaman yanımda olan sevgili dostlarım Arş. Gör. Ayşe Nur SAKAL ve Arş. Gör. Tunahan AKTAŞ'a,

Klinik ve hayat tecrübelerini esirgemeyen ve gerçek bir abi gibi hissettiren Uzm. Dt. Ahmet ALTIN'a,

Beraber uyumla çalıştığım asistan arkadaşlarım ve tüm bölüm personeline,

Benim için gösterdikleri özveri ve inançlarıyla yetişmemde büyük emekleri olan, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: TDH-2022-1354 (This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdoğan University. Project Number: TDH-2022-1354)

Reyhan Şenkal
2023
Rize

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	
ETİK BEYAN.....	
ÖN SÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	XI
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. Periodontal Hastalıklar.....	4
1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	5
1.1.1.1. Periodontal Sağlık.....	5
1.1.1.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis.....	7
1.1.1.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar.....	8
1.1.1.4. Periodontitis	8
1.1.2. Periodontitis Patogenezi.....	17
1.1.3. Periodontal Hastalıkta Rol Oynayan Sitokinler	21
1.1.3.1. İnterlökin-20.....	22
1.1.3.2. RANKL	24
1.1.3.3. OPG.....	25
1.1.3.4. MMP-8.....	26
1.2. Oksidatif Stres Belirteçleri.....	27
1.2.1. Periodontitis ile İlişkili Aşırı ROT Üretimi	27
1.2.2. Antioksidanlar	28

1.2.3. Toplam Antioksidan Seviye, Toplam Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi.....	29
1.2.3.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS).....	29
1.2.3.2. Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	30
1.3. Metabolik Sendrom.....	31
1.3.1. Metabolik Sendrom Tanımı ve Tanı Kriterleri	31
1.3.2. Metabolik Sendrom Prevalansı	33
1.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri	34
1.3.3.1. Diyabet ve Kronik Hiperglisemi	34
1.3.3.2. Obezite	35
1.3.3.3. Hipertansiyon	36
1.3.3.4. Hiperlipidemi	37
1.4. Metabolik Sendrom ve Periodontitis Arasındaki İlişki.....	38
1.5. Periodontitisin Metabolik Sendrom Üzerindeki Etkisi	39
1.6. Diyabet ve Periodontitis Arasındaki İlişki	39
1.7. Diyabette Periodontitisin Rolü.....	39
1.8. Kardiyovasküler Hastalık ve Periodontitis Arasındaki İlişki.....	40
1.9. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS).....	41
1.9.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri.....	44
1.9.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi	44
1.9.1.2. Kapiller Tüp veya Mikropipet Yöntemi.....	44
1.9.1.3. Emici Kağıt Şerit Yöntemi.....	45
2. MATERYAL VE METOD	46
2.1. Hasta Seçimi	46
2.2. Çalışma Protokolü.....	47

2.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	47
2.3.1. Sondalanan Cep Derinliği (SCD).....	48
2.3.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS).....	48
2.3.3. Plak İndeksi (Pİ) (Silness & Loe, 1964)	48
2.3.4. Gingival İndeks (Gİ) (Loe & Silness, 1963).....	49
2.3.5. Sondalamada Kanama İndeksi (Kİ)	49
2.4. Klinik Metabolik Sendrom Parametrelerinin Değerlendirilmesi	50
2.4.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) Hesaplaması.....	50
2.4.2. Bel Çevresi Ölçümü	50
2.4.3. HbA1c	50
2.5. Biyokimyasal Değerlendirme	50
2.5.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	50
2.5.2. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi.....	51
2.5.3. Biyokimyasal Analizler.....	53
2.5.3.1. IL-20, RANKL, OPG, MMP-8, TAS ve TOS Düzeylerinin ELISA Kitiyle Analiz Edilmesi	53
2.6. Verilerin İstatiksel Analizi	58
3. BULGULAR.....	59
3.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular.....	59
3.2. Klinik Bulgular	60
3.3. Biyokimyasal Bulgular	63
3.3.1. DOS Ölçümleri	63
3.3.2. Serum Ölçümleri	64
3.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri.....	72
4. TARTIŞMA	75
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87

KAYNAKÇA.....	89
8. EKLER.....	108
EK-1. Etik Kurul Onayı	108
EK-2. Aydınlatılmış Onam Formları	109
EK-2.1. Sistemik Sağlıklı ve Periodontal Olarak Sağlıklı Olan Grup .	109
EK-2.2 Sistemik Olarak Sağlıklı ve Periodontitisli Grup	116
EK-2.3. Metabolik Sendromlu ve Periodontal Olarak Sağlıklı Grup ..	123
EK-2.4. Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Grup	130



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Anabilim Dalı : Periodontoloji Anabilim Dalı

Tez Türü : Uzmanlık Tezi

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU

Hazırlayan : Reyhan ŞENKAL

Yıl : 2023

Sayfa Sayısı : 136

ÖZET

METABOLİK SENDROMLU VE PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE İNFLAMATUAR STRES VE PERİODONTAL DOKU YIKIMININ İNCELENMESİ

Amaç: Metabolik sendrom ve periodontitis, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve toplumlarda giderek artan oranlarda görülen hastalıklardır. Her iki hastalık da sistemik inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkili olduğu için birbirlerini etkileme potansiyeline sahiptir. Periodontal hastalıkta arttığı düşünülen bazı parametrelerin metabolik sendromda da arttığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişki göz önüne alınarak, IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı (KG, n=20), sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli (PG, n=20), metabolik sendromlu ve periodontal olarak sağlıklı (MG, n=20), metabolik sendromlu ve periodontitisli (MPG, n=20) olmak üzere 80 birey dahil edildi. Katılımcılardan biyokimyasal analizler için DOS ve serum örnekleri toplandı. İstatistiksel analiz için, Kruskal-Wallis H testi, Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc Testi, Spearman analizi ve Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: DOS ve serumda ölçülen IL-20 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde en yüksek MPG'de bulundu ($p=0,001$). DOS ve serumdaki IL-20 değeri ile periodontal parametreler arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu ($p<0,01$). DOS ve serumdaki RANKL ve RANKL/OPG seviyelerinin periodontitis varlığında yükseldiği ($p=0,001$), IL-20 ve klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0,01$). Serumdaki MMP-8 seviyelerinin periodontitiste yükselmesine ek olarak bu biyobelirteçin, periodontitis durumundan bağımsız olarak metabolik sendromda da yükseldiği, en yüksek MMP-8 değerinin MPG'de izlendiği ($p=0,001$), IL-20 değerleri ve tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0,01$). Serum TOS değerlerinin de periodontitis ve metabolik sendrom durumunda yükseldiği, en yüksek TOS değerinin MPG'de izlendiği ($p=0,012$), IL-20 değerleri ve tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0,01$). TAS değerlerinin KG ve PG'de daha yüksek olduğu ve MPG'de en düşük seviyede olduğu bulundu ($p=0,010$). OSİ değerlerinin ise hem periodontitis hem de metabolik sendrom durumlarında yükseldiği ($p=0,001$), DOS IL-20 ($p<0,05$) ve serum IL-20 ($p<0,01$) değeri ile pozitif korele olduğu bulundu.

Sonuç: IL-20 hem periodontitis hem de metabolik sendrom ile ilişkili bulundu. IL-20'nin hem RANKL/OPG oranını etkileyerek, hem de oksidatif stresi arttırarak, kemik yıkımını arttırıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, periodontitis, IL-20, RANKL, oksidatif stres, DOS

Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Dentistry

Department : Department of Periodontology

Thesis Type : Master Thesis

Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU

Author : Reyhan ŞENKAL

Year : 2023

Pages : 136

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INFLAMMATORY STRESS AND PERIODONTAL TISSUE DESTRUCTION IN INDIVIDUALS WITH PERIODONTITIS AND METABOLIC SYNDROME

Aim: Metabolic syndrome and periodontitis are diseases that negatively affect the quality of life and are increasingly seen in societies. Since both diseases are associated with systemic inflammation and insulin resistance, they have the potential to affect each other. It is known that some parameters that are thought to increase in periodontal disease also increase in metabolic syndrome. The aim of this study is to evaluate the effect of IL-20 on periodontal destruction in individuals with metabolic syndrome, considering the relationship between metabolic syndrome and periodontitis.

Material and Method: A total of 80 subjects who were systemically and periodontally healthy (KG, n=20), systemically healthy and periodontitis (PG, n=20), metabolic syndrome and periodontally healthy (MG, n=20), metabolic syndrome and periodontitis (MPG, n=20) were included in our study. Gingival crevicular fluid (GCF) and serum samples were collected from the participants for biochemical analysis. For statistical analysis, Kruskal-Wallis H test, Bonferroni corrected Post-Hoc Test, Spearman analysis and Chi-square test were used.

Result: IL-20 values measured in GCF and serum were significantly higher in MPG (p=0.001). A significant positive correlation was found between periodontal parameters and level of IL-20 measured in GCF and serum (p<0.01). RANKL and RANKL/OPG levels in GCF and serum were found to increase in periodontitis (p=0.001), and showed a positive correlation with IL-20 and clinical parameters (p<0.01). In addition to the increase in serum MMP-8 levels in periodontitis, this biomarker was also found to be elevated in metabolic syndrome independent of periodontitis status, the highest MMP-8 value was observed in MPG (p=0.001), and it was positively correlated with IL-20 values and all clinical parameters (p<0.01). It was found that serum TOS values were also increased in cases of periodontitis and metabolic syndrome, the highest TOS value was observed in MPG (p=0.012), and showed a positive correlation with IL-20 values and all clinical parameters (p<0.01). TAS values were found to be higher in KG and PG and lowest in MPG (p=0.010). OSI values were found to be increased in both periodontitis and metabolic syndrome (p=0.001), positively correlated with GCF IL-20 (p<0.05) and serum IL-20 (p<0.01) values.

Conclusion: IL-20 was associated with both periodontitis and metabolic syndrome. We think that IL-20 may increase bone resorption by both affecting the RANKL/OPG ratio and increasing oxidative stress.

Keywords: Metabolic syndrome, periodontitis, IL-20, RANKL, oxidative stress, GCF

KISALTMALAR

μL	: Mikrolitre
$^1\text{O}_2$	: Singlet oksijen
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
AGE	: İleri glikasyon son ürün
BKİ	: Beden kitle indeksi
CAT	: Katalaz
CRP	: C-Reaktif protein
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DOS	: Diş eti oluğu sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EFP	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ELİSA	: Enzime bağlı immünosorban yöntem
GCF	: Gingival crevicular fluid
Gİ	: Gingival indeks
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutaton redüktaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HbA1c	: Hemoglobin A1c
hBD	: İnsan beta-defensin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIF-1 α	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α
HOCl	: Hipokloröz asit
ICTP	: Piridinolin çapraz bağlı tip I kollajen
IDF	: International Diabetes Federation
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik ataçman seviyesi

kg	: Kilogram
KG	: Kontrol grubu
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
L	: Litre
LPA	: Lizofosfatidik asit
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MG	: Metabolik sendromlu ve periodontal sağlıklı olan grup
mg	: Miligram
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MMP-8	: Kolajenaz-2
MPG	: Metabolik sendromlu ve periodontitisli grup
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
ng	: Nanogram
OD	: Optik dansitite
OH	: Hidroksil radikali
OPG	: Osteoprotegrin
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PG	: Periodontitisli grup
pg	: Pikogram
PGE2	: Prostaglandin E2
PI	: Plak indeksi
PMN	: Polimorfonükleer lökositler
RAGE	: İleri glikasyon son ürün reseptörü
RANK	: Nükleer faktör kappa B
RANKL	: Nükleer faktör kappa B ligand
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondalanan cep derinliği
SKİ	: Sondalamada kanama indeksi

SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviye
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
Th	: T yardımcı
TNF- α	: Tümör nekroz faktör
TOS	: Total oksidan seviye



TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması 2017.....	5
Tablo 1.2. Plakla ilişkili Periodontal hastalıklar için periodontal sağlığın sonuçları.....	7
Tablo 1.3. Periodontitisin Formları.....	10
Tablo 1.4. Periodontitisin Evreleri.....	12
Tablo 1.5. Periodontitisin Dereceleri.....	15
Tablo 1.6. Metabolik sendrom tanı kriterleri tablosu.....	32
Tablo 2.1. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve markaları.....	53
Tablo 3.1. Kişisel ölçümlerin gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	59
Tablo 3.2. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı.....	59
Tablo 3.3. Tüm grupların plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), sondalanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS) ve DOS hacimleri.....	60
Tablo 3.4. DOS ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	63
Tablo 3.5. Serum ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları.....	65
Tablo 3.6. Tüm hastalarda ölçümler arası korelasyon analizi sonuçları.....	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD)...48	
Şekil 2.2. Sarı kapaklı biyokimya tüpü ve kelebek.....51	
Şekil 2.3. Santrifüj cihazı ve santrifüjlenen serum örnekleri.....51	
Şekil 2.4. Numunelerin vortekslenerek homojen hale getirilmesi.....51	
Şekil 2.5. Kağıt şeritler ve kağıt şeritler ile DOS toplanması.....52	
Şekil 2.6. Periotron 8010 cihazı ve 200 µL fosfat tamponlu ependorf tüp....52	
Şekil 2.7. Yatay karıştırıcıda standartların homojen hale getirilmesi.....54	
Şekil 2.8. Standartların hazırlanma aşaması.....55	
Şekil 2.9. ELISA kiti, mikrolaka ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi.....56	
Şekil 2.10. Standart ve numunelerin pipetleme aşaması 56	
Şekil 2.11. HRP eklenme aşaması.....56	
Şekil 2.12. ELISA BioTek EL×50 otomatik yıkayıcı ile yıkama aşaması.....57	
Şekil 2.13. Stop solüsyon ekleme aşaması.....57	
Şekil 2.14. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikrolakanın okuma aşaması.....57	
Şekil 2.15. Standart grafiklerin çizilmesi ve sonuçların hesaplanması.....58	
Şekil 3.1. Grupların Pİ değerleri.....61	
Şekil 3.2. Grupların Gİ değerleri.....61	
Şekil 3.3. Grupların Kİ değerleri.....62	
Şekil 3.4. Grupların SCD değerleri.....62	
Şekil 3.5. Grupların KAS değerleri.....63	
Şekil 3.6. DOS'taki IL-20 değerleri.....67	
Şekil 3.7 Serumdaki IL-20 değerleri.....67	
Şekil 3.8. DOS'taki RANKL seviyeleri.....68	
Şekil 3.9. DOS'taki OPG seviyeleri.....68	
Şekil 3.10. DOS'taki RANKL/OPG seviyeleri.....69	
Şekil 3.11. Serumdaki RANKL seviyeleri.....69	

Şekil 3.12. Serumdaki OPG seviyeleri.....	70
Şekil 3.13. Serumdaki RANKL/OPG seviyeleri.....	70
Şekil 3.14. Serumdaki MMP-8 seviyeleri.....	71
Şekil 3.15. Serumdaki TAS seviyeleri.....	71
Şekil 3.16. Serumdaki TOS seviyeleri.....	72
Şekil 3.17. Serumdaki OSİ seviyeleri.....	72



GİRİŞ

Periodontitis, disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili ve diş destek dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre periodontitis, yetişkinlerde diş kaybının başlıca nedenidir. Periodontitis patogenezi, hastalık sonuçlarını etkileyen çevresel, mikrobiyal faktörler ve konakçı tutulumu ile çok faktörlü bir durumdur. Diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve metabolik sendrom dahil olmak üzere birçok sistemik durum periodontitis ile ilişkilendirilmiştir.¹

Metabolik sendrom, insulin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği endokrin bir bozukluktur.² Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı, farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmektedir. Metabolik sendrom küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir.³

Son zamanlarda periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye dair çalışmalarda artış vardır. Çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bu nedenle potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler.^{1, 4, 5} Periodontal hastalık ile metabolik sendrom arasındaki ortak noktalardan biri de oksidatif strestir. Oksidatif stres iltihaba yol açar ve hem metabolik sendromlu hem de periodontal hastalığı olan bireylerde dolaşımda inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri görülür.⁶

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve embriyonik gelişim dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik olaya katılır.⁷ Konak ve bakteriler arasındaki çift yönlü etkileşimle tetiklenen immunoinflamatuvar olaylar zincirinde interlökin (IL)-1, IL-6, prostaglandin E2 (PGE2) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi endopeptidazların konak dokuları tarafından fazla miktarda üretilmesi periodontal yıkıma yol açmaktadır.⁸

Periodontitisin bir sonucu olarak artan sitokin konsantrasyonu ve oksidatif stres, insülin duyarlılığının azalmasına neden olabilmektedir. Azalan insülin

duyarlılığı, metabolik sendrom gelişiminde önemli bir durum olarak kabul edilmektedir.⁶ Farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olarak mümkün olmadığından bir numunenin toplam oksidan seviyesi (TOS) ve toplam antioksidan seviyesi (TAS) ölçülerek oksidatif stres değerlendirilebilmektedir.⁹

Diş eti oluşu sıvısı (DOS) örneklerinin toplanması ve analizi, periodonsiyumun patofizyolojik durumunun değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. DOS, hem konak hem de subgingival/supragingival plak bileşenlerini içerebilmektedir. Konak kaynaklı sitokinler, enzimler ve IL'ler gibi inflamasyon belirteçleri DOS'ta tespit edilebilmektedir.¹⁰

IL-20, IL-10 ailesine ait bir sitokindir. IL-1 β ve TNF- α 'nın, özellikle makrofajlar ve sinoviyositler gibi hücrelerden IL-20 salgılanmasını indüklediği kanıtlanmıştır. Çeşitli çalışmalar, IL-20'nin romatoid artrit, sedef hastalığı ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir.¹¹ Son zamanlarda ise, IL-20'nin anjiyogenez, kemotaksis, osteoblastogenez ve osteoklastogenezin düzenlenmesinde anahtar bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada da, IL-20'nin TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sentezini arttırdığı gösterilmiştir.⁷ İki hastalık benzer çevresel ve genetik risk faktörlerine sahiptir. Patogenezlerinde de benzer sitokin profiliyle karşılaşmaktadır.¹² IL-20, osteoklast prekürsör hücrelerinde nükleer faktör kappa B (RANK)'nin ekspresyonunu artırma yeteneğine sahiptir. Bu durum anti-IL-20 mAb 7E tedavisinden sonra inhibe edilir. Ayrıca IL-20, preosteoblastlarda nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) ekspresyonunu da artırır. Çalışmalar, IL-20'nin osteoklast farklılaşmasını birden çok farklı yolla düzenlediğini desteklemektedir. Aşırı kemik rezorpsiyonuna karşı ise, osteoblastlar, osteoklastların farklılaşmasını baskılamak için RANKL'a bağlanan osteoprotegerin (OPG)'i salgılar.⁷

Yapılan güncel bir çalışmada aşırı kilolu ve obez hastalarda serum IL-20 seviyesi, sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IL-20 mAb 7E tedavisinin, vücut ağırlığını azalttığı, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği, ayrıca yağ dokusunda lokal ve sistemik inflamasyonu, insülin direncini ve makrofaj birikimini azalttığı gözlenmiştir.¹³ Başka bir çalışmada da postmenopozal obez kadınlarda IL-20 seviyesinin daha yüksek olduğu ve vücut ağırlığı bel-kalça oranıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Hsu ve ark.¹⁵ tarafından

yapılan başka bir çalışmada ise, diyabetli hastalarda IL-20 seviyesinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Mevcut bilgilerimize göre; literatürde metabolik sendrom ve periodontal hastalık açısından IL-20, TOS/TAS, RANKL/OPG ve MMP8 değerlerinin DOS ve serum örneklerinde değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişki göz önüne alındığında, bu çalışmada periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli bireylerden alınan serum ve DOS örneklerindeki IL-20, TOS/TAS, RANKL/OPG ve MMP8 seviyelerinin metabolik sendromlu bireyler ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda metabolik sendromlu ve periodontitisli bireylerde IL-20 seviyesi yüksek bulunursa, bu durum bize IL-20'nin periodontitisin etiyolojisinde rol oynayabileceğini ve anti IL-20 tedavisinin periodontal hastalık ve metabolik sendrom tedavisinde faydalı olabileceğini düşündürülebilir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum; diş eti, periodontal ligament, alveoler kemik ve sementten meydana gelen, diş çevreleyen ve destekleyen yapılar bütünüdür. Periodonsiyumun sağlıklı işlevi, bileşenlerinin birbirleri ile uyumlu olması ve sağlıklı mikro yapının korunması ile sürdürülebilir.¹⁶ Periodontal hastalık, fırsatçı bir enfeksiyon olarak kabul edilir ve mikrobiyal dental plak ile konak yanıtı arasındaki etkileşimlerin sonucunda meydana gelir.¹⁷ Periodontal hastalık, hem gingivitis hem de periodontitisi kapsayan bir terimdir. Gingivitis, dişleri çevreleyen diş eti dokusunun iltihabi bir durumudur ve mikrobiyal dental plağa karşı doğrudan bir bağışıklık tepkisidir. Diş eti iltihabı, sigara, bazı ilaçlar, ergenlik ve hamilelikte meydana gelen hormonal değişiklikler gibi çeşitli faktörlerden etkilenir.¹⁸

Periodontitis ise, disbiyotik plak biyofilmleri ile ilişkili, diş destek dokularının ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁹ Periodontitisin birincil klinik özellikleri; klinik ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti iltihabıdır. Ayrıca, diş etinde büyüme veya çekilme, sondalamayı takiben diş eti kanaması, mobilite artışı, migrasyon ve/veya diş kaybı meydana gelebilir²⁰. Periodontitis, prevalansının yüksek olması, diş kaybına yol açması, çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkilemesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir.¹⁹

Popülasyonun farklı kesimleri, periodontal hastalıktan farklı oranlarda etkilenir. Çalışmalar, gelir ve periodontal hastalık arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. Düşük gelirli bireylerin, yüksek gelirli bireylere göre 1.8 kat daha fazla şiddetli periodontal hastalığa yakalanma ihtimaline sahip olduğu bildirilmiştir.²¹ Periodontal hastalığın şiddeti ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Bir epidemiyolojik çalışmada, kronik periodontitis prevalansının %82 ile en yüksek oranda yaşlı popülasyonda görüldüğünü, bunu %73 ile yetişkinlerin ve %59 ile de ergenlerin izlediği ortaya koyulmuştur.²²

Periodontitisin patofizyolojisi, temel moleküler yollarla karakterize edilmiştir. Konakçı kaynaklı proteinazların aktivasyonu, marjinal periodontal ligament liflerinin kaybına, birleşim epitelinin apikale göçüne ve bakteri biyofilminin kök yüzeyi boyunca apikale yayılmasına yol açar. Bakteriyel biyofilm oluşumu diş eti

iltihabını başlatır. Bununla birlikte periodontitisin başlaması ve ilerlemesi, mikrobiyomdaki disbiyotik ekolojik değişikliklere ve mikrobiyal tehdidi kontrol altına almaya çalışan antibakteriyel mekanizmalara bağlıdır.²³

Periodontal hastalığın şiddeti, spesifik bakteriyel patojenler ve bu patojenlere karşı konağın verdiği immün yanıt arasındaki etkileşime bağlı olarak değişir ve genetik, sistemik ve sigara içme gibi çevresel faktörlerden etkilenir.²⁴

1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

1999 yılında yapılan sınıflandırma, periodontolojide hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılsa da, öngörülen kategoriler arasındaki patobiyoloji temelli ayırım eksikliği ve örtüşmesi, teşhis belirsizliği ve uygulama zorlukları gibi eksikliklere sahipti. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP), 2017 Dünya Çalıştayında, periodontal hastalık ve durumların mevcut sınıflandırma sistemini yeniden gözden geçirmek, sınıflandırmanın başlangıcından bu yana biriken epidemiyolojisi, etiyojisi ve patogenezi ile ilgili yeni bilgileri dahil etmek için vaka tanımlarıyla birlikte yeni bir sınıflandırma geliştirmiştir.¹⁹ (Tablo 1.1.)

Tablo 1.1. Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması 2017¹⁹

1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis
Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar
2. Periodontitis
Periodontitis
Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
3. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal Apse ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar
Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
Diş ve Protez İlişkili Faktörler
Travmatik Okluzal Kuvvetler
Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar

1.1.1.1. Periodontal Sağlık

Periodontal hastalıklar, subgingival mikrobiyota, konakçının immün ve inflamatuvar yanıtları ve çevresel değiştirici faktörler arasındaki etkileşimi içeren multifaktöriyel hastalıklardır.²⁵ Bu nedenle, periodontal sağlık, yalnızca plak/bakteri seviyeleri ve bunların kontrolü olarak düşünülmemelidir. Hastalığın ortaya

çıkmasından, sağlığın restorasyonu ve sürdürülmesinden sorumlu tüm faktörlerin bütüncül bir şekilde ele alınmasını ve değerlendirilmesini kapsamalıdır.²⁶

Periodontal sağlığın belirleyicileri, mikrobiyolojik faktörler, konak faktörleri ve çevresel faktörler olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılır.²⁷

Periodontal sağlık, klinik olarak inflamasyon bulgularının olmadığı, inflamatuvar periodontal hastalığın bulunmadığı durum olarak tanımlanır. Mutlak periodontal sağlık ise, histolojik olarak periodontal inflamasyonun yokluğu ve periodonsiyumda anatomik değişikliklerin olmaması durumudur. Ancak, yetişkinlerin çoğunda bunun olası olmadığı kabul edilmelidir. Bu nedenle, klinik olarak sağlıklı terimi, sağlam veya azalmış bir periodonsiyum üzerinde klinik periodontal inflamasyonun yokluğu (veya çok önemli bir azalma) şeklinde tanımlanabilir.²⁷

Periodontal sağlığın 4 düzeyi olduğu ileri sürülmüştür.²⁷

1) *Bozulmamış (mutlak) periodontal sağlık*, klinik olarak gözlemlenmesi mümkün değildir. Klinik inflamasyon, ataçman ve alveoler kemik kaybı yoktur.

2) *Klinik periodontal sağlık*, normal periodontal desteğe sahip bir periodonsiyumda klinik inflamasyonun olmaması veya minimum düzeyde olması ile karakterizedir.

3) *Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalık stabilitesi*.

4) *Azalmış bir periodonsiyumda periodontal hastalık remisyonu/kontrolü*.

Periodontal hastalık stabilitesi ve periodontal hastalık remisyonu/kontrolü, modifiye edici faktörleri ve terapötik yanıtı kontrol etme becerisine göre ayrılır. Stabilitate, değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü ile minimal inflamasyon ve optimal terapötik yanıt ile karakterize edilir. Bu da periodontitis için önemli bir tedavi hedefidir. Değiştirici ve predispozan faktörleri tam olarak kontrol etmenin mümkün olmadığı hastalar için, remisyon/kontrol daha gerçekçi olarak ulaşılabilir terapötik hedef olabilir. Remisyon/kontrol, inflamasyonda önemli bir azalma, diğer klinik parametrelerde bir miktar iyileşme ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması ile karakterize edilir. İdeal olarak, periodontal sağlığın idamesi ana tedavi hedefi olmalıdır. Bu duruma inflamasyonu kontrol altına alarak, predispozan faktörleri azaltarak ve herhangi bir modifiye edici faktörleri kontrol ederek ulaşılabilir. Mevcut bilgilere göre remisyon/kontrol ulaşılacak istenen asıl hedef olsa da, düşük hastalık

aktivitesi, özellikle uzun süreli hastalıklarda kabul edilebilir alternatif tedavi hedefi olabilir.²⁷

Tablo 1.2.'de, periodontal koşullar ve bunların periodontal sağlık açısından beklenen sonuçları, bozulmamış ve azalmış bir periodonsiyum bağlamında detaylandırılmıştır.

Tablo 1.2. Plakla ilişkili periodontal hastalıklar için periodontal sağlığın sonuçları²⁷

	Bozulmamış Periodontal Sağlık	Klinik Periodontal Sağlık (Bozulmamış Periodonsiyum)	Gingivitis	Periodontitis (Azalmış Periodonsiyum)	
				Periodontal Hastalığın Stabilitesi	Periodontal Hastalığın Resmisyonu/Kontrolü
Sondalamada Kanama	Hayır	Hayır/Çok az	Evet	Hayır/Çok az	Önemli ölçüde azalmış
Normal Diş Eti Oluğu Derinliği	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Normal Kemik Yüksekliği	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Değiştirici Faktörler	Kontrollü	Kontrollü	Mevcut olabilir	Kontrollü	Tam olarak kontrol altında değil
Zemin Hazırlayıcı Faktörler	Kontrollü	Kontrollü	Mevcut olabilir	Kontrollü	Tam olarak kontrol altında değil

1.1.1.2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

Dental plağa bağlı gingivitis, diş eti kenarında ve apikalinde plak birikimi sonucu diş eti dokularında meydana gelen iltihabi durumdur.²⁸ Yaygın klinik belirtileri arasında eritem, ödem, kanama ve stippling görünümünün kaybolması yer alır.²⁹ Genellikle ağrısızdır ve nadiren spontan kanamaya yol açar.³⁰ Doğrudan diş kaybına neden olmaz.³¹ Plağa bağlı gingivitisin şiddeti, diş-kök anatomisi, restoratif-endodontik durumlar ve dişle ilgili diğer faktörlerden etkilenebilir³². Plağa bağlı gingivitise sahip bireylerin radyografik analizlerinde ve/veya ataçman seviyelerinde kayıp gözlenmez.²⁹

Epidemiyolojik veriler, plağa bağlı gingivitisin her yaşta yaygın olarak gözlemlendiğini ve periodontal hastalığın en sık görülen formu olduğunu göstermiştir.³³ Gingivitis, geri dönüşü olmayan periodontitise ilerleyebilir ve diş kaybına yol açabilir.³⁴

1.1.1.3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalıklar

Genetik veya gelişimsel bozukluklarla, immün ve inflamatuvar durumu etkileyen lezyonlarla, çeşitli mikroorganizmalarla, endokrin ve metabolik bozukluklarla, reaktif durum ve neoplazilerle, gingival pigmentasyonla ve travmatik lezyonlarla ilişkilidir.³⁵

1.1.1.4. Periodontitis

Periodontitis, diş plağının birikmesiyle ilişkili, periodontal ligament ve alveolar kemik dahil dişleri destekleyen dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize, kronik, çok faktörlü, inflamatuvar bir hastalıktır.^{19, 36} Periodontitisin bulguları arasında diş etinde şişlik ve renk değişikliği, klinik ataçman kaybı, diş etinin pürtüklü yapısının azalması veya kaybolması, yuvarlak hatlı diş eti kenarları, radyografide gözlenen alveolar kemik kaybı, sondalanan cep derinliğinde artış, sondalama sırasında kanama, mobilitede artış ve patolojik migrasyon bulunur.^{37, 38} Hastalık, spesifik bakteriyel patojenler, yıkıcı konak immün yanıtları ve sigara gibi çevresel faktörler arasındaki karmaşık dinamik etkileşimler sonucu oluşur.³⁹

Geçmişte periodontitisin tedavi veya diş kaybına kadar sabit bir hızda ilerlediğine inanılıyordu,⁴⁰ günümüzde, insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlara dayanarak, periodontitisin tekrarlayan akut ataklarla ilerlediğine inanılmaktadır.⁴¹ Periodontitis, aktif yıkım ve duraklama (remisyon) dönemleri sergiler.⁴²

2017 Çalışmayı patofizyoloji konusundaki güncel bilgilere dayanarak, üç farklı periodontitis formu tanımlanmıştır¹⁹ (Tablo 1.3.):

1. Nekrotizan periodontitis
2. Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis
3. Periodontitis

Yeni sınıflamaya göre bir hastaya klinik olarak periodontitis tanısı konulabilmesi için:²³

-Komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte, interdental klinik ataçman kaybı veya
-2 veya daha fazla dişte, bukkal veya oral bölgede sondalanan cep derinliği >3 mm ve klinik ataçman kaybı ≥ 3 mm olmalıdır.

Ancak gözlenen klinik ataçman kaybı;

-travmatik kökenli diş eti çekilmesi,

-dişin servikal bölgesinde uzanan diş çürükleri,

-ikinci moların distal yüzeyinde, üçüncü moların malpozisyonu veya çekimi ile ilişkili olan klinik ataçman kaybı,

-marjinal periodonsiyumdan drene olan bir endodontik lezyon ve

-vertikal kök kırığının meydana gelmesi gibi periodontal olmayan nedenlerden kaynaklı olmamalıdır.

1999 çalıştayından sonra yapılan kapsamlı araştırmalar sonucu, agresif ve kronik periodontitisin etiyolojik ve patofizyolojik olarak farklı iki hastalık olduğunu düşünmek için yeterli kanıt bulunamaması sebebiyle bu iki hastalık tek bir başlık altında toplanmıştır.²³ Ayrıca periodontitis çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme sistemiyle sınıflandırılmıştır. Evreleme, büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve hastalık yönetiminin karmaşıklığına bağlıdır. Derecelendirme ise, periodontitis ilerleme hızının geçmişe dayalı bir analizini; hastalığın daha fazla ilerleme riskinin değerlendirilmesi, tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi ve hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz yönde etkileme riskinin değerlendirilmesi dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ek bilgiler sağlamaktadır.¹⁹ Önerilen evreleme ve derecelendirme, bazı periodontitis vakalarının sistemik hastalığı etkileme potansiyelini açıkça kabul etmektedir. Sistemik inflamatuvar yükü değiştirilebilen faktörler arasında ilk sıradaki faktör obeziteyken ikinci sırada periodontitis yer alır. Önerilen evreleme ve derecelendirme, daha fazla risk altındaki dişlerin kaybından sonra gözlemlenen hastalık şiddetindeki iyileşme paradoksunu önlemek için tasarlanmıştır.²³

Tablo 1.3. Periodontitisin Formları²³

Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Nekrotizan Gingivitis
	Nekrotizan Periodontitis
	Nekrotizan Stomatit
Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis	Bu durumların sınıflandırılmasında Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması dikkate alınır.
Periodontitis	a. Evreleme: Hastalığın şiddeti, yayılımı ve tedavisinin güçlüğüne göre yapılır. Evre 1: Başlangıç Periodontitis Evre 2: Orta Düzey Periodontitis Evre 3: Ek diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontitis Evre 4: Tüm dişlenmenin kaybı ile sonuçlanabilecek şiddetli periodontitis
	b. Boyut ve Yayılım: Lokalize, Generalize, Molar-Kesici Diş Dağılımı
	c. Derecelendirme: Hastalığın ilerlemesine dair kanıt ya da risk ve tahmin edilen tedavi cevabına göre yapılır.
	Derece A: Yavaş Hızda İlerleme
	Derece B: Orta Hızda İlerleme
	Derece C: Hızlı İlerleme

Farklı şiddet/derecede ve sonuçta ortaya çıkan yönetim karmaşıklığına sahip bireylerde, hastalığın farklı ilerleme hızları ve/veya risk faktörleri gösterebileceği kabul edildiğinden, periodontitisin evrelemesinden elde edilen bilgiler, hastalığın doğal biyolojik derecesi hakkında bilgi ile desteklenmelidir. Bu, üç parametreye dayandırılarak yapılır: 1) periodontitis ilerleme hızı; 2) periodontitis ilerlemesi için tanınan risk faktörleri; ve 3) kişinin sistemik sağlığını etkileyecek duruma sahip olma riski.²³

- **Vaka Tanımlama Sisteminde Evreleme ve Derecelendirme**
- **Periodontitisin Evrelemesi**

Evreleme sürecini belirlemek için hastalığın şiddeti ve tedavinin karmaşıklığı değerlendirilir.

Marjinal kemik kaybı da ek bir tanımlayıcı olarak dahil edilse de, hem cep oluşumu hem de marjinal kemik kaybı şiddet skorunu belirlemede yeterince özgül olmadığından, bu skor birincil faktör olarak interdental ataçman kaybına dayanmaktadır. Önceki şiddete dayalı puanların genel çerçevesini takip eder ve diş yapısındaki en kötü etkilenen dişe göre atanır. Skor için sadece periodontitis kaynaklı ataçman kaybı kullanılır.²³

Karmaşıklık skoru, lokal faktörleri ortadan kaldırma isteği/ihtiyacı olduğu varsayılarak lokal tedavi karmaşıklığına dayanır ve vertikal defektlerin varlığı,

furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, kapanış düzensizliği, diş kaybı, kret defekti ve çiğneme fonksiyonunun kaybını içerir. Yerel karmaşıklığın yanı sıra, bireysel vaka yönetiminin tıbbi faktörler veya komorbiditeler nedeniyle karmaşık olabileceği de kabul edilmektedir.²³

Tablo 1.4.'te sunulan tanısal sınıflandırma, periodontitisin dört evresi için tanımlar sağlar. Tabloyu kullanırken, ilk aşama belirleyicisi olarak klinik ataman kaybı kullanılır. Bununla birlikte, karmaşıklık boyutunda hastalığı etkileyen başka faktörler mevcutsa, ilk belirlenen evrenin değiştirilmesi gerekebilir. Örneğin, çok kısa ortak kök gövdesi varlığında, 4 mm'lik bir klinik ataman kaybı, sınıf II furkasyon tutulumu ile sonuçlanmış olabilir, dolayısıyla tanıyı evre II'den evre III periodontitis'e kaydırabilir.²³

Tablo 1.4. Periodontitisin Evreleri²³

Periodontitis Evreleri		Evre I Hafif periodontitis	Evre II Orta periodontitis	Evre III Şiddetli Periodontitis Ek diş kaybı potansiyeli olan	Evre IV Şiddetli periodontitis Dentisyon kaybı potansiyeli olan
Şiddet	En fazla kayıp olan bölgedeki interdental klinik ataçman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (<%15-%33)	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan	Kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yoktur	Periodontal kaynaklı diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı ≥5 diş
Karmaşıklık	Lokal SCD	Maksimum SCD≤4 mm Genelde horizontal kemik kaybı	Maksimum SCD≤5 mm Genelde horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: SCD ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf 2 ya da 3 furkasyon tutulumu Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak: Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (mobilité derecesi ≥2) Şiddetli kret defekti Bite collabs (kapanışın daralması) flaring (açılma), drifting (devrilme) 20'den az diş kalması (10 karşıt çift)
Boyut ve Yayılım	Tanımlayıcı olarak evreye ekle			Her bir evre için Lokale <%30 Generalize >%30 Molar/keser dağılımı	

- Evre I Periodontitis

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır bölgesidir ve klinik ataçman kaybının erken aşamalarını temsil eder. Periodontitis teşhis edilmesinde altın standart olarak kabul edilen periodontal sondalama, erken klinik ataçman kaybını belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, tükürük biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinin ve/veya yeni görüntüleme tekniklerinin evre I periodontitisin erken teşhis edilmesine faydalı olabileceği düşünülmüştür. Kaybın en çok olduğu bölgede, interdental klinik ataçman kaybı 1-2 mm'dir. Koronal üçlüde %15'i geçmeyen radyografik kemik kaybı vardır. Periodontitis nedeniyle kaybedilen

diş yoktur. Maksimum sondalanan cep derinliği 4 mm veya daha azdır. Genellikle horizontal kemik kaybı mevcuttur.²³

- **Evre II Periodontitis**

Bu evre, dikkatli bir şekilde gerçekleştirilen klinik periodontal muayene sonucunda, periodontitisin diş destek dokularında neden olduğu karakteristik hasarın görüldüğü yerleşik periodontitisi temsil eder. Kaybın en fazla olduğu bölgede klinik ataçman kaybı 3-4 mm'dir. Radyografik kemik kaybı %15-33 arasındadır. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur. Sondalamada cep derinliği 5 mm veya daha azdır ve genellikle horizontal kemik kaybı vardır. Evre II hastalarında hastalık standart tedavi prensipleri ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak hastaların tedaviye verdiği yanıt dikkatli değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, hastalık sürecinin bu aşamasında, düzenli bir şekilde kişisel ve profesyonel olarak mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması ve takip içeren standart tedavi ilkelerinin uygulanmasının hastalığın ilerlemesini durdurması beklendiğinden, çoğu vakada hastalık kontrol altında tutulabilir. Bu aşamadaki hastalarının standart tedavi yöntemlerine verdiği yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü hastalığın şiddeti ve hastanın tedaviye verdiği yanıt, hekim için daha ileri tedavi gereksiniminin sinyalleri olarak kabul edilebilir.²³

- **Evre III Periodontitis**

Periodontal ataçmanda belirgin kayıp söz konusudur ve ileri tedavi protokolü uygulanmadığında diş kaybı meydana gelebilir. Evre III, kökün orta seviyesine uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterize edilir. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental klinik ataçman kaybı 5 mm veya daha fazladır. Radyografik kemik kaybı, kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanır. Periodontitis sebebiyle kaybedilen diş sayısı 4 veya daha azdır. Sondalanan cep derinliği ≥ 6 mm, vertikal kemik kaybı ise ≥ 3 mm'dir. II. veya III. derece furkasyon problemi ve orta seviyede kret defekti vardır. Diş kaybı olasılığına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur ve fonksiyonu düzeltmek için karmaşık tedavilere ihtiyaç yoktur.²³

- **Evre IV periodontitis**

Bu evrede, periodontal destek dokularında ciddi derecede hasar ve diş kayıpları vardır. Bunun sonucunda, çiğneme fonksiyonunun kaybı meydana gelebilir. Periodontitisin uygun şekilde kontrol altına alınmaması ve yeterli tedavinin

yapılmaması durumunda dişlerin kaybedilme riski vardır. Bu aşama, kökün apikal üçlüsüne uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ve/veya çoklu diş kaybı öyküsü ile karakterize edilir. Kaybın en çok olduğu bölgede interdental klinik ataçman kaybı 5 mm veya daha fazladır. Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı vardır. Periodontitis nedeniyle en az 5 diş kaybedilmiştir. Periodontitis, sekonder okluzal travma ve diş kaybının etkileri nedeniyle dişlerin mobilitesinin artması sonucunda sıklıkla komplike hale gelir. Vaka yönetimi genellikle çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu/restorasyonunu gerektirir.²³

- **Periodontitisin Dereceleri**

Derecelendirme hastalığın sınıflandırılmasında ilerleme hızının dikkate alınmasını sağlar. Derecelendirmenin amacı, mevcut vakanın popülasyonun çoğu için normalden daha hızlı ilerleme veya uygulanan standart tedaviye daha az tahmin edilebilir yanıt verme olasılığını belirlemek için mevcut olan her türlü bilgiyi kullanmaktır. Tablo 1.5. periodontitis derecelendirmesini göstermektedir. Periodontitis derecesi daha sonra risk faktörlerinin varlığı ile değiştirilebilir.²³

- **Derece A:** Yavaş hızda ilerleme. 5 yıldan fazla sürede, radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı yoktur. Alveoler kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı <0.25 'tir. Sigara ve diyabet öyküsü olmayan bireylerdir. Biyofilm miktarına göre düşük seviyede yıkım gözlenir. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi <1 miligram/Litre (mg)/L'dir.
- **Derece B:** Orta hızda ilerleme. 5 yıldan fazla sürede radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı 2 mm'den daha azdır. Alveoler kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25-1.0 arasındadır. Biyofilm ile uyumlu miktarda yıkım gözlenir. Bireyler günde 10'dan daha az miktarda sigara kullanır. Diyabetli hastalarda hemogloblin A1c (HbA1c) $<7\%$ 'dir. hsCRP seviyesi 1-3mg/L arasındadır.
- **Derece C:** Hızlı ilerleyen periodontitis. 5 yıldan uzun sürede radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı 2 mm'den fazladır. Alveoler kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı >1 'dir. Mevcut biyofilme oranla daha fazla yıkım gözlenir. Hızlı ilerlemeyi ve/veya erken başlayan hastalığı düşündüren klinik görüntü vardır. Bireyler günde 10 veya daha fazla sigara içmektedir. Diyabetli hastalarda HbA1c $\geq 7\%$ 'dir. hsCRP seviyesi 3 mg/L'den fazladır.²³

Tablo 1.5. Periodontitisin Dereceleri²³

Periodontitisin Derecesi			Derece A Yavaş hızda ilerleme	Derece B Orta hızda ilerleme	Derece C Hızlı ilerleme
	Direkt ilerlemenin kanıtı	Longitudinal veri (Radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı)	5 yıldan fazla sürede kayıp yok	<2 mm 5 yıldan fazla sürede	≥2 mm 5 yıldan fazla sürede
		% kemik kaybı/yaş	<0.25	0.25-1	>1
Primer Kriter	İndirekt ilerlemenin kanıtı	Fenotip	Biyofilm miktarına göre düşük seviyede yıkım	Biyofilm ile uyumlu yıkım	Mevcut biyofilme göre daha fazla yıkım: Hızlı ilerleme ve/veya erken başlangıçlı hastalık dönemlerini düşündüren spesifik klinik modeller (örn. Molar/kesici patemi, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması)
Dereceyi modifiye ediciler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	Normoglisemik / diyabet yok	HbA1c<7	HbA1c ≥7
Periodontitisin sistemik etki riski	İnflamatuvar yük	Yüksek hassasiyetli C-Reaktif protein (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	Klinik ataçman kaybı/kemik kaybının göstergeleri	Tükürük, DOS, serum	?	?	?

- Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olarak Periodontitis**

Çeşitli sistemik hastalıklar ve durumlar periodontitisin seyrini veya periodontal ataçmanı olumsuz etkileyebilir.⁴³ Periodontal hastalıkların patogenezi, immün yanıt, anatomik faktörler ve doku yapısal faktörleri gibi çeşitli konakçı faktörlerden etkilenir. Bu faktörlerin çoğu, konağın genetik profili tarafından belirlenir, çevresel faktörler ve konağın davranışsal faktörleri tarafından değiştirilebilir. Periodontal hastalıklar ve bazı sistemik bozukluklar, benzer genetik ve/veya çevresel etiyolojik faktörleri paylaşır. Bu nedenle etkilenen bireyler her iki hastalığın belirtilerini gösterebilir. Bunun sonucu olarak periodontal doku kaybı, önemli tanısal değeri ve terapötik etkileri olabilen bazı sistemik bozuklukların yaygın bir belirtisidir. Sistemik bozukluklar, periodonsiyum üzerindeki etkilerinin büyüklüğüne ve mekanizmalarına göre sınıflandırılır.⁴⁴

Periodontal destek dokuları etkileyebilecek sistemik hastalıklar ve durumlar Albandar ve ark.⁴⁴ tarafından listelendiği gibi geniş kategorilerde gruplandırılabilir.

1) Periodontitisin seyrini etkileyen hastalıklar:

a. Nadir hastalıklar (örn. Papillon Lefevre Sendromu, lökosit adezyon eksikliği ve hipofosfatazi). Bunların birçoğu, şiddetli periodontitisin erken teşhisini sağlayan önemli bir etkiye sahiptir.

b. Yaygın hastalıklar ve durumlar (örneğin, diyabet). Bu hastalık ve durumların periodontitisin seyri üzerindeki etkisinin büyüklüğü değişkenlik gösterir, ancak bunlar periodontitisin ortaya çıkışını ve şiddetini artırır.

2) Mikrobiyal dental plağın neden olduğu inflamatuvar yanıtın bağımsız olarak periodontal destek dokuları etkileyen başlıca nadir durumlar (örn., skuamöz hücreli karsinom, Langerhans hücreli histiyositoz). Periodontal dokuların parçalanmasına neden olan ve bazıları periodontitisin klinik sunumunu taklit edebilen daha heterojen bir durum grubudur.⁴³

Çoğu genetik, bazıları da edinilmiş veya inflamatuvar nitelikte olan bazı sistemik bozukluklar, önemli periodontal doku kaybı ile ilişkilidir.⁴⁴

- **Risk Faktörleri**
- **Sigara**

Sigara, periodontitis için en önemli çevresel risk faktörüdür. Sigara içenlerin subgingival biyofilmlerinde, içmeyenlere veya geçmişte içenlere kıyasla, daha yüksek kırmızı kompleks periodontal patojen prevalansı gözlenmiştir.⁴⁵ Ayrıca, sigara içmenin konakçı bağışıklık hücreleri, özellikle de nötrofiller üzerinde, konağı periodontitise daha duyarlı hale getiren potansiyel olumsuz etkisi rapor edilmiştir.⁴⁶ Bu bulgularla uyumlu olarak, hafif ve ağır sigara içiciler, içmeyenlere göre sırasıyla 3.25 ve 7.28'lik bir oranla alveolar kemik kaybı gelişmesi açısından daha büyük risk altındadır. Benzer şekilde, hafif ve ağır sigara içiciler, sigara içmeyenlere göre sırasıyla 2.05 ve 4.07 oranla periodontal ataçman kaybı gelişmesi açısından daha büyük risk altındadır.⁴⁷ Ayrıca, sigara içmenin aktif periodontal tedavinin sonucu üzerinde olduğu gibi uzun süreli periodontal tedavinin idamesine de olumsuz etkisi bulunmaktadır.⁴⁸

- **Diyabet**

Kontrolsüz diyabeti olan hastalar, sistemik olarak sağlıklı hastalara veya iyi kontrol edilen diyabetli hastalara göre, periodontitis gelişmesi açısından daha büyük

risk altındadır. Bu ilişki kısmen, kontrolsüz diyabetli hastaların bağışıklık sisteminde meydana gelen ve nötrofil fonksiyonundaki bozulmaya veya proinflatuar sitokinleri üreten aşırı duyarlı makrofajlara neden olan değişikliklere bağlıdır. Diyabetik hastalarda gözlenen periodontal ataçman ve kemik kaybındaki artış, yapım ve yıkım sürecini birbirinden ayıran bağ dokusu metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olabilir.⁴⁹ Bağ dokusu metabolizmasındaki değişiklikler, kontrolsüz diyabetli hastalarda, sistemik olarak sağlıklı hastalara veya iyi kontrol edilen diyabetli hastalara kıyasla, daha yüksek seviyelerde ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve reseptörleri (RAGE'ler) ile etkileşime bağlıdır.⁵⁰ AGE'ler ve RAGE'ler arasındaki etkileşim, kontrolsüz diyabeti olan hastalarda DOS IL-1 β , TNF- α ve PGE2 seviyelerinde belirgin artışla sonuçlanır.⁵¹ Bu pro-inflatuar sitokinler periodontitisi karakterize eden inflammatuar yanıtta katkıda bulunur.⁴⁹ Ayrıca kontrolsüz diyabetli hastalarda makrovasküler (yani ateroskleroz) ve mikrovasküler değişiklikler (yani bazal membranın kalınlaşması) damarların anormal büyümesine, rejenerasyonunun bozulmasına ve periodonsiyumda bazal membran boyunca anormal homeostatik dolaşıma neden olabilir.⁴⁹ Klinik olarak, tip 2 diyabetli hastalar, klinik ataçman kaybı için 2.81'lik bir olasılık oranı ve alveolar kemik kaybı için 3.43'lük bir olasılık oranı ile artmış bir periodontitis riski sergilemiştir.⁵² Ayrıca, kontrolsüz diyabeti olan hastalar, periodontal tedaviye periodontitisli hastalar kadar olumlu yanıt vermezken, daha hafif şiddetli diyabetli hastalar periodontal tedaviye daha olumlu yanıt verebilir.⁵³ Bu nedenle hastaların glisemik durumu sürekli izlenmeli ve HbA1c düzeyleri kayıt altına alınmalıdır. İdeal olarak HbA1c seviyesi <%7.0 olmalıdır.²⁴

1.1.2. Periodontitis Patogenezi

Mevcut kanıtlar gingivitisin periodontitis başlangıcından önce geliştiğini göstermektedir. Ancak, tüm gingivitis vakaları periodontitise dönüşmez. Bunun nedeni, periodontitis gelişimi için plak bakteri birikiminin gerekli olması, ancak tek başına yeterli olmamasıdır. Periodontitisin başlaması için konak duyarlılığı da gerekmektedir.⁵⁴

Periodontitisin başlamasının ve ilerlemesinin, dental biyofilmdeki inflammatuar immün yanıtı uyaran ve duyarlı bireylerde doku hasarına yol açan anahtar bakterilerden kaynaklandığı düşünülür. Periodontal hastalığın, patojenik subgingival biyofilm ile konağın immün-inflatuar yanıtları arasındaki karmaşık etkileşimlerin

sonucunda oluştuğu bilinmektedir.⁵⁵ Subgingival mikrobiyotanın 700'den fazla bakteri türü içerdiği bildirilmiştir.⁵⁶ Bununla birlikte, nispeten az sayıda bakterinin periodontitisin ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar temel periopatojenler olan; *Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum), *Porphyromonas gingivalis* (P.gingivalis), *Tannerella forsythia* (T. forsythia), *Treponema denticola* (T. denticola) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.)'tır.⁵⁷

Periodontal patojenlere karşı koruyucu tepkiler birkaç yolla aşılabilir ve subgingival plaktaki patojen konsantrasyonu, doku yıkımının başlaması veya ilerlemesi için gerekli olan kritik bir düzeye ulaşabilir. Histolojik gözlemlerde, bağ dokusu ve alveol kemiği üzerindeki patolojik etkilerin subgingival plak ve istilacı mikroorganizmaların derin bölgelerinde meydana geldiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle bakterilerin periodontal dokular üzerindeki olası doğrudan patolojik etkilerine ek olarak, periodonsiyumda indirekt yollarla da hasar oluşur. Bakteriyel   r  nler, diş eti dokularının hücresel bileşenlerine erişir. Ardından kollajen bağ dokusu ve kemiğe zarar veren hücresel süreçleri aktive eder.⁵⁸

- **Bakterilerin Doğrudan Etkileri**

Bakterilerin ve ürünlerinin periodonsiyum üzerindeki doğrudan patolojik etkilerinin hastalığın erken evrelerinde önemli olması muhtemeldir. Giderek daha şiddetli düzeyde dişeti iltihabı olan hastalardan alınan plak örneklerinin analizi, bir inflamatuvar yanıtı doğrudan indüklemek için artan kapasiteye sahip bir dizi bakteri türünü ortaya koymaktadır. Örneğin, hafif diş eti iltihabı bölgelerinde artan ve kalıcı F. nucleatum seviyeleri ve bunun sonucunda metabolik yan ürünlerinin üretimi diş eti damar yapısını doğrudan etkileyebilir. Ortaya çıkan   dem ve DOS   retimindeki artış, varsayılan patojenlerin gelişmesine izin veren ortamı ve besinleri sağlayabilir.⁵⁹ Gingivitis florasının toksik veya proinflamatuvar yan ürünleri tarafından diş eti ortamının değiştirilmesinin, mikrobiyal dental plakta daha öldürücü mikroorganizmaların artan konsantrasyonlarına zemin hazırlar. Ayrıca bakterilerin periodontal hastalıkların patogenezinin başka yollarla da doğrudan katkıda bulunmaları muhtemeldir. Örneğin P. gingivalis'in, periodonsiyumun y  zeyssel katmanlarındaki   vre dokuları doğrudan parçalayabilen enzimler (proteazlar, kollajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A)   rettiği bilinmektedir. Ayrıca   vredeki hücreler için toksik olan H₂S,

NH₃ ve yağ asitleri gibi metabolik yan ürünler üretir. Lipopolisakarit gibi bakteriyel bileşenler, in vitro olarak kemik rezorpsiyonunu indüklemeye yeteneğine sahiptir.⁵⁸

- **Bakterilerin Dolaylı Etkileri**

Periodonsiyumdaki ana koruyucu elementler, bakteriyel virülans mekanizmaları tarafından ertkisiz hale geldiğinde, bir dizi konak aracılı yıkıcı süreç başlatılır. Normalde koruma sağlayan polimorfonükleer lökosit (PMNL)'ler, doku patolojisine katkıda bulunabilirler. Fagositoz işlemi sırasında, bu hücreler tipik olarak enzim içeriklerinin bir kısmını degranülasyon olarak bilinen bir işlem sırasında hücre dışına sentezler. Bu enzimlerden bazıları çevredeki konakçı dokuları, yani kollajen ve bazal membran bileşenlerini parçalayarak doku hasarına katkıda bulunabilir.⁵⁸

Yerleşik periodontitis lezyonlarındaki doku yıkımının büyük kısmı, konakçı dokuların monositlerin, lenfositlerin, fibroblastların ve diğer konakçı hücrelerin aktivasyonu sonucu olmaktadır. Özellikle bakteriyel lipopolisakaritler, katabolik sitokinleri ve PGE₂ gibi araşidonik asit metabolitleri dahil inflamatuvar mediatörlerin üretimini uyarır. Bu tür sitokinler ve inflamatuvar mediatörler, hücre dışı matris ve kemiğe zarar veren dokudan türetilen enzimlerin, MMP'lerin salınmasını teşvik eder. Savunma mekanizmaları bir kez önlendiğinde, subgingival bakteriyel mikroflora kendisini ağırlıklı olarak anaerobik, gram-negatif bir enfeksiyon olarak kabul ettirir. Konak hücreler tarafından ortama salınan sitokinler, diğer hücrelere moleküler sinyaller sağlayarak hücrelerin fonksiyonlarını etkiler. Birçok sitokin, periodontitis lezyonlarındaki hücreler tarafından üretilir.^{60, 61}

Periodontal dokulardaki ilk inflamasyon, patolojiden ziyade mikrobiyal tehdide karşı fizyolojik bir savunma mekanizması olarak gelişir. Bu aşamada hastalığın klinik bulguları supragingival ve subgingival plak oluşumunu içerir ve bunlara genellikle diş taşı oluşumu ve diş eti iltihabı eşlik eder. Plak kaldırılırsa, homeostaza geri dönüş ile inflamasyon çözülür ancak lezyon devam ederse patolojik hale gelir.⁶² Page & Schroeder⁶³ 1976'da gingivitis ve periodontitis aşamalarını; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşik lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak tanımlamıştır. İlerlemiş lezyon, diş eti iltihabından periodontitise geçişi temsil ettiği için yıkıcı aşama olarak da adlandırılır.

Başlangıç lezyonu, yerleşik lökositlerin ve endotel hücrelerinin bakteriyel biyofilme verdiği yanıttır. Plak birikiminin 2-4. gününde gelişen bu aşamada klinik

inflamasyon bulgusu yoktur ancak dokulardaki değişiklikler histolojik olarak gözlemlenebilir. Bakterilerin metabolik ürünleri, sitokinleri üretmek için bağlantı epitel hücrelerini tetikler ve kan damarlarında vazodilatasyona neden olan nöropeptitler üretmek için nötronları uyarır. Nötrofiller damarı terk eder ve kemokinlere yanıt olarak inflamasyon bölgesine doğru göç ederler.⁶³

Erken lezyon, plak birikiminin 4-7. gününde bağ dokusunda artan sayıda nötrofil ve makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri ile devam eder. Bu aşamada kollajen yıkımı artar. Tamamlayıcı proteinler aktive edilir. Epitel, histolojik olarak gözlemlenen rete peg oluşturmak üzere çoğalır ve kanama gibi klinik dişeti iltihabı belirtileri görülebilir. DOS akışı artar.⁶³

Yerleşmiş lezyon, plak birikiminin başlangıcından sonra 14-21. günlerde ortaya çıkar. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinden kazanılmış bağışıklık tepkisine geçiş dönemi olarak kabul edilebilir. Makrofajlar, plazma hücreleri, T ve B lenfositleri baskındır. B lenfositlerinin IgG1 ve IgG3 alt sınıfları da mevcuttur. Kan akışı bozulur ve kollajenolitik aktivite artar. Ayrıca fibroblastlar tarafından artan kollajen üretimi vardır. Klinik olarak bu aşama, diş eti kanaması, renk ve kontur değişiklikleri ile orta-şiddetli bir gingivitistir. Kemik yıkımı gözlenmez, etkili plak kontrolü yapılırsa inflamatuvar değişiklikler tamamen geri dönebilir.⁶²

Son aşama periodontitise geçiş olan ilerlemiş lezyondur. Geri dönüşümsüz ataçman kaybı ve kemik kaybı histolojik ve klinik olarak gözlenir. İnflamatuvar lezyon alveol kemiğini etkileyerek daha derine uzanır.⁶²

Periodontitis gelişimi, sadece disbiyotik biyofilmdeki değişime bağlı değildir. Aynı zamanda konak risk faktörlerinin varlığı ile de ilişkilidir. Disbiyotik biyofilm varlığında, bozulmuş kemotaksis veya PMNL tarafından, aşırı duyarlı reaktif oksijen türleri üretimi gibi anormal bir bağışıklık tepkisi, periodonsiyumda doku yıkıcı olaylar zincirine yol açar.⁶⁴ Ayrıca, biyofilm apikale doğru ilerledikçe, vücut, bağlantı epitelinin apikale göçü ile yanıt verir ve bu da periodontal cep oluşumuna neden olur. Artan periodontal cep derinliği ile subgingival mikrobiyomun karmaşıklığı ve çeşitliliği artar. Cepte gram-negatif anaeroblar hakim hale gelir. Ayrıca anahtar periodontal patojenler, fimbria ve lektin tipi adezinler, polisakkarit kapsül, lipopolisakkaritler, hemaglutininler, güçlü proteinazlar, toksik metabolizma ürünleri, dış zar vezikülleri ve cep epitelinden inflamatuvar mediatör salınımını içeren yoğun bir

bağışıklık tepkisini tetikleyen ve sürdüren çok sayıda enzim gibi güçlü virülans faktörleri üretir.^{65, 66} Periodontal cep içinde, konağın disbiyotik subgingival biyofilme erken ve ilk tepkisi, inflammatuar hücrelerin toplanması ile karakterize edilir.⁵⁵ Lipopolisakkaritler, bu periodontal patojenlerden gelen diğer virülans faktörleri ile birlikte, konak makrofajlarını ve diğer inflammatuar ve kurucu hücreleri uyararak TNF- α , IL-1 β ve PGE2 gibi bir dizi proinflammatuar sitokin üretimine yol açar. Bu proinflammatuar sitokinlerin ve virülans faktörlerinin varlığı, makrofajlar, fibroblastlar, birleşim epitel hücreleri ve nötrofiller tarafından MMP'lerin üretimini uyarır.⁶⁷ Ortaya çıkan MMP'ler daha sonra periodontal dokularda, özellikle periodontal ligamentlerde kollajen liflerinin yıkımına aracılık eder.³⁹ Ek olarak, proinflammatuar sitokinler, osteoblastlar ve T yardımcı hücreler üzerinde RANKL reseptör aktivatörünün ekspresyonunu indükler. Osteoblastlar ve T yardımcı hücreler üzerinde ortaya çıkan RANKL daha sonra osteoklast öncülleri üzerindeki RANK reseptör aktivatörü ile etkileşime girer ve bu da osteoklastların oluşumu ve olgunlaşması ile sonuçlanır. Olgun osteoklastlar alveolar kemik yıkımına aracılık eder.⁶⁸

RANKL reseptör aktivatörüne ek olarak konakçı tarafından MMP'lerin ve PGE2'nin artan ekspresyonu, cep derinliğinin arttırılmasına ve alveolar kemik rezorpsiyonunun uyarılmasına katılır.⁶⁹ Normal fizyolojik koşullar altında, kemiğin yeniden şekillenmesi RANKL ve onun antagonisti OPG tarafından yönetilir.⁷⁰ RANKL/OPG sistemi, periodontitis sırasında RANKL seviyeleri belirgin şekilde arttığı için bozulur. Böylece, OPG'nin tuzak etkisini bastırır ve dengeyi artan osteolitik aktiviteye doğru çevirir.⁷¹

Sağlıklı periodonsiyumda, nötrofiller nispeten daha az sayıda bulunur. Ancak bakteriyel enfeksiyon konakçı proinflammatuar yanıtı indüklediğinde; nötrofillerin sayısı artar. Bakteri yükünü azaltmayı amaçlayan enzimleri ve oksijen radikallerini serbest bırakır. Periodontal hastalık sırasında abartılı bir nötrofilik yanıt oluşmakta ve bakterileri öldürmeyi amaçlayan moleküller lokal doku hasarına sebep olmaktadır. Bu durumun immün yanıtı daha da şiddetlendirerek, çözülmeyen bir kronik inflammatuar lezyonla sonuçlandığı bildirilmektedir.⁷²

1.1.3. Periodontal Hastalıkta Rol Oynayan Sitokinler

Alveolar kemik kaybı için lokal osteoklast oluşumu ve uyarılması gerekir.⁷³ Kronik periodontal hastalıkta, bakteri plağı içindeki biyolojik olarak aktif maddeler,

diş eti yumuşak dokularında ve periodonsiyumda lokal bir inflamatuvar yanıtı indükler.⁶⁹ Sonuçta ortaya çıkan inflamatuvar hücre akışı, birincil kemik yıkıcı hücre olan osteoklastlar yoluyla kemik kaybını destekleyen PGE2, IL-1 ve RANKL gibi bir dizi sitokin üretir. Böylece patolojik inflamatuvar durumlarda, uyarıcı inflamatuvar hücre ürünleri osteoklast aktivitesini başlatırken, koruyucu ve yıkıcı süreçler arasındaki hassas dengeyi bozar.⁷⁴

Osteoklastların aktivasyonu ve farklılaşması, TNF ligandı ve reseptör süper ailelerinin üç üyesi tarafından modüle edilir: osteoklastogenez indükleyicileri RANKL, RANK ve OPG. Bu üç peptidin tanımlanması, osteoklast farklılaşması ve aktivitesinin moleküler mekanizmalarını anlamamıza büyük ölçüde katkıda bulunur.⁷⁵ RANKL, osteoklast ve preosteoklast hücre yüzeylerinde reseptörü RANK'a bağlandığında, proliferasyonu ve farklılaşmayı uyararak osteoklast oluşumunu destekler.⁶⁹ Onun tuzak reseptörü olan OPG, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen, böylece preosteoklastlar ile uyarıcı hücreden hücreye etkileşimi önleyerek RANKL/RANK etkileşimlerini inhibe eden dolaşımdaki bir proteindir. Bu nedenle, bu üç protein, osteoblastlar tarafından yönlendirilen osteoklast farklılaşması için gereklidir. Osteoblastlardaki RANKL ve OPG arasındaki denge, yeni osteoklast gelişimini sağlar.⁷⁶

Ligament ve diş eti fibroblastları dahil olmak üzere diğer yerleşik periodontal hücreler de kemiğin yeniden şekillenmesi ve rezorpsiyonunun düzenlenmesine katılır. İnfiltrat lökositler, osteoblastlar, periodontal ligament fibroblastları ve diş eti fibroblastları tarafından RANKL ve OPG ekspresyonunu etkileyen IL-1 ve PGE2 gibi inflamatuvar araçlar üretilir.⁷⁷

Diş eti fibroblastları, IL-6 ve interferon (IFN) üretimi yoluyla kronik inflamatuvar süreçleri arttırabilirler.⁷⁷ Periodontitiste, periodontal sağlığa kıyasla periodontitiste, RANKL'ın düzenlenmesinin arttığı, OPG'nin ise azaldığı ve bunun da RANKL/OPG oranının artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu oran, sigara içenlerde ve şeker hastalarında daha fazla artmaktadır.⁷¹

1.1.3.1. İnterlökin-20

IL-20, inflamasyonu, anjiyogenezi ve kemotaksisi geliştirme yeteneğine sahip bir pleiotropik proinflamatuvar sitokindir. Ayrıca IL-20, osteoklastogenez ve

osteoblastogenez arasındaki dengeyi düzenleyen çok önemli bir araçtır. IL-20, sedef hastalığı, ateroskleroz, kanser, karaciğer fibrozu ve romatoid artrit gibi çeşitli kronik inflamatuvar bozukluklarla ilgili güçlü bir anjiyojenik, kemotaktik ve proinflamatuvar sitokin olarak ortaya çıkmaktadır.⁷ Son zamanlarda, IL-20'nin osteoblastogenezi ve osteoklastogenezi düzenlemede anahtar bir faktör olduğu ortaya koyulmuştur.^{78, 79}

İn vitro olarak yapılan bir çalışmada, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve RANKL olmadan tek başına IL-20'nin osteoklast farklılaşmasını tetiklediği, ancak anti IL-20 varlığında osteoklast farklılaşmasının tamamen inhibe edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, M-CSF ve RANKL genel olarak osteoklastogenez için yeterli kabul edilse de, veriler IL-20'nin osteoklast farklılaşmasında rol oynayan bir diğer kritik faktör olduğunu göstermiştir.⁷

Hem osteoklast öncü hücreleri hem de olgun osteoklastlar, IL-20 ve IL-20 reseptörünü eksprese eder. Bu da IL-20'nin bu hücrelerde otokrin şekilde etki edebileceğini göstermektedir.⁷ RANKL ve RANK arasındaki etkileşim, osteoklastın farklılaşması için esastır.⁸⁰ RANKL, osteoklast öncü hücrelerinde RANK reseptörüne bağlandığında aktive olan sinyal, hematopoietik progenitör hücrelerden olgun osteoklastlara dönüşümü yönlendirir.⁸¹ IL-20, osteoklast öncü hücrelerinde RANK ekspresyonunu ve osteoklast farklılaşmasının çeşitli belirteçlerini (NFATc1, c-Fos, katepsin K ve TRAP gibi) artırma yeteneğine sahiptir.⁷

IL-20, otoimmün hastalıklar kapsamında bir proinflamatuvar faktör olarak kabul edilir. Aynı zamanda IL-10 ile ilişkili bir bağışıklık düzenleyici molekül olarak da görev yapar. Özellikle, IL-20, TNF- α , IL-1 β , MMP-1, MMP-13 ve MCP-1 dahil olmak üzere proinflamatuvar moleküller üretmek için sinovyal fibroblastları indükleyebilir. Bu etki T hücrelerini, monositleri, dendritik hücreleri ve nötrofilleri aktive ederek doku ve kemik hasarına neden olur. IL-20, osteoklast ve osteoblast farklılaşması arasındaki dengede belirleyici bir faktördür. IL-20'nin osteoklast oluşumunu ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyon kapasitesini farklı şekillerde düzenleyebildiği ortaya koyulmuştur. IL-20, OPG/RANKL/RANK eksenini düzenleyerek birincil hücre osteoklastogenezinin yukarı yönlü diferansiyel düzenlemesine etki eder.⁸² Monoklonal antikorlar veya küçük moleküller dahil olmak üzere IL-20'nin işlevini bloke etmenin, gelecekte IL-20 aracılı kemik kaybıyla ilişkili hastalıklar için uygun bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür.⁷

Bununla birlikte, IL-20'nin obezitedeki düzenleyici rolü tam olarak anlaşılamamıştır. IL-20'nin obezite kaynaklı insülin direncinin patogenezindeki işlevini araştıran bir çalışmada obez hastalarda daha yüksek serum IL-20 seviyeleri tespit edilmiştir. Ayrıca, IL-20, adiposit farklılaşmasını ve kemik iliği kaynaklı makrofajların proinflamatuvar M1 tipine polarizasyonunu düzenlemiştir. Makrofajlarda TNF- α , MCP-1, netrin 1 ve unc5b (netrin reseptörü) ekspresyonunu ve adipositlerde netrin 1, leptin ve MCP-1'i arttırarak yağ dokularında iltihaplanma ve makrofaj tutulmasına neden olmuştur. IL-20, olgun adipositlerde SOCS-3 yoluyla glikoz alımını inhibe ederek insülin direncini desteklemiştir. Obez farelerde, 7E tedavisi vücut ağırlığını azaltıp glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirmiştir. Ayrıca adipoz dokulardaki lokal inflamasyonu ve M1 benzeri makrofajların sayısını da azaltmıştır. Bu çalışma sonucunda, IL-20'nin obezite kaynaklı inflamasyon ve insülin direncinde kritik bir rolü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca IL-20'nin metabolik bozuklukları olan hastalarda obezite ve insülin direncini tedavi etmek için yeni bir hedef olabileceği sonucuna varılmıştır.¹³

1.1.3.2. RANKL

Periodontitis, RANKL'in neden olduğu antibakteriyel immün yanıtın, kemik yıkımı ile sonuçlandığı osteoimmün bir hastalıktır.⁸³ Tnfsf11 geni tarafından kodlanan RANKL, osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun ana düzenleyicisidir.⁸⁴ Periodontitis sırasında, bağışıklık hücrelerinin periodontal lezyonlarda birikmesi, lokal inflamasyona ve osteoklastik kemik hasarına neden olur. RANKL, osteoklastogenezin ana düzenleyicisi olduğundan ve osteoklast ile ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynadığından, periodontoloji alanındaki araştırmacılar, uzun süredir RANKL'in hücrel kaynağını ve periodontitis sırasında RANKL indüksiyonunun altında yatan mekanizmaları araştırmaktadır.⁸⁵ Periodontal dokudaki RANKL mRNA ve DOS'taki RANKL proteini seviyeleri hastalarda periodontitisin şiddeti ile ilişkilidir.⁷⁷

Periodontal dokuyu oluşturan hücrelerden osteoblastların, osteositlerin, periodontal ligament hücrelerinin ve gingival epitel hücrelerinin, in vitro ko-kültür sistemlerinde RANKL üreterek osteoklastogenezini destekleme kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir.⁸³ Anti-RANKL antikorları ile immünohistokimyasal analizleri kullanan çalışmaların önceki raporları, RANKL'in periodontal dokulardaki

B hücrelerinde, T hücrelerinde, fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde eksprese edildiğini öne sürmüştür.^{86, 87} Ancak RANKL proteininin ekspresyon seviyesi osteoblastik hücrelerde bile çok düşüktür ve RANKL'ın immünohistokimya ile tespiti teknik olarak zordur. Hibridizasyon deneyleri, RANKL mRNA'nın periodontitis sırasında alveoler kemiğe bitişik mezenkimal hücrelerde eksprese edildiğini göstermiştir.⁸⁸

RANKL, zara bağlı bir biçimde sentezlenir ve proteazlar tarafından çözünür forma dönüşür. Her iki form da RANK reseptörü için agonistik ligandlar olarak işlev görse de, RANKL'ın esas olarak membrana bağlı formunda işlevsel olduğu düşünülmektedir.⁸⁹

1.1.3.3. OPG

Osteoprotegerin, osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, periodontal ligament hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen dolaşımdaki çözünür bir proteindir.⁹⁰ OPG'nin periodontal dokulardaki osteositlerde yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmektedir.⁹¹ OPG, RANKL reseptör aktivatörünün, kemik yıkımına neden olan osteoklastların farklılaşmasını, aktivitesini ve hayatta kalmasını uyarma yeteneğini inhibe eder. Farelerde yapılan genetik çalışmalar, osteositlerin önemli bir RANKL kaynağı olduğunu göstermektedir, ancak OPG'nin hücrelerel kaynakları yeni yeni keşfedilmektedir. Farelerle yapılan bir deneyde osteoblastların temel bir OPG kaynağı olduğu bildirilmiştir.⁹²

RANKL için bir tuzak reseptör olan OPG, kemik homeostazında merkezi bir rol oynayan önemli bir osteoprotektif faktördür. Oral bakterilerden ve osteoklasttan türetilen proteazların OPG'yi parçaladığı ve osteoklastogenezi desteklediği gösterilmiştir.⁹³ OPG eksikliği olan farelerde spontan olarak ciddi alveoler kemik kaybı gelişmesi sadece RANKL'ın yukarı regülasyonunun değil, aynı zamanda OPG'nin aşağı regülasyonunun ve/veya bozunmasının da periodontal kemik kaybında rol oynadığını düşündürmektedir.⁹¹

OPG/RANK/RANKL üçlüsü osteoklastojenik düzenlemede önemli bir rol oynar. Genel veriler, OPG/RANK/RANKL'ın, Walsh ve Choi tarafından "osteoinmünoloji" olarak adlandırılan kemik homeostazını ve bağışıklığı kapsayan moleküler bir köprü oluşturduğunu göstermektedir.⁹⁴

OPG/RANK/RANKL kemik, bağışıklık ve damar sistemlerinin ortak efektörleridir. Bu moleküler üçlünün özellikle önemli olduğu üç ana biyolojik sistem vardır. Bunlar osteoartiküler, immün ve vasküler sistemlerdir. OPG, osteolizi inhibe eder ve RANKL/RANK etkileşimini bloke eder. RANKL, RANK'a bağlanır ancak OPG/RANK/RANKL arasındaki etkileşimler, bu faktörler arasında üçlü bir kompleks oluşturarak RANK/RANKL etkileşiminin inhibisyonu ile sonuçlanabilir. Ayrıca, her RANKL izoformu, osteoklastik farklılaşmanın kontrolüne katılır.^{94, 95}

1.1.3.4. MMP-8

MMP'ler, hem doku yıkımında hem de periodontal inflamasyonla ilgili immün yanıtlarda çoklu işlevlere aracılık eden bir enzim ailesi oluşturur. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar, MMP'lerin, anti-inflamatuar sitokinleri ve kemokinleri işleyerek, ayrıca apoptotik ve immün yanıtları düzenleyerek konağın savunmasında anti-inflamatuar etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.⁹⁶

Nötrofil kollajenaz olarak da adlandırılan kolajenaz-2'nin (MMP-8), daha önce yalnızca PMN soy hücre hattının lökositleri tarafından eksprese edildiği düşünülmüştür.⁹⁷ MMP-8, kemik iliğinde PMN'lerin olgunlaşması sırasında sentezlenir. Daha sonra glikozile olur ve uygun tetikleyici uyarılara yanıt olarak seçici degranülasyonla serbest bırakılabileceği, hücre altı spesifik granüllerde önceden depolanır.⁹⁸

Enzimler, özellikle MMP'ler olmak üzere periodontitiste bağ dokusu yıkımının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında, MMP'lerin ekspresyonu oldukça düşüktür ve bu düşük seviyeler, sağlıklı bağ dokusunun yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir. Periodontitis gibi patolojik durumlarda, MMP ekspresyon seviyesi önemli ölçüde artar, anormal bağ dokusu yıkımına neden olur ve dolayısıyla tükürükte MMP seviyelerinin yükselmesine yol açar.⁹⁹

MMP-8'in, insan kondroblastlarında, diş eti ve periodontal fibroblastlarda varlığı tespit edilmiştir. Hem MMP-1 hem de MMP-8, kollajen tip I, II ve III'ün bozulmasından sorumludur.¹⁰⁰ Ingman ve Golub, MMP-8'in diş eti dokusunda ve sıvısında bulunan ana kollajenaz olduğunu ve büyük olasılıkla aktif inflamasyon bölgesinde doku yıkımını başlattığını gösteren ilk kişilerdir.^{101, 102}

Periodontal doku yıkım süreci, esas olarak inflammatuar süreçte salınan enzimler, özellikle de hücre dışı MMP'ler tarafından indüklenir. Bunlar, fizyolojik ve

patolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan, böylece hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi ve bozulması üzerinde hareket eden bir grup endojen enzimi içerir.¹⁰³

MMP-8'in aktif formu (aMMP-8; kollajenaz 2) diş eti dokusunun kollajen liflerini parçalar.¹⁰⁴ Bununla birlikte, fibroblast kökenli yerleşik hücreler de dahil olmak üzere diğer hücre dizileri de MMP-8 salgılamaktadır.⁹⁹ Oral MMP-8, DOS'ta, tükürükte ve gargara örneklerinde ölçülebilir.¹⁰³ Bu farklı oral sıvılardaki MMP-8 miktarlarının, sağlık durumu veya periodontal hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵ MMP-8 ve geleneksel periodontal tanı yöntemleri arasındaki güçlü korelasyonlar, MMP-8'in sadece hastalık şiddetinin bir göstergesi değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin de bir göstergesi olduğu iddiasını daha da desteklemektedir.¹⁰⁶

1.2. Oksidatif Stres Belirteçleri

Son yıllarda, reaktif oksijen türleri (ROT), birçok inflamatuvar hastalığın ilerlemesindeki merkezi rolleri nedeniyle giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. ROT, klasik olarak, güçlü oksitleme yeteneklerine sahip olan kısmen indirgenmiş oksijen metabolitleri olarak tanımlanır.¹⁰⁷ Fizyolojik koşullar altında, ROT, ROT aracılı doku hasarını önleyen antioksidanlar tarafından etkili bir şekilde nötralize edilir. İnflamasyon meydana geldiğinde, ROT üretimi büyük ölçüde artar. Daha sonra, ROT'un yüksek seviyeleri veya aktiviteleri antioksidan savunma sistemi tarafından dengelenemez, bu da oksidatif strese ve doku hasarına yol açar.¹⁰⁸

Çok sayıda çalışma, oksidatif stresin periodontitisin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri olduğunu göstermiştir. Lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı ürünleri, periodontitis ile ilişkili oksidatif stresin biyobelirteçleri olarak kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, periodontitisin artan mitokondriyal oksidatif stres tarafından tetiklenebileceğini ortaya koyulmuştur.^{108, 109}

1.2.1. Periodontitis ile İlişkili Aşırı ROT Üretimi

Patojenik biyofilm tarafından konak yanıtının başlamasından sonra, nötrofiller periodontal dokuda ve gingival sulkusta toplanan en yaygın inflamatuvar hücreler haline gelir. Bu nedenle periodontitiste ROT'un baskın kaynağı olduklarına inanılır.¹¹⁰ Periodontitis hastalarının periferik kan nötrofillerine odaklanan çok sayıda çalışma, sağlıklı bireylerin nötrofillerine kıyasla periodontitisli hastalarda ROT üretme aktivitelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁰⁸ In vitro çalışmalar, sadece

nötrofillerin değil, aynı zamanda diş eti fibroblastları, periodontal ligament hücreleri gibi periodontal dokuların diğer fagositleri ve hücrelerinin de, periodontal patojenler ve/veya bileşenleri tarafından uyarıldıklarında gelişmiş ROT üretimi sergilediklerini göstermektedir.¹¹¹

Patojenler tarafından uyarılmasının ardından nötrofiller, fagositoz sırasında nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz tarafından katalize edilen “solunum patlaması” adı verilen metabolik yol aracılığıyla O-2 üretir. O-2 fagozomal ve hücre dışı ortama salınabilir. Daha sonra hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl), hidroksil radikali (OH•) ve singlet oksijen (¹O₂) gibi farklı radikal ve radikal olmayan türevlere dönüştürülebilir.¹⁰⁸

Çalışmalar, periodontitiste artan ROT oluşumunda, sadece patojenler tarafından uyarılmasının değil, genetik olarak yatkınlığın da önemli olduğu fikrini desteklemektedir.¹¹²

Ancak ROT'un ömrü çok kısadır ve tespit edilmesi kolay değildir. Bu nedenle, ROT ile ilgili yıkım ürünleri ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların aktivitesi, kronik periodontitisin patolojik sürecinde oksidatif stres ile ilgili olayların sonuçlarını değerlendirmek için kullanılır.¹⁰⁹

1.2.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar, ROT'un oluşumunu engelleyen, ROT'ların neden olduğu hasarı önleyen ve detoksifikasyonu sağlayan maddelerdir. Antioksidanların görevleri arasında, serbest radikallerin fazla kısmını etkisizleştirmek, hücreleri serbest radikallerin toksik etkilerine karşı korumak ve hastalıkların oluşmasını engellemeye katkı sağlamak sayılabilir. Normal fizyolojik koşullar altında ROT ve antioksidanlar arasında bir denge vardır.¹¹³

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki gruba ayrılır.

Endojen Antioksidanlar: Enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak iki alt gruba ayrılır. Enzimatik antioksidanlar; Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimatik savunmayı sağlayan antioksidanlardır. Nonenzimatik antioksidanlar ise; glutasyon, melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α-lipoik asit, seruloplazmin ve transferrindir.¹¹³

Eksojen Antioksidanlar: Vitamin eksojen antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Vitamin eksojen antioksidanlar; α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), askorbik asit (Vitamin C) ve folik asit (Vitamin B9) gibi dışarıdan alınan antioksidanlardır.¹¹³

Antioksidanların lokal ve sistemik aktiviteleri de periodontitisten etkilenebilir. Bazı çalışmalar, SOD ve CAT gibi enzimatik antioksidanların aktivitelerinin azalmasının periodontitis ile ilişkili olduğunu öne sürerken, diğerleri koruyucu bir reaksiyon olarak periodontitisli kişilerde enzimatik antioksidanların aktivitelerinde artış olduğunu göstermiştir. Geleneksel periodontal tedaviye ek olarak farklı antioksidanlar uygulanmış ve periodontal tedavide yeni olanaklar sağlayan iyimser sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰⁸

1.2.3. Toplam Antioksidan Seviye, Toplam Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi

1.2.3.1. Toplam Antioksidan Seviye (TAS)

Antioksidan sistem oldukça karmaşıktır ve bu nedenle TAS ölçümü, tüm antioksidan sistemin aktivitesini değerlendirmek için uygun maliyetli bir araç olarak geliştirilmiştir.¹¹⁴ TAS, farklı antioksidanları tek tek ölçmekten daha pratik bir parametredir. Ayrıca antioksidan moleküllerin ve enzimlerin birbirleriyle etkileşimlerini de içeren nihai antioksidan durumunu yansıtır. Bu nedenle TAS, periodontal dokulardaki oksidatif hasarı değerlendirmek için kullanışlı ve pratik bir biyobelirteç olabilir. TOS ile karşılaştırıldığında TAS, oksidatif stresin dolaylı bir parametresidir. Ancak antioksidanların ROT'a karşı nasıl savunma yaptığını değerlendirmek için en uygun parametrelerden biridir.¹⁰⁹ Yapılan çalışmalarda periodontitisin bozulmuş lokal TAS ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.¹¹⁵ Ayrıca, bazı çalışmalar periodontitisin dolaşımdaki TAS'ı etkileyebileceğini de göstermiştir¹¹⁶. Plazma ve tükürükteki TAS'ın periodontal parametrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁷ Bununla birlikte, periodontal tedavinin lokal ve/veya dolaşımdaki bozulmuş TAS'ı iyileştirip iyileştiremeyeceği sorusuna ilişkin çelişkili veriler vardır. Yapılan bir çalışma, TAS ile periodontisteki bakteriyel yük arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu da TAS değişikliklerinin bakteri yükünden ziyade konakçı bağışıklık tepkisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.¹¹⁵ Daha ileri çalışmalar, hem periodontitis hem de diyabetin tükürükte daha düşük TAS'a katkıda

bulunabileceğini ve tükürükte TAS azalmasının da diyabetli kişilerde periodontal durumla ilişkili olduğunu göstermiştir.¹¹⁸

1.2.3.2. Toplam Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Biyolojik bir sistemde sunulan tek bir oksidanın doğru değerlendirilmesi, farklı oksidanlar arasındaki sinerjist etkiler ve fonksiyonel dengelemeler nedeniyle uygulanabilir bir yaklaşım değildir. Bu nedenle TOS, biyolojik bir sistemdeki tüm oksidanların genel etkisini aynı anda değerlendirmenin daha kapsamlı bir yolunu temsil eder.¹⁰⁹ 2005 yılında TOS'u ölçmek için, spesifik ROT veya ROT ürünlerine odaklanan önceki yöntemlerden farklı olarak, uzun ömürlü reaktifler kullanan, kolay, güvenilir, hassas, otomatik ve ucuz bir yöntem tanıtılmıştır.¹¹⁹

Yerel oksidatif stres belirteç seviyeleri ile kronik periodontitisin ilerlemesi arasındaki ilişkiyi göstermek için farklı açıklamalar yapılmıştır. Ek olarak, çok çeşitli oksidatif stres biyobelirteç saptama yöntemleri vardır. Her yöntemin kendi gücü ve sınırlaması vardır.¹⁰⁹

TOS/TAS olarak hesaplanan, OSİ adı verilen başka bir parametre de antioksidanların dengesi ile oksidatif stres düzeyini göstermek için kullanılır.¹²⁰

Bu iki parametre, periodontitis ile ilişkili tüm oksidatif stresi ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar periodontitisin, DOS, tükürük ve serumda daha yüksek TOS ve OSİ değerleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu seviyelerin periodontal tedavi ile azaltılabileceği ortaya koyulmuştur.¹⁰⁸

Yapılan bir çalışma, OSİ'nin periodontitisin klinik parametreleri ile olan önemli korelasyonuna dayanarak, periodontitis için yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.¹²¹ TOS ve OSİ periodontitis ve sistemik durumlar arasındaki etkileşimi göstermek için de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışma da romatoid artrit, periodontitisli kişilerin lokal ve sistemik OSİ değeri üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir.¹²² Buna karşılık, başka bir çalışma, romatoid artrit veya periodontitisin serum OSİ değeri üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olmasına rağmen, hem romatoid artritli hem de periodontitisli bireylerin, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek serum OSİ değeri gösterdiğini ortaya koymuştur.¹²³ Yapılan farklı bir çalışmada ise, obezitesi olan kişilerin serum ve DOS'larında, daha yüksek TOS ve OSİ değerine sahip oldukları ve periodontitise daha yatkın oldukları ileri sürülmüştür.¹²⁴

1.3. Metabolik Sendrom

Diyabet, KVH ve metabolik sendrom dahil olmak üzere birçok sistemik durum periodontitis ile ilişkilendirilmiştir.¹ Metabolik sendrom, obezite ve periodontal hastalık arasında anlamlı ilişkiler vardır.⁶ Adipoz/metabolik inflamasyon denilen şey, vücudun aşırı beslenmeye uyum sağlamasıdır. Genel anlamda, metabolik sendrom çoğunlukla vücudun yağ dokusu tarafından üretilen faktörlere tepkisini yansıtır. Aynı zamanda doğası gereği kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, metabolik sendrom ve obezite ile ortak inflamatuvar yolları paylaşır.¹²⁵

1.3.1. Metabolik Sendrom Tanımı ve Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom, uygarlık sendromu, insülin direnci sendromu, polimetabolik sendrom, sendrom X ve ölümcül dördü gibi başka isimlerle de bilinen çok faktörlü bir hastalıktır.¹²⁶ Diyabet ve KVH riskini arttıran bir grup metabolik anormallikten oluşur.⁴ Aterosklerotik KVH'nin gelişimi için baskın bir faktör olarak kabul edilmiştir.¹²⁵ Metabolik sendromda yer alan KVH risk faktörlerinin tümü (hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabet) aterosklerotik KVH ile birlikte, küresel morbidite ve mortaliteye büyük ölçüde katkıda bulunur.¹²⁷

Metabolik sendromun çeşitli tanımları mevcuttur. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanı, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III)'ün belirlediği tanımdır.¹²⁸ Bu tanımlama, Amerikan Kalp Derneği ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından revize edilmiştir. Bu tanım, bireyin metabolik sendromlu olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki risk faktörlerinden en az üçüne sahip olması gerektiğini belirtir.¹²⁹

- a) abdominal obezite (Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm),
- b) yüksek glikoz seviyeleri (hiperglisemi) (açlık kan şekeri >110 mg / desilitre (dL)),
- c) hipertansiyon (kan basıncı >130-85 mm-Hg),
- d) plazma trigliseritleri için artan değerler (>150 mg/dL),
- e) yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün düşük plazma seviyeleri (erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL).

Prediyabet, insülin direnci ile ilişkili olduğu ve yeni başlangıçlı tip 2 diyabetin yüksek oranda öngörücüsü olduğu için metabolik sendromun bir parçası olarak kabul

edilir.^{1, 129} Ülkemizde ise, 2005 yılında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ), insülin direncini de içeren 1998 DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleri ve IDF (International Diabetes Federation)'nin 2005 yılında hazırladığı kılavuzlarından esinlenerek yeni bir metabolik sendrom tanı kılavuzu oluşturmuştur.³ (Tablo 1.6.)

Tablo 1.6. Metabolik sendrom tanı kriterleri tablosu³

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)
Aşağıdakilerden en az biri:
• Diabetes mellitus veya • Bozulmuş glukoz toleransı veya • İnsülin direnci ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL) • Abdominal obezite (BKİ > 30 kilogram (kg)/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda 80 cm)

Metabolik sendromun en sık görülen bileşenleri abdominal obezite, hipertansiyon ve hiperglisemidir.¹³⁰ Metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı arttıkça KVH ve tip 2 diyabet gibi sekel olasılığının arttığı görülmektedir.¹³¹ Üç metabolik sendrom bileşeninin varlığının KVH riskini 2,7 kat, dört veya daha fazla bileşen varlığının ise 5,9 kat arttırdığı bildirilmiştir. Üç metabolik sendrom bileşeninin varlığı, tip 2 diyabet riskini yaklaşık 10 kat, dört veya daha fazla bileşen varlığı da yaklaşık 35 kat arttırmaktadır.¹³²

Metabolik sendromun altında yatan baskın risk faktörleri, abdominal obezite ve insülin direnci gibi görünmektedir.¹²⁹ İnsülin direnci, artan beden kitle indeksi (BKİ) ve artan bel çevresi ile ilişkilidir, bu da viseral yağ dokusunun artan birikimini yansıtır.¹³³ İnsülin direnci, metabolik sendromlu bireylerde kontrol grubundaki bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olan oksidatif stres tarafından da indüklenebilir.¹³⁴ Diğer ilişkili durumlar fiziksel hareketsizlik, yaşlanma ve hormonal

dengelesizliktir. Risk faktörleri arasında, visceral yağlanma, metabolik sendromla ilgili yolların çoğu için birincil tetikleyici gibi görünmektedir. Bu sistemik yanıtın arkasındaki kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Ancak metabolik sendromun neden olduğu inflamatuvar durum, KVVH ve tip 2 diyabet riskinde artışa katkıda bulunabilecek endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.¹

1.3.2. Metabolik Sendrom Prevalansı

Metabolik sendromun prevalansı 2003-2004'te %32,9 iken 2011-2012'de %34,7'ye yükselmiştir.¹³⁵ 2011-2012'de ABD'de %34,7 olan metabolik sendrom prevalansı son on yılda artmıştır. 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde bildirilen prevalans %46,7 iken, 20-39 yaş grubunda %18,3'tür. Metabolik sendromun prevalansı yaşla birlikte artar, etnik köken ve cinsiyete göre de değişir. Kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek prevalans görülmüştür (%35,6'ya karşı %30,3). Irk/etnik kökene göre sınıflandırıldığında, en yüksek metabolik sendrom prevalansı Hispaniklerde (%35,4), ardından Hispanik olmayan beyazlarda (%33,4) ve siyahlarda görülmüştür (%32,7). Orta Doğu ülkelerinde metabolik sendromun yaygınlığına ilişkin kesitsel çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, yaygınlık oranlarının ülkeye ve çalışma zamanına göre değiştiğini bildirmiştir.¹³⁶

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda % 6,7, 60-69 yaş grubunda ise % 43,5 oranında görülmektedir. 2000 yılında yapılan bir çalışmaya göre, Türkiye genelinde 30 yaş ve üzeri 9,2 milyon kişide metabolik sendrom vardır. KVVH'a sahip bireylerin ise %53'ünün aynı zamanda metabolik sendrom hastası olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, kadınlarda % 40, erkeklerde % 28 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. 2004 yılında ülkemizde yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak belirlenmiştir. Bu araştırmada kadınlarda görülen metabolik sendrom sıklığı (%41.1) erkeklere göre (%28,8) daha yüksek bulunmuştur. Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bel çevresi kriteri, kadınlarda > 80 cm, erkeklerde > 94 cm olarak alınmıştır. Kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43,5, erkeklerde ise %41,4 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının

da arttığı için, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57,7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, kadınların %63,6'sının, erkeklerin ise %34,5'inin obez olduğunun belirlenmiştir.³

1.3.3. Metabolik Sendrom Bileşenleri

1.3.3.1. Diyabet ve Kronik Hiperglisemi

Diyabet, uzun yıllardır periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Önemli ölçüde daha yüksek periodontitis prevalansı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.¹³⁷ Yapılan çalışmalarda, kronik hiperglisemi ile yüksek şiddetli periodontitis prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu doğrulanmıştır.¹³⁸ Bu kanıt özellikle tip 2 diyabetin etkilerine odaklansa da, etkinin tip 1 diyabette daha az araştırılmış olmasına rağmen benzer olduğu görülmektedir.¹³⁹ Tip 2 diyabet küresel bir salgını olarak kabul edilmektedir. DSÖ verilerine göre, tip 2 diyabet prevalansı 1980'den 2014'e kadar 4 kat artmıştır. 2014 yılında yaklaşık olarak 422 milyon kişinin tip 2 diyabet hastası olduğu ve bunun dünya nüfusunun genel prevalansının %8'ini temsil ettiği söylenmektedir.¹⁴⁰ Ayrıca, diyabet hastası olduğunu bilmeyen çok fazla sayıda kişi olduğu bilinmektedir.¹⁴¹ Önceki IDF tahminlerinin ve diğer çalışmaların gösterdiği gibi, diyabetli tüm bireylerin yaklaşık %50'si durumlarının farkında değildir.¹⁴² Bu nedenle diyabet, çok büyük bir halk sağlığı sorunudur ve etkilenen popülasyonun kapsamı açısından açık arayla periodontitisi etkileyen başlıca sistemik hastalıktır. Ek olarak, yapılan prospektif çalışmalarla periodontal inflamasyonun kendisinin hipergliseminin başlangıcına ve kalıcılığına katkıda bulunabileceğine, inflamasyonun diyabetli bireylerde daha zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğuna ve diyabetin artmasıyla ilişkili olabileceğine dair pek çok kanıt vardır.¹⁴³

Diyabetli hastalarda periodontitise özgü karakteristik fenotipik özellikler yoktur. Yani diyabetle ilişkili periodontitis ayrı bir hastalık değildir. Bununla birlikte, diyabet, periodontitisin önemli bir değiştirici faktörüdür ve tanımlayıcı olarak periodontitisin klinik teşhisine dahil edilmelidir. Yeni periodontitis sınıflandırmasına göre, diyabetteki glisemik kontrol seviyesi periodontitisin derecesini etkiler.⁴³ Diyabetli hastalarda periodontitisin patogenezinde spesifik mekanik yollara dair artan kanıtlar vardır.¹⁴⁴

Kronik hipergliseminin birden fazla organ üzerinde doğrudan ve dolaylı yoldan zararlı etkileri vardır. Bununla birlikte, diyabetik mikro ve makroanjiyopatinin

gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar.¹⁴⁵ Kardiyovasküler sistem ve diğer organlar üzerinde uzun süreli zararlı etkiler gösterebilir.¹⁴⁶ Ayrıca, AGE'lerin gelişimi ve birikiminin yanı sıra, AGE'ler ile bunların anahtar reseptörü olan RAGE arasındaki etkileşimin, hiperglisemi ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁴⁷ Hipergliseminin periodontitis üzerindeki etkilerinden sorumlu patojenik mekanizmalar literatürde kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir.¹⁴⁸ Bununla birlikte, bu bulguların yorumlanmasının, obezite ve hipertansiyon dahil olmak üzere metabolik sendromlu bireylerde sıklıkla görülen komorbiditelerin etkileri ile karıştırılabileceğine dikkat edilmelidir. Çalışmalar, hiperglisemi varlığında, nötrofil bozuklukları, hiperinflamatuvar yanıt veren monositler, proinflamatuvar sitokinlerin artan salınımı, oksidatif stres reaksiyonları ve bozulmuş iyileşme yanıtları dahil olmak üzere konakçıda bir dizi değişikliğe yol açabilen, bakteri tehdidine karşı bir hiperinflamatuvar yanıt olduğunu göstermiştir.¹⁴⁹ Bu tepkilerin çoğunu veya tamamını yönlendirebilen önemli bir faktör, AGE'lerin birikmesi ve bunların aynı kökten gelen reseptörleri olan RAGE'ler ile etkileşimidir. Periodontitisli diyabet hastalarında hem dolaşımdaki AGE'ler hem de RAGE'lerin lokal ekspresyonu yüksektir.¹³⁷

Diyabetin periodontitis üzerindeki etkilerine dair epidemiyolojik verilerden gelen çok fazla kanıt vardır. Suudi Arabistan'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada (bildirilen diyabet prevalansının %23,9 olduğu), periodontal apse teşhisi konan hastaların %58,6'sında HbA1c $\geq$ %6.5 olduğu gözlenmiştir.¹⁵⁰ Bununla birlikte, genel olarak, diyabet ile ilişkili periodontitiste periodontal apse prevalansının, diyabeti olmayan periodontitisli bireylere kıyasla artmış olduğuna dair çok fazla kanıt yoktur. Bu durum, özellikle kronik bir evredeyken periodontal apse teşhisinin zorluğundan kaynaklanıyor olabilir.⁴⁴

1.3.3.2. Obezite

Obezite, sıklıkla tip 2 diyabet, dislipidemi, yüksek tansiyon, anormal fibrinoliz, KVH ve diğer hastalıklar gibi komplikasyonlarla ilişkili bir sağlık riskidir. Yağ dokusu, tüm vücut fizyolojisi üzerinde belirgin etkileri olan karmaşık bir organdır. Lipid kullanımı ve adipokinler gibi çok sayıda endokrin aracısının salgılanması dahil olmak üzere önemli rollerde görev alır. Bununla birlikte, obez olan tüm bireyler, korunmuş normal yağ dokusunun yapısı ve işlevi nedeniyle, obezite ile ilişkili olan

metabolik ve diğer bozuklukların hepsi gelişmez. Bu nedenle, obezite ile ilişkili sağlık riskinin patofizyolojisinde yağ kütlesi miktarından ziyade yağ dokusu disfonksiyonu anahtar faktör olabilir.¹⁵¹

Adipoz dokulardaki süreçlerin işlevsel bozukluğu, obezite, metabolik sendrom, lipodistrofi ve kaşeksi dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozuklukları tetikleyebilir.¹⁵² Çalışmalar, T hücreleri ve yağ dokusu arasındaki karşılıklı etkileşimin, obezite ile ilişkili metabolik hastalıklarda inflamatuvar ortamı şekillendirdiğini göstermektedir.¹⁵³ Benzer şekilde, makrofajlarda ve adipositlerde obezitenin neden olduğu değişiklikler kronik inflamasyona ve insülin direncine yol açabilir.¹⁵⁴ Adipoz doku disfonksiyonu, artan sayıda M1 makrofaj, B hücreleri, düzenleyici B hücreleri, T yardımcı (Th) 1 hücreleri, Th17 hücreleri, eozinofiller, nötrofiller ve mast hücreleri ile ilişkilendirilmiştir.^{44, 155} Bu hücreler sayısız proinflamatuvar sitokin ve kemokin salgılar ve yağ dokusu, karaciğer, dalak ve kan arasında dolaşarak sistemik inflamasyona katkıda bulunur.⁴⁴ Bağışıklık cevabı üzerindeki diğer etkiler, azalmış fagositik aktivite ve bozulmuş antijen sunumudur.¹⁵⁶

Çalışma bulguları ayrıca, obezitenin bakteriyel ve viral enfeksiyonlara duyarlılığı arttırdığını ortaya koymuştur.¹⁵⁶ Yapılan meta-analizler, obezite ile periodontitis arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi tutarlı bir şekilde desteklemektedir ve obez olan bireylerin olmayan bireylere göre %50 ile %80 oranında daha yüksek periodontitis riski olduğunu ortaya koymuştur.⁴⁴ Suvan ve ark.¹⁵⁷ yaptığı bir meta analizde, normal kilolu hastalara kıyasla, fazla kilolu hastalarda periodontitis olma olasılığının %27 ve obez hastalarda %81 arttığını bildirmiştir. Öte yandan, periodontal tedaviye yanıtın, obez olan ve olmayan bireylerde için farklı olması gerektiğine dair henüz bir kanıt yoktur.¹⁵⁸

Obezite ve hiperglisemi de dahil olmak üzere metabolik hastalıklar arasındaki ilişki karmaşıktır ve bu hastalıkların periodontitis üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak zordur. Bununla birlikte, yapılan meta-analizler sürekli olarak obezite ve periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir.¹⁵⁷

1.3.3.3. Hipertansiyon

Metabolik sendromdaki hipertansiyon gelişimi, birçok farklı patofizyolojik yolu içeren karmaşık bir prosedürdür. Hipertansiyon gelişmesinde genel olarak,

insülin direnci ve obezitenin varlığı, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve sodyum retansiyonu mekanizmaları hakimdir.¹⁵⁹

Metabolik sendromlu hastalarda, insülin direnci ve serbest yağ asitlerinin kronik yükselmesi kan basıncının artmasına katkıda bulunabilir. Vasküler direnç, kısmen vazodilatasyon kaybından ve vazokonstriksiyondaki artıştan kaynaklanır. İnsülinin vazodilatör etkileri, insülin direnci bağlamında azalır, ancak insülinin renal sodyum rezorpsiyonu yoluyla hacmi arttırma ve sempatik sinir sistemini aktive etme yeteneği kalır. Tersine, serbest yağ asitleri vazokonstriktör görevi görebilirken, yükselmiş IL-6 ve diğer adipositokinler ayrıca vasküler direnç ve hipertansiyona katkıda bulunabilir.¹⁶⁰

İnsülin direnci sempatik sinir sistemini aktive eder, anjiyotensin II reseptörlerini yükseltir ve nitrik oksit sentezini azaltarak kalp hızı ve kan basıncında artışa yol açar. Ayrıca metabolik sendromda artan leptin seviyeleri, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu, obstrüktif uyku apnesinin varlığı ve barorefleks disfonksiyonu sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna katkıda bulunur. Son olarak, obez hastalarda renal tübüler reabsorpsiyonda bir artış ve buna bağlı olarak sodyum retansiyonu olması da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.¹⁵⁹

1.3.3.4. Hiperlipidemi

Metabolik sendrom, hem tip 2 diyabet hem de KVD için artmış risk ile ilişkilidir. Bu patolojilerin gelişimi, lipit ve lipoprotein metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir. Dislipidemi, potansiyel olarak aterosklerotik lipit ve lipoproteinlerin aşırı üretimine yol açar. Ayrıca, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin seviyelerinde bir azalma ve LDL partiküllerinin seviyelerinde bir artış vardır.¹⁶¹

Türkiye’de 4259 kişi üzerinde metabolik sendrom sıklığını ortaya koymak için yapılan bir çalışmada lipit değerleri ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre total kolesterol seviyeleri kadınlarda 179,6 mg/dL ve erkeklerde 173,6 mg/dL olarak ölçülmüştür. Trigliserit düzeyi ise kadınlarda 129,7 mg/dL iken erkeklerde 148,3 mg/dL olarak belirlenmiştir. LDL-kolesterol kadınlarda 100,5 mg/dL, erkeklerde 98,5 mg/dL olarak ölçülürken, HDL-kolesterol düzeyleri kadınlarda 52 mg/dL, erkeklerde 46,3 mg/dL’dir.³

1.4. Metabolik Sendrom ve Periodontitis Arasındaki İlişki

İnflamatuvar hastalıklar olarak kabul edilen periodontal hastalıkların, bir dizi sistemik etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Periodontitis, zamanla glisemik kontrolün bozulması konusunda bilinen bir risk faktörüdür.¹⁶² Periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye büyük ilgi vardır, çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir ve potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler.¹ Metabolik sendrom ve periodontitis, ortak risk faktörleri ve yolları aracılığıyla birbirleriyle bağlantılıdır. Ortak bir bağlantı olarak inflamasyon ve oksidatif stres/mitokondriyal disfonksiyon mekanizmasını paylaşırlar. Böylece kronik sistemik inflamasyon, periodontitisli bir birey ile metabolik sendrom arasında çift yönlü bir ilişki gelişmesini hızlandırır. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişki değerlendirilirken, bütün, cinsiyet ve yaş dahil olmak üzere farklı faktörlerin kafa karıştırıcı oldukları bildirilmiştir.¹⁶³

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen verilerin büyük çoğunluğu, metabolik sendrom ile periodontitis arasında ilişki olduğunu göstermektedir.^{164, 165} Yapılan bir meta-analizde, metabolik sendromlu hastaların periodontitis olma olasılığının %38 daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur.¹⁶⁶ Ayrıca, farklı periodontitis modellerini kullanan birkaç hayvan çalışması, yüksek yağlı diyetle beslenerek oluşturulmuş metabolik sendromlu veya obeziteli kemirgenlerin, şiddetli periodontal kemik kaybı sergilediğini göstermiştir.^{167, 168}

Metabolik sendrom ve periodontitis arasındaki ilişkiye cinsiyetin etkisini araştıran çalışmalardan bazıları kadınlarda metabolik sendrom ve periodontitis arasında daha güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varırken,^{169, 170} diğer bir çalışma cinsiyet, metabolik sendrom ve periodontitis arasında bir ilişki bulamamıştır.¹⁷¹ Yaşla ilgili olarak Minagawa ve ark.¹⁷² metabolik sendrom ve periodontitisin yaşlı popülasyonda bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu da metabolik sendrom ve periodontitis prevalansının yaşla birlikte artmasıyla uyumludur.

Çalışmaların büyük çoğunluğu metabolik sendrom ile periodontitis arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmasına rağmen, bu iki durum arasında zayıf ilişki bulan çalışmalar da vardır.¹

1.5. Periodontitisin Metabolik Sendrom Üzerindeki Etkisi

Periodontitisin sistemik koşulları etkileyebileceği öne sürülmüştür.¹⁷³ Periodontitis, CRP ve IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin seviyelerini yükseltir.¹⁷⁴ Ayrıca periodontal tedavi, dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin seviyelerini azaltabilir.¹⁷³ Bu bilgiler göz önüne alındığında, araştırmacılar periodontitisin metabolik sendromu etkileme potansiyelini değerlendiren çalışmalar yapmışlardır. Çalışmaların çoğunda, periodontitisin metabolik sendromun gelişimine veya alevlenmesine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁷⁵

1.6. Diyabet ve Periodontitis Arasındaki İlişki

Diyabet, yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize edilen bir grup metabolik bozukluğu tanımlar. Dünyada yaklaşık 451 milyon kişi diyabetlidir ve bu sayının 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması beklenmektedir.¹⁷⁶ Tüm diyabet vakaları içinde, tip 2 diyabet, diyabetlilerin yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Tip 2 diyabet, insülin direnci olan ve genellikle göreceli insülin eksikliği olan bireyleri kapsar. Bu diyabet formunu geliştirme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar.¹⁷⁷

Diyabetin kronik komplikasyonları genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar, nöropati, nefropati ve retinopatiji içerirken, makrovasküler komplikasyonlar KVKH, felç ve periferik arter hastalığından oluşur.¹⁷⁸ Periodontitisin diyabetli bireylerde gelişme olasılığı yüksektir ve diyabetin en sık görülen altıncı komplikasyonu olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁹ Tersine de doğrudur, çünkü periodontitisli bireylerde diyabet gelişme riski de yüksektir. Bu nedenle iki durum arasında “iki yönlü” bir ilişki kurulur.¹⁸⁰ Ayrıca, daha uzun diyabet süresinin periodontitis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸¹ Diyabetik retinopatisi olan hastaların, retinopatisi olmayanlara göre daha şiddetli periodontitisleri olduğu görülmektedir.¹⁸² Diyabetin periodontitis etkilediği mekanizmalar hayvanlar üzerinde çalışılmıştır. Periodontal dokular ve/veya DOS analiz edildiğinde, IL-1β'nın arttığı ve diyabetin ileri glikasyon son ürünlerini ve oksidatif stresi arttırdığı kaydedilmiştir.¹

1.7. Diyabette Periodontitisin Rolü

Kronik subklinik inflamasyon tip 2 diyabetin patogeneğinde rol oynar.¹⁸³ Periodontitisin subklinik inflamasyona yol açtığı göz önüne alındığında, birçok çalışma periodontitisin glisemik seviyelerdeki rolünü ve tip 2 diyabet ile diyabet

komplikasyonlarının insidansını değerlendirmiştir.¹ Periodontitis, diyabetli bireylerde HbA1c artışı ile ilişkilidir.¹⁸⁴ Ek olarak, daha derin cepleri olan hastalarda, bozulmuş glukoz toleransı ile yakından ilişkilidir.¹⁸⁵ Periodontitis sağlıklı bireylerde bile glisemik kontrolü kötüleştirebilir.¹⁸⁶

1.8. Kardiyovasküler Hastalık ve Periodontitis Arasındaki İlişki

Hem periodontal hastalıklar hem de KVVH'ler dünya çapında oldukça yaygındır ve yüksek oranda sağlık hizmeti yükü oluşturmaktadır. İnflamasyonun aracı olarak kritik bir rol oynamasıyla, periodontal ve KVVH arasında pozitif bir ilişki var gibi görünmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik ve gözlemsel çalışma, periodontal hastalığın çeşitli popülasyonlarda bağımsız olarak subklinik ve klinik KVVH ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Her iki durum da çok faktörlü olup birçok risk faktörünü paylaşır ve patogeneziğinde inflamasyon önemli bir rol oynar.¹⁸⁷ Büyük kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, periodontitisin artmış koroner arter hastalığı ve bu nedene bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁸⁸ Bununla birlikte, her iki hastalığın da çok yönlü ve kronik doğası, kesin bir nedensel ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır.

İnflamasyonun ateroskleroz gelişimi için önemli bir etken olduğu iyi bilinmektedir ve inflamasyonun tedavi edilmesinin KVVH riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁹ Bu risk kısmen artan monosit aktivasyonunun sebep olduğu sistemik inflamasyondan kaynaklanmaktadır.¹⁹⁰ Önceki çalışmalar, periodontal mikroorganizmaların yüksek yüküne bağlı gelişen kronik inflamasyonun, periodontitis ile yüksek KVVH riski arasında görülen ilişkiden sorumlu olduğunu öne sürmüştür. Bu patojenlerin çoğuna karşı gelişen inflamatuvar yanıtın, inflamasyona bağlı ateroskleroza hızlandıran çapraz reaktif antikörleri indüklediği bilinmektedir.¹⁸⁷

Birçok inflamatuvar ve oksidatif stres belirteci, KVVH ve periodontitis tarafından paylaşılmaktadır. Bu nedenle, periodontitisin KVVH'yi etkileyebileceği fikri, periodontitisli hastalarda periodontal olarak sağlıklı bireylere veya periodontitis tedavisi görmüş hastalara kıyasla yüksek inflamatuvar serum belirteç seviyelerine dayanmaktadır.¹

Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Dünya Kalp Federasyonu fikir birliği raporu, bugüne kadar KVVH'nin periodontitis için bir risk faktörü olduğuna dair çok az bilimsel kanıt olduğu sonucuna varmıştır.¹⁹¹

Sonuç olarak, periodontitisin KVH'deki rolü hakkında çok şey bilinmektedir. Bununla birlikte, bu iki durumun, sigara, yaş, sosyoekonomik koşullar ve obezite gibi, periodontitis ve KVH için olası bir ortak patofizyolojiye yol açabilecek risk faktörlerini paylaştığına dikkat edilmelidir.¹

1.9. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

Kolayca toplanan, lokal ve sistemik kaynaklı biyobelirteçler içeren oral sıvılar, periodontal hastalık için hastaya özel tanı testleri için temel sağlayabilir. DOS, kan damarlarının gingival pleksusunun damarlarından kaynaklanan fizyolojik bir sıvıdır. Diş eti sulkusuna ulaşmak için dış bazal membran ve bağlantı epitelinden akar. DOS'un sağlıklı bir sulkustan sadece küçük miktarlarda da olsa izole edilebileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra DOS inflamatuvar bir eksüdadır.¹⁹²

DOS, bir ozmotik gradyan tarafından üretilen interstisyel dokuların transüdasıdır ve yaklaşık 3 mikrolitre (μL)'h akış hızında oluk boşluğuna salınır. Bununla birlikte, periodontal inflamasyon sırasında, DOS oluşumunun ana mekanizması, akış hızında ve dolayısıyla hacminde $44 \mu\text{L}/\text{h}$ kadar bir artışla eksüdatif hale gelir.¹⁹³

Bu alandaki ilk araştırmalar, DOS'un doğasını, transüda mı eksüda mı olduğunu ve sağlıklı diş etinde saptanıp saptanmadığını belirlemeyi amaçlamışlardır. 1950'lerin sonlarında ve 1960'ların başlarında araştırmacılar, DOS'un, kimyasal veya mekanik yollarla uyarılmanın bir sonucu olduğunu ve bunun da birleşim epiteli ve sulküler epitelin altındaki damarların geçirgenliğini değiştirdiğini varsaymışlardır.¹⁹⁴ Alfano ve Pashley¹⁹⁵, üretilen ilk sıvının interstisyel olduğunu ve ozmotik gradyan nedeniyle aralıkta üretildiğini bildirmiştir. Bu nedenle, öncekinin bir transüda olduğu ve daha sonra stimülasyon üzerine inflamatuvar eksüda haline geldiği düşünülmüştür.

DOS, serum ile doku yıkım ürünleri ve subgingival biyofilm türevleri gibi lokal olarak üretilen bileşenlerden elde edilir. DOS'ta bulunan çeşitli elementler, inflamatuvar aracıları, sitokinleri, lökositleri, enzimleri, organik iyonları, doku yıkım ürünlerini ve proteinleri içerir. Bu bileşenler, periodonsiyumun iyileşme potansiyeli hakkında bir fikir verir. Aynı zamanda, diş eti sulkusu ve cebinde bakteriyel hayatta kalmanın adaptif mekanizmasını da yansıtabilir.¹⁹² İnterlökinler (IL-1 α -IL-1 β), TNF- α gibi çeşitli biyolojik hastalık belirteçleri, asit fosfataz, alkalik fosfataz, MMP'ler,

kolajenazlar, elastaz gibi enzimler, periodontal hastalığın doğasını değerlendirmek için periodontal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁹⁶

Normal koşullar altında, sulkus minimum miktarda DOS içerir. Dişi çevreleyen dokunun iltihaplanması sırasında, V şeklindeki sulkustaki bu sıvı, biyolojik moleküler belirteçlerden oluşan iltihaplı bağ dokuları içindeki mikropiller çerçeveden hareket eder. Bu nedenle, DOS, sağlık ve hastalık durumunu değerlendirmek için önemli bir araç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, inflamasyon sırasında, konak savunma molekülleri ve anti-inflamatuar mediatörleri içeren biyolojik biyobelirteçlerin yüksek miktarda bulunduğu inflamatuvar eksüdaya dönüşür.¹⁹⁴

DOS hacminin, mekanik stimülasyon, sigara, cinsiyet hormonları, periodontal tedavi, ilaçlar ve sirkadiyen ritim gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir.¹⁹⁷ Özellikle periodontal enfeksiyon şeklinde bir ihlal olması, DOS'ta PMNL'ler ve lenfositleri serbest bırakmak için konakçı bağışıklık sistemini harekete geçirir. Proteinazlar gibi diğer enzimler, çevrede aktif olmayan proenzim formunda bulunur ve lenfositler tarafından antijenin uyarılması üzerine aktif formuna dönüşür.¹⁹⁴

Mevcut tanı yöntemleri; plak skoru, diş eti indeksi, klinik ataçman kaybı, sondalamada kanama, periodontal sondalama derinliği ve radyografi gibi klinik perspektiflere dayalı olarak değerlendirilir.²⁹ Bu parametreler, dokuların gelecekteki durumunu göstermek yerine sadece periodonsiyumun önceki yıkımı hakkında bilgi verebilir. Bu nedenle, gelecekteki hastalık sonuçları hakkında bilgi sağlayabilecek yeni bir periodontal tanı yönteminin araştırılması gerekmektedir. Yukarıda belirtilen subjektif kriterler, periodontal hastalıkları tekrarlanabilirlik ile teşhis etmek için yeterince etkili değildir. Bu nedenle, bir pratisyenin durumu/evreyi önceden teşhis etmesini, tedavi ve yönetim için patofizyolojiye müdahale etmesini sağlamak için şu anda temel objektif kriterler önem taşımaktadır.¹⁹⁴

Periodontal hastalık sırasında meydana gelen inflamatuvar durum sonucu ortaya çıkan, çeşitli hücreler, enzimler, sitokinler ve lokal doku bozunma ürünleri gibi inflamatuvar biyobelirteçler, DOS'a boşaltılır. Bunlar DOS'un protein bileşiminin analizi ile ölçülebilir. DOS'un farklı perspektiflerde kapsamlı kullanımı ve incelenmesi, birçok çift yönlü hastalığın (oral-sistemik ve sistemik-oral) ve çok çeşitli oral koşulların anlaşılmasındaki boşluğu doldurabilir. Kanıtlar, DOS örneğinin periodontal hastalığın tanısal belirteçlerini bulundurduğunu göstermiştir.¹⁹⁸

Bugüne kadar 90'dan fazla farklı bileşenin periodontal tanı için değerlendirildiği DOS, geniş bir biyogösterge yelpazesini kapsar. Periodontal hastalığı olan bireyler arasında proteazlar, kollajenaz seviyeleri ve cep derinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{192, 199} Ayrıca DOS'taki bu mediyatörlerin ölçümünün, periodontal tedavinin etkisini tahmin etmede yardımcı olabileceğini öne süren bir çalışmada, periodontal tedavinin IL-1 β , IL-8 ve MMP-8'in DOS'taki miktarlarını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur.²⁰⁰ Bir meta-analizde periodontal hastalığın inflamatuvar aktivitesini belirlemede birden fazla biyobelirteç kullanmanın daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. IL-1 β ve MMP-8, periodonsiyumdaki inflamatuvar aktiviteyi belirlemek için en çok tercih edilen sitokinler olarak kabul edilmiştir.²⁰¹ Başka bir çalışma, DOS'ta artmış IL-1 β ve IL-6 ile sondalamada şiddetli kanama ve artan cep derinliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir.²⁰²

DOS ayrıca periodontal dokuların hastalık durumunu yansıtmak için kemikle ilgili çeşitli biyobelirteçler de içerir. DOS'ta kemik homeostazının ölçümü için kullanılan biyokimyasal belirteçler arasında, piridinolin çapraz bağlı tip I kollajen (ICTP) karboksiterminal telopeptidi, RANKL reseptör aktivatörü, OPG ve osteokalsin en çok çalışılanlardır.¹⁹² DOS'taki yüksek glikozaminoglikan konsantrasyonu, periodontal dokunun aktif yıkımını gösterir. DOS'un diğer bazı bileşenlerinin de periodontal hastalık durumunu yansıtan nötrofil elastaz, periostin, kitinaz-3 benzeri protein 1, lizofosfatidik asit (LPA), insan beta-defensinler (hBD'ler), hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) ve anti-Hsp-70 olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁴

Ayrıca, klinik hasar başlamadan periodontal hastalığı erken evresinde tanımlamak için biyokimyasal parametreleri analiz etmek adına DOS'tan yararlanılır.²⁰³ Periodontal hastalığı değerlendirmek için kullanılan yaklaşımlardan cep derinliği ve sondalamada kanamanın güvenilirliği sorgulanmaktadır.²⁰⁴ Ayrıca, sondalama ile ilişkili ağrı nedeniyle hasta uyumunun azalması ve negatif prediktif değerin daha yüksek insidansı, daha az invaziv ve verimli bir yöntem ihtiyacını vurgulamaktadır.^{205, 206} DOS hacmindeki artış, subklinik inflamasyonun göstergesi olan inflamasyonun ilk belirtisidir.¹⁹⁴ Ayrıca DOS'ta hemoglobin tespiti, periodontal cepteki kanamanın göstergesi olan sondalamada kanamadan çok önce saptanabildiğinden, erken tanı için kullanımı önerilmektedir.²⁰⁷

1.9.1. Diş Eti Oluğu Sıvısı Toplama Yöntemleri

DOS'un toplanması için gingival yıkama yöntemi, kapiller tüp veya mikropipet yöntemi ve emici kağıt şerit yöntemi olmak üzere üç temel teknik bulunmaktadır.²⁰⁸

1.9.1.1. Gingival Yıkama Yöntemi

Bu teknikte diş eti sulkusu, Hanks'in dengeli tuz solüsyonu gibi, genellikle sabit hacimli izotonik bir solüsyonla perfüze edilir. Daha sonra toplanan sıvı, oluk sıvısının hücre ve plazma proteinleri gibi çözünür bileşenlerini içerir.

Gingival yıkama için iki farklı teknik kullanılmıştır. En basiti, interdental papillaya 10 µL Hanks'in dengeli tuz çözeltisinin damlatılıp yeniden aspirasyonunu içerir.²⁰⁹ Daha karmaşık bir yöntem diş eti dokularını ağızın geri kalanından izole eden özelleştirilmiş bir akrilik stent yapımını içermektedir. Dokular daha sonra bir peristaltik pompa kullanılarak tuzlu su solüsyonu ile 15 dakika boyunca irrigé edilir ve seyreltilmiş DOS elde edilir. Yıkama tekniğı, özellikle diş eti sulkusu bölgesinden hücrelerin toplanması için değerlidir. Ancak, özelleştirilmiş akrilik stentlerin üretimi karmaşık ve teknik olarak zordur. Ayrıca muhtemelen mandibular ark için aparey üretmenin zorlukları nedeniyle genellikle sadece maksiller arklara uygulanmıştır. Bölgelerden tek tek DOS analiz edilememesi de bir dezavantajdır.²⁰⁸ Buna karşılık, ilk teknik sağlıklı veya iltihaplı olarak kategorize edilebilen bölgelere veya bölge gruplarına uygulanabilir. Bu tekniğın en büyük dezavantajı, aspirasyon ve yeniden aspirasyon prosedürü sırasında tüm sıvının geri kazanılamamasıdır. Bu nedenle, kesin seyreltme faktörü belirlenemediğinden, DOS hacminin veya bileşiminin doğru ölçümü mümkün değildir.²⁰⁹

1.9.1.2. Kapiller Tüp veya Mikropipet Yöntemi

Bir bölgenin izolasyonu ve kurutulmasını takiben, diş eti sulkusuna iç çapı bilinen kapiller tüpler yerleştirilir. DOS kılcal hareketle sulkustan tüpe hareket eder ve iç çap bilindiğı için, DOS'un katettiğı mesafe ölçülerek toplanan sıvının hacmi doğru bir şekilde belirlenebilir.²¹⁰ Bu teknik, hacmi doğru bir şekilde değerlendirilebilen seyreltilmemiş bir "doğal" DOS numunesi sağladığı için ideal görünmektedir. Bununla birlikte, gingival inflamasyon ile DOS miktarı artmadıkça, kısa sürede yeterli miktarda DOS toplamak zordur. Yeterli miktarda sıvı toplamak, bazı durumlarda, tek bir bölgeden toplama sürelerinin 30 dakikayı geçebileceğı ve o zaman bile sağlıklı sulkuslardan yeterli numune alınmasının imkansız olabileceğı anlamına gelebilir. Bir

diş eti sulkusunda kılcal boruyu bu kadar uzun süre tutmanın travmatik olduğu düşünülmektedir. Bu tekniğin başka bir komplikasyonu da, numunenin tamamını borudan çıkarmanın zorluğudur.²⁰⁸

1.9.1.3. Emici Kağıt Şerit Yöntemi

Emici kağıt şerit yönteminin uygulanmasında önemli farklılıklar vardır. Temel farklılıklar, yalnızca numune toplama yöntemi ve zamanlaması ile ilgili değil, aynı zamanda toplanan numune hacmini belirleme araçlarıyla da ilgilidir. Tekniğin avantajları, kullanımının hızlı ve kolay olması, tek tek bölgelere uygulanabilmesi ve doğru kullanıldığında muhtemelen en az travmatik olan yöntem olmasıdır.²⁰⁸

Toplama yöntemleri genel olarak intrakreviküler ve ekstrakreviküler teknikler olarak ikiye ayrılabilir. İlk yöntemde, şerit diş eti sulkusuna sokulur. İkincisinde şeritler, travmayı en aza indirmek amacıyla diş eti sulkusunun üzerine yerleştirilir. İntrakreviküler yöntem en sık kullanılan yöntemdir ve şeridin hemen sulkusa veya periodontal cebin girişine mi yerleştirildiğine veya şeridin cebin tabanına mı yoksa minimum direnç hissedilene kadar mı yerleştirildiğine bağlı olarak alt bölümlere ayrılabilir.²⁰⁸

Elektronik bir ölçüm cihazı olan Periotron®'un piyasaya sürülmesi, DOS hacminin doğru bir şekilde belirlenmesine ve ardından numune bileşiminin laboratuvar incelemesine olanak sağlamıştır. Cihaz, ıslanan kağıt şeritlerin elektrik akımı akışı üzerindeki etkisini ölçer. Teknik hızlıdır ve DOS numunesi üzerinde fark edilebilir bir etkisi yoktur. Periotron®'un sınırlamalarından biri, 1.0 µL'den büyük DOS hacimlerini ölçememesidir.²⁰⁸

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniğine başvuran, yaşları 20 ile 65 arasında değişen, yapılan klinik ve radyolojik muayeneler sonucunda; sistemik ve periodontal olarak sağlıklı, sistemik sağlıklı ve periodontitisli, metabolik sendromlu ve periodontal olarak sağlıklı ve metabolik sendromlu ve periodontitisli olmak üzere toplam 80 gönüllü birey dahil edildi. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.02.2022 tarihli 2022/27 karar numarası ile etik onay alındı (EK-1).

Klinikte yapılan ölçümler sonucu, 2017 Periodontal Hastalık Sınıflandırması²³ ve 2005 Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri² esas alınarak çalışma grupları oluşturuldu.

Buna göre;

Çalışmaya dahil edilecek sistemik sağlıklı bireyler için;

- Sigara kullanmama,
- Son 6 ay içerisinde antiinflamatuvar, antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma,

- Hamile ve laktasyon döneminde olmama,
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma,
- Ağızında en az 20 diş bulunması şartları arandı.

Metabolik sendromlu bireyler için;

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsulin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)

- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dL veya yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi erkekte < 40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL)
- Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 96 cm, kadınlarda > 80 cm) olması şartları arandı.²

Yapılması düşünülen araştırmanın amaçları ve hastalara uygulanacak işlemler katılımcılara anlatıldıktan sonra, bilgilendirilen ve çalışmada yer almayı kabul eden bireylere Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (EK-2.1. (Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı olan katılımcılar için), EK-2.2. (Sistemik sağlıklı ve periodontitis grubundaki katılımcılar için), EK-2.3. (Metabolik sendromlu ve periodontal olarak sağlıklı katılımcılar için), EK-2.4. (Metabolik sendromlu ve periodontitisli bireyler için)) imzalatılarak, araştırmaya dahil edildi.

2.2. Çalışma Protokolü

Bu çalışma full-mouth, tek merkezli, kontrollü, klinik bir çalışma olarak tasarlandı. Protokol gereği çalışma, detaylı bir sistemik anamnez alındıktan sonra, klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucunda belirtilen kriterlere uygun olarak seçilen bireyler dört gruba ayrıldı: Bu gruplamaya göre;

Grup 1: Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı (klinik ataçman kaybı olmayan, sondalanan cep derinliği ≤ 3 mm, sondalamada kanama minimal $\leq \%10$, radyolojik olarak kemik kaybı olmayan) kontrol grubu (KG) (Yaşları 29-64 arası değişen, 9 kadın, 11 erkekten oluşan 20 birey)

Grup 2: Sistemik sağlıklı ve şiddetli periodontitis grubu (interdental klinik ataçman kaybı ≥ 5 mm, sondalanan cep derinliği ≥ 6 mm, çoklu diş kaybı öyküsü ve kökün apikal kısmına uzanan derin periodontal lezyonları olan) (PG) (Yaşları 37-64 arası değişen, 10 kadın, 10 erkekten oluşan 20 birey)

Grup 3: Metabolik sendromlu ve periodontal olarak sağlıklı olan grup (MG) (Yaşları 47-63 arası değişen, 10 kadın, 10 erkekten oluşan 20 birey)

Grup 4: Metabolik sendromlu ve şiddetli periodontitisli grup (M-PG) (Yaşları 47-62 arası değişen, 10 kadın, 10 erkekten oluşan 20 birey)

2.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki hastaların klinik periodontal durumlarının değerlendirilmesi adına hasta ağızındaki bütün doğal dişlerden sondalanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve

kanama indeksi (Kİ) ölçümleri yapıldı.

2.3.1. Sondalanan Cep Derinliği (SCD)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual olmak üzere 6 yüzeyinden cep derinliği ölçümü yapıldı. Ölçümler Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) (Şekil 2.1.) kullanılarak yapıldı. Periodontal sond, cep/sulkus içerisinde hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletilip, serbest dişeti kenarı ile cep/sulkus tabanı arası mesafe mm cinsinden ölçülerek, elde edilen değer SCD olarak kaydedildi. Her birey için ortalama cep derinliği hesaplaması, tüm dişlerden kaydedilen cep derinliği ölçümlerinin toplamının, var olan diş sayısının 6 ile çarpımına bölünmesi ile yapıldı.



Şekil 2.1. Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD)

2.3.2. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual olmak üzere 6 yüzeyinden Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Periodontal sond, cep/sulkus içerisinde hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletilip, mine sement sınırı ile cep/sulkus tabanı arası mesafe mm cinsinden ölçülerek, elde edilen değer KAS olarak kaydedildi. Her birey için ortalama KAS hesaplaması, tüm dişlerden kaydedilen ataçman seviyesi ölçümlerinin toplamının, var olan diş sayısının 6 ile çarpımına bölünmesi ile yapıldı.

2.3.3. Plak İndeksi (Pİ) (Silness & Loe, 1964)

Diş yüzeylerindeki plak oluşum ve birikim miktarını ölçmek için Silness ve Loe'nün önerdiği Plak İndeksi (Pİ)²¹¹ kullanıldı. Diş yüzeyleri hava spreyiyle hafifçe

kurutulduktan sonra, mezial, distal, vestibul ve lingual/palatinal yüzeyleri periodontal sond ve gözle değerlendirildi. Alınan değerler toplanarak 4'bölünüp, her bir diş için Pİ skoru belirlendi. Her bir diş için elde edilen Pİ skorları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Pİ skoru elde edildi.

Plak İndeksi Skorları (Silness & Loe, 1964):

0: Plak yok,

1: Serbest diş eti kenarında periodontal sondun gezdirilmesi ile belirlenebilen ince biyofilm tabaka şeklinde plak varlığı,

2: Serbest diş eti kenarında gözle görülebilir şekilde orta derecede plak varlığı,

3: Serbest diş eti kenarı boyunca yoğun miktarda plak varlığı izlenmektedir ve interdental alanlar plak ile kaplıdır.

2.3.4. Gingival İndeks (Gİ) (Loe & Silness, 1963)

Diş eti inflamasyon düzeylerini belirlemek için Loe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ)²¹² kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinin mezial, distal, vestibül, lingual/palatinal yüzeylerinden gingival indeks değerleri kaydedildi. Alınan değerler toplanarak dörde bölünüp, her bir diş için Gİ skoru belirlendi. Her bir diş için elde edilen Gİ skorları toplanıp mevcut diş sayısına bölünerek her birey için ortalama Gİ skoru elde edildi.

Gingival İndeks Skorları (Loe & Silness, 1963):

0: Sağlıklı diş eti

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.

2: Orta dereceli iltihap, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama mevcuttur.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve kendiliğinden başlayan kanamaya eğilim mevcuttur.

2.3.5. Sondalamada Kanama İndeksi (Kİ)

Diş etindeki inflamasyonu belirlemek için Ainamo ve Bay'ın sondalamada kanama indeksi²¹³ kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin her dişinin dört yüzeyi hafifçe sondalanarak 10 saniye sonra kanama olan bölgeler pozitif (+), olmayan bölgeler ise negatif (-) olarak kaydedildi. Kanama olan bölgelerin tüm diş yüzeylerine oranı yüzde olarak hesaplanarak Kİ skorları belirlendi.

2.4. Klinik Metabolik Sendrom Parametrelerinin Değerlendirilmesi

2.4.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) Hesaplaması

Obezite ölçütü olarak kabul edilen BKİ kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. 2005 Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin önerdiği kriterlere² göre $BKİ \geq 30$ obez bireyler olarak tanımlandı.

2.4.2. Bel Çevresi Ölçümü

2005 Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin önerdiği kriterlere² göre bel çevresi ölçüm değerleri, 80 cm'den büyük olan kadın ve 94 cm'den büyük olan erkek bireyler abdominal obeziteye sahip kabul edildi.

2.4.3. HbA1c

Amerikan Diyabet Derneğinin 2021'de yayınladığı bildiriye²¹⁴ göre HbA1c değeri %6,5'in üstünde olan bireyler diyabetli, %5,7-%6,4 arasında olan hastalar prediyabetli ve %5,7 nin altında olan bireyler sağlıklı olarak tanımlandı.

2.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Klinik ölçümler yapıldıktan sonra katılımcılardan, serum ve DOS örnekleri toplandı.

2.5.1. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

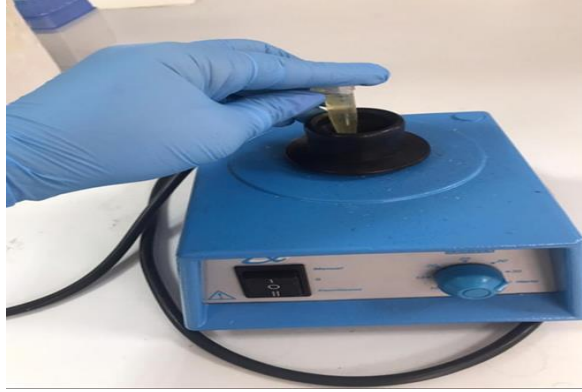
Çalışmaya dahil edilen bireylerden, sabah 8.00-10.00 saatleri arası Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde görevli hemşireler tarafından ön kol kübital venden 10 ml venöz kan örnekleri alındı. Örnekler pıhtılaşmayı önleyici herhangi bir ajan bulunmayan sarı kapaklı biyokimya tüplerine (Şekil 2.2.) koyularak 30 dakika dinlendirildikten sonra, 4000 devir/dk hızda 10 dakika santrifüj edildi (Şekil 2.3.). Elde edilen serum pipetlerle ependorf tüplerine koyularak biyokimyasal analiz gününe kadar fakültemizde -80°C dondurucuda (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) muhafaza edildi. Numunelerin çalışılacağı günden 24 saat önce ependorflar -80 °C derin dondurucudan çıkartıldı ve kademeli olarak sırasıyla -20 °C ve ardından +4 °C'de çözölmeye bırakıldı, serumlar çalışılacağı gün oda sıcaklığına çıkarılarak vortekslendi ve homojen hale gelmeleri sağlandı (Şekil 2.4.).



Şekil 2.2. Sarı kapaklı biyokimya tüpü ve kelebek



Şekil 2.3. Santrifüj cihazı ve santrifüjlenen serum örnekleri

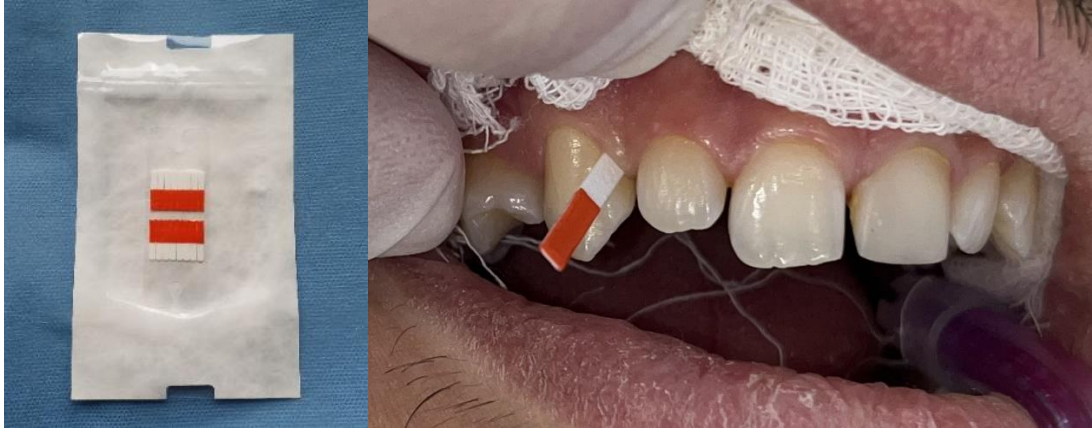


Şekil 2.4. Numunelerin vortekslenerek homojen hale getirilmesi

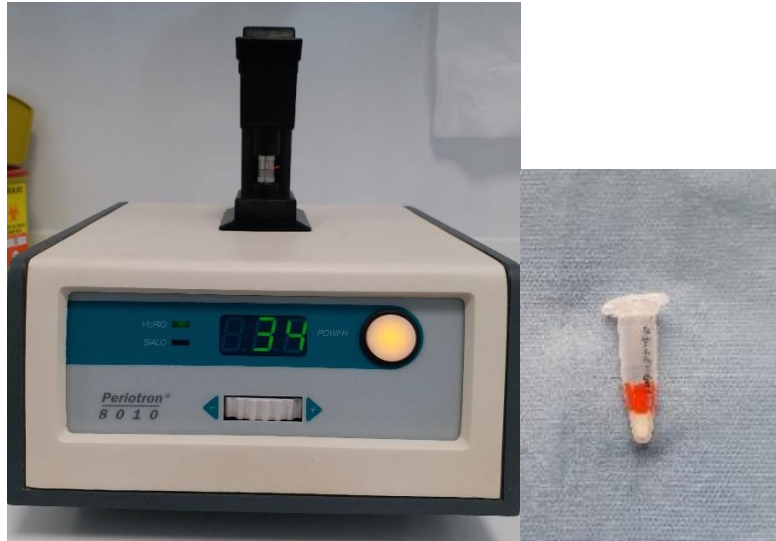
2.5.2. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri, bu amaçla özel olarak hazırlanmış kağıt şeritler (Periopaper, Proflow Inc., Amityville, NY) kullanılarak, periodontal olarak sağlıklı bireylerde, rastgele seçilen 4 farklı dişin birer yüzeyinden, periodontitis grubundaki bireylerde ise, en derin periodontal ceplerin olduğu 4 bölgeden alındı (Şekil 2.5.). DOS hacmini ölçmek için Periotron 8010 (Harco Electronics, Winnipeg, Canada) cihazı boş bir kağıt

şerit ile kalibre edildi. Örnek alınacak bölgeler tükürük kontaminasyonunu önlemek amacıyla pamuk rulolar ile izole edildi. Dişin bukkal ve palatinal/lingual bölgesi hava spreysiyle kurutuldu. Kağıt şeritler diş eti oluğu içerisinde hafif bir basınç hissedilene kadar yerleştirildi. 30 saniye sulkusta bekletilen şeritler hiç zaman kaybedilmeden Periotron 8010 cihazına yerleştirilip ölçülen değerler kaydedildi. Kan veya tükürük kontaminasyonu bulunan şeritler değerlendirilmeye alınmadı. Hacim hesabının ardından oluşabilecek kontaminasyonu önlemek adına cihaz kuru bir gazlı bez ile silindi. DOS örnekleri içeren kağıt şeritler 200 µL fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH=7.4) bulunan ependorf tüplere koyuldu (Şekil 2.6.). Tüpler biyokimyasal analiz gününe kadar fakültemizde -80°C dondurucuda muhafaza edildi.



Şekil 2.5. Kağıt şeritler ve kağıt şeritler ile DOS toplaması



Şekil 2.6. Periotron 8010 cihazı ve 200 µL fosfat tamponlu ependorf tüp

2.5.3. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarındaki cihazlar kullanıldı, santrifüjleme işlemi RTEÜ Diş Hekimliği Fakültesinde yapıldı (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Biyokimyasal analizlerde kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz Adı	Markası
Santrifüj	Elektro-mag M4812 M
Otomatik pipetler	Eppendorf, Socorex
Vorteks	Velp Scientifica
Yatay karıştırıcı	SELECTR MOVİL-ROD
Distile su cihazı	Sartorius Arium 61316
Manyetik karıştırıcı	Wisestir Msh
Etüv	MEMMER UF55
Elisa okuyucu	Thermo Multiscan Go
Elisa yıkayıcı	Biotek EL X 50
-80 Derin dondurucu	Newbrunswick Scientific
Buzdolabı	Beko BK 7121 T
pH metre	Hanna HI2210
Beher, mezür gibi çeşitli cam malzemeler	Iso Lab
Eppendorf	Iso Lab
Çeşitli hacimlerde pipet uçları	Labosel

2.5.3.1. IL-20, RANKL, OPG, MMP-8, TAS ve TOS Düzeylerinin ELISA Kitiyle Analiz Edilmesi

Tüm hastalardan DOS ve serum numuneleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde toplandıktan sonra numunelerde belirlenecek parametrelerin düzeylerinin ölçümleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma ve Uygulama Laboratuvarında enzime bağlı immünosorban yöntem (ELISA) ile OPG (BT Lab kiti, Cat. No E1558Hu), RANKL (BT Lab kiti, Cat. No E0620Hu), IL-20 (Cat. No E2163Hu), MMP-8 (Cat. No

E0903Hu), TAS (Cat. No E4350Hu) ve TOS (Cat. No E1599Hu) Bioassay Technology Laboratory (BT LAB) ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

IL-20, RANKL, OPG, MMP-8, TAS ve TOS analizleri benzer çalışma prosedürleri uygulanarak yapıldı.

- **Kitlerin Prensibi:** Sandwich-ELISA prensibine dayanmaktadır. Kit içeriğindeki mikrolaka, incelenecek olan parametreye özel bir antikor ile önceden kaplıdır. Mikrolakanın kuyucuklarına numuneler eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Substrat ilavesinden sonra oluşan mavi renk, enzim-substrat reaksiyonu durdurma (stop) çözeltisinin eklenmesiyle sarıya döner. Optik dansitite (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Numunelerin OD' si oluşturulan standart grafik ile karşılaştırılarak IL-20, RANKL, OPG, MMP-8, TAS ve TOS konsantrasyonları hesaplanır.

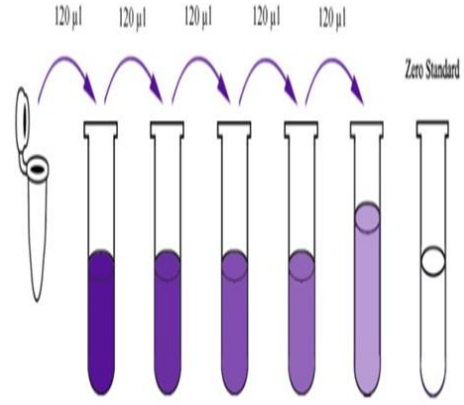
- **Kitlerin Çalışma Prosedürü**

- **Reaktiflerin Hazırlaması**

- **Yıkama Solüsyonu:** 500 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 20 mL Konsantre Yıkama Tamponu 480 mL distile su ile seyreltildi.
- **Standartların Hazırlanması:** Kit içerisindeki stok standart yatay karıştırıcıya konularak homojen hale gelmesi sağlandı (Şekil 2.7.). Daha sonra 120 µL standart dilüent üzerine 120 µL stok standart eklenerek ve seri dilüsyon yapılarak standart serisi hazırlandı (Şekil 2.8.). Standart Diluent solüsyonu 0 standardı olarak kullanıldı.



Şekil 2.7. Yatay karıştırıcıda standartların homojen hale getirilmesi

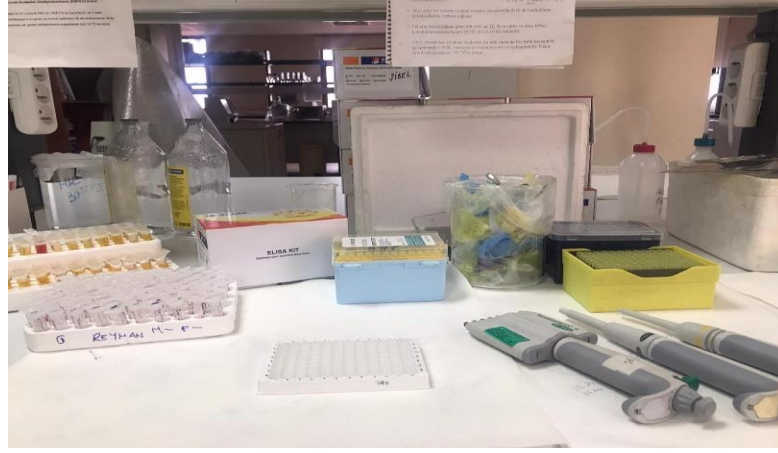


Şekil 2.8. Standartların hazırlanma aşaması

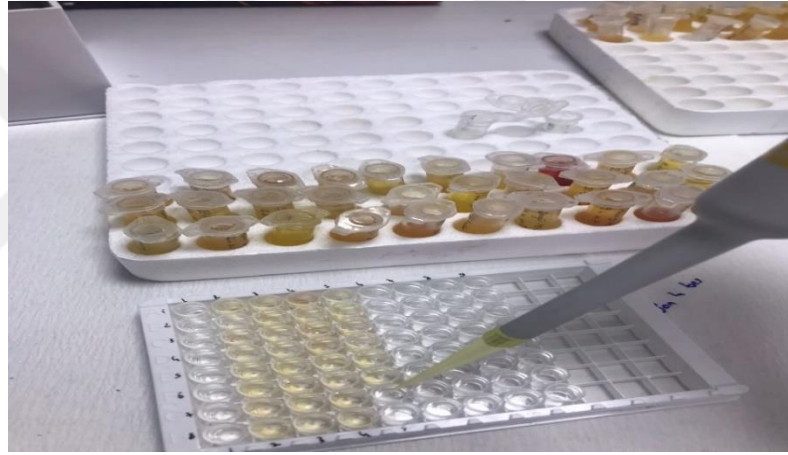
- Kitlerin Çalışma Prosedürü

1. Tüm reaktifler, standartlar, mikrolarka ve numuneler oda sıcaklığına getirildi (Şekil 2.9.).
2. Standart için kullanılacak kuyucuklarına standartlardan 50 µL eklendi.
3. Numune için kullanılacak kuyucuklara 40 µL numune pipetlendi ve ardından numunelerin üzerine 10 µL biotinlenmiş teste spesifik antikor eklendi (Şekil 2.10.).
4. Numune ve standartların olduğu kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi (Şekil 2.11.), karıştırıldı, plakanın üstü kapatıldı ve inkübatörde (MEMMER UF55) 37 °C’de 1 saat inkübe edildi.
5. İnkübasyon bitiminde mikrolarka, hazırlanan yıkama solüsyonundan 300 µL eklenerek ELISA yıkama cihazında (Biotek ELx50, ABD) 5 kez yıkandı (Şekil 2.12.).
6. Her bir kuyucuğa 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B solüsyonu eklenip 37 °C’de karanlıkta 10 dk bekletildi.
9. Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklerken maviden sarıya dönen renk değişikliği izlendi (Şekil 2.13.).
10. Stop solüsyonu eklendikten sonra 10 dk içinde ELISA okuyucuda (Thermo Scientific, Multiskan GO, ABD) 450 nm’de absorbanslar belirlendi (Şekil 2.14.).
11. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart grafiği çizildi ve bu standart grafik kullanılarak numunelerin konsantrasyonları hesaplandı (Şekil 2.15.).

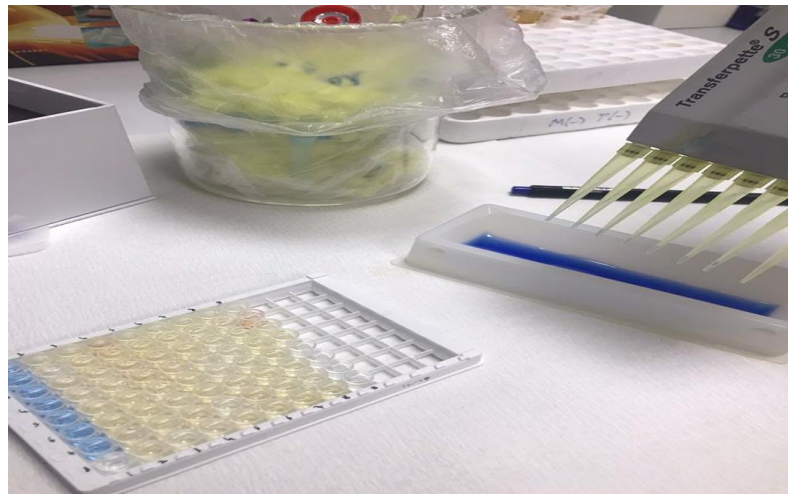
OPG ve MMP-8 nanogram (ng)/mL, TAS ve TOS U/mL, IL-20 ng/L, RANKL pikogram (pg)/mL şeklinde ifade edildi.



Şekil 2.9. ELISA kiti, mikrolarka ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi



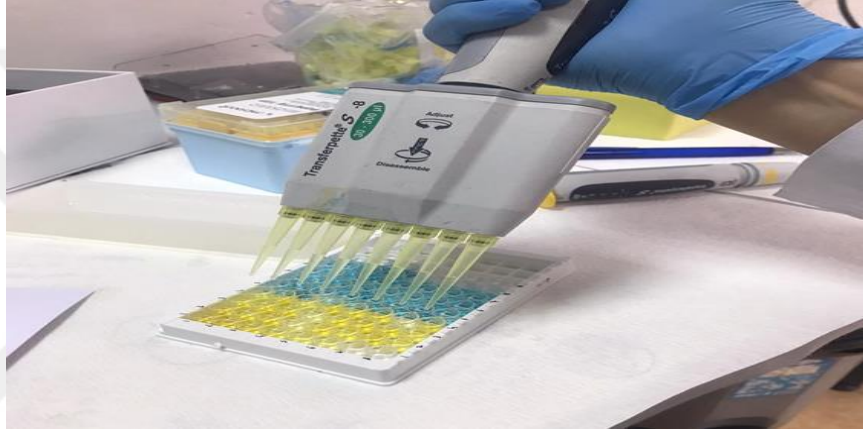
Şekil 2.10. Standart ve numunelerin pipetleme aşaması



Şekil 2.11. HRP eklenme aşaması



Şekil 2.12. ELISA BioTek EL×50 otomatik yıkayıcı ile yıkama aşaması



Şekil 2.13. Stop solüsyon ekleme aşaması



Şekil 2.14. Thermo Scientific, Multiskan GO cihazında mikropolanın okuma aşaması



Şekil 2.15. Standart grafiklerin çizilmesi ve sonuçların hesaplanması

Oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplamak için;

OSİ = TOS/(TAS×100) formülü kullanılmıştır.

2.6. Verilerin İstatiksel Analizi

Metabolik sendromun periodontitisle ve IL-20 ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın örneklem genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (testin gücü) en az %80 ve 1. tip hata %5 alınarak belirlendi. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk ($n < 50$) testi ile bakıldı. Buna göre ölçümlerin çoğunluğu normal dağılmadığından ve gruplardaki örnek sayılarının az olmasından dolayı Nonparametrik testler uygulandı. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak ifade edildi. Ölçümlerin, gruplara göre karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H testi” kullanıldı. Kruskal-Wallis testini takiben, birbirinden farklı grupları belirlemede ise “Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc Testi” kullanıldı. Sürekli ölçümler arası ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi uygulandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik (yaş ve cinsiyet) ve antropometrik verileri (BKİ, bel çevresi, HbA1c) Tablo 3.1. ve Tablo 3.2.'de sunuldu. Çalışmaya yaşları 29-64 arasında değişen 41 erkek, 39 kadın birey katıldı. Yaş açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). BKİ, bel çevresi, HbA1c ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,001$). Bu değerler MG ve MPG'de benzer, KG ve PG'den ise anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 3.1. Kişisel ölçümlerin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Kişisel Ölçümler		Ortalama	Standart Sapma	Median	Min.	Max.	*p.
Yaş	KG	50,05	8,56	51,0	29,00	64,00	0,112
	PG	53,40	7,79	56,00	37,00	64,00	
	MG	54,65	4,93	54,50	47,00	63,00	
	MPG	54,70	5,17	55,50	47,00	62,00	
BKİ	KG	19,36 ^b	0,99	19,35	17,14	21,03	0,001
	PG	19,44 ^b	1,03	19,60	17,95	21,37	
	MG	28,72 ^a	1,10	29,17	25,43	29,72	
	MPG	28,14 ^a	0,99	28,34	25,61	29,40	
Bel Çevresi	KG	86,40 ^b	9,29	88,50	71,00	101,00	0,001
	PG	87,10 ^b	10,00	87,00	71,00	101,00	
	MG	102,65 ^a	12,69	102,00	89,00	141,00	
	MPG	100,55 ^a	7,79	101,00	89,00	114,00	
HbA1c	KG	5,08 ^b	0,26	5,10	4,70	5,50	0,001
	PG	5,12 ^b	0,28	5,15	4,70	5,60	
	MG	7,30 ^a	0,52	7,10	6,50	8,30	
	MPG	7,41 ^a	0,48	7,35	6,80	8,30	

BKİ (Beden kitle indeksi), HbA1c (Hemoglobin A1c), KG (Kontrol grubu), PG (Periodontitis grubu), MG (Metabolik sendrom grubu), MPG (Metabolik sendrom-periodontitis grubu)

*Kruskal-Wallis H Testine göre gruplar arası anlamlılık düzeyi;

a ve b: Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc ikili karşılaştırma testine göre ikili gruplar arası farkı gösterir

Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 3.2. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

	Erkek		Kadın		**p.
	N	%	N	%	
KG	11	%26,8	9	%23,1	0,985
PG	10	%24,4	10	%25,6	
MG	10	%24,4	10	%25,6	
MPG	10	%24,4	10	%25,6	

KG (Kontrol grubu), PG (Periodontitis grubu), MG (Metabolik sendrom grubu), MPG (Metabolik sendrom-periodontitis grubu) N: birey sayısı

**Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi

3.2. Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal klinik parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 3.3.'te sunuldu.

Tablo 3.3 Tüm grupların plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), sondalanan cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS) ve DOS hacimleri

İndeksler		Ortalama	Standart Sapma	Median	Min.	Max.	*p.
Pİ	KG	1,00 ^b	0,43	0,93	0,20	1,99	0,001
	PG	2,35 ^a	0,39	2,49	1,58	2,85	
	MG	0,84 ^b	0,21	0,78	0,49	1,42	
	MPG	2,39 ^a	0,31	2,41	1,53	2,78	
Gİ	KG	0,76 ^b	0,42	0,66	0,22	1,86	0,001
	PG	2,50 ^a	0,34	2,60	1,83	2,95	
	MG	0,54 ^c	0,17	0,56	0,23	0,88	
	MPG	2,61 ^a	0,22	2,59	2,01	2,95	
Kİ (%)	KG	2,82 ^b	1,64	2,60	1,20	8,70	0,001
	PG	86,80 ^a	12,72	91,50	41,30	96,60	
	MG	2,74 ^b	0,83	2,71	1,50	4,70	
	MPG	87,63 ^a	7,30	87,80	70,20	96,80	
SCD	KG	2,07 ^d	0,56	2,17	1,13	2,99	0,001
	PG	3,42 ^b	0,56	3,33	2,45	5,02	
	MG	2,41 ^c	0,29	2,43	1,97	2,92	
	MPG	3,92 ^a	0,51	3,77	3,37	5,48	
KAS	KG	0,02 ^c	0,08	0,00	0,00	0,34	0,001
	PG	3,33 ^b	0,51	3,25	2,72	4,69	
	MG	0,03 ^c	0,10	0,00	0,00	0,36	
	MPG	3,96 ^a	0,52	3,81	3,26	5,58	
DOS Hacmi (µL)	KG	0,26 ^b	0,18	0,22	0,07	0,90	0,001
	PG	0,50 ^a	0,13	0,52	0,22	0,66	
	MG	0,29 ^b	0,14	0,25	0,14	0,65	
	MPG	0,52 ^a	0,11	0,55	0,24	0,67	

Pİ (Plak indeksi), Gİ (Gingival İndeks), Kİ (Kanama indeksi), SCD (Sondalanan cep derinliği), KAS (Klinik ataçman seviyesi), KG (Kontrol grubu), PG (Periodontitis grubu), MG (Metabolik sendrom grubu), MPG (Metabolik sendrom-periodontitis grubu)

*Kruskal-Wallis H Testine göre gruplar arası anlamlılık düzeyi;

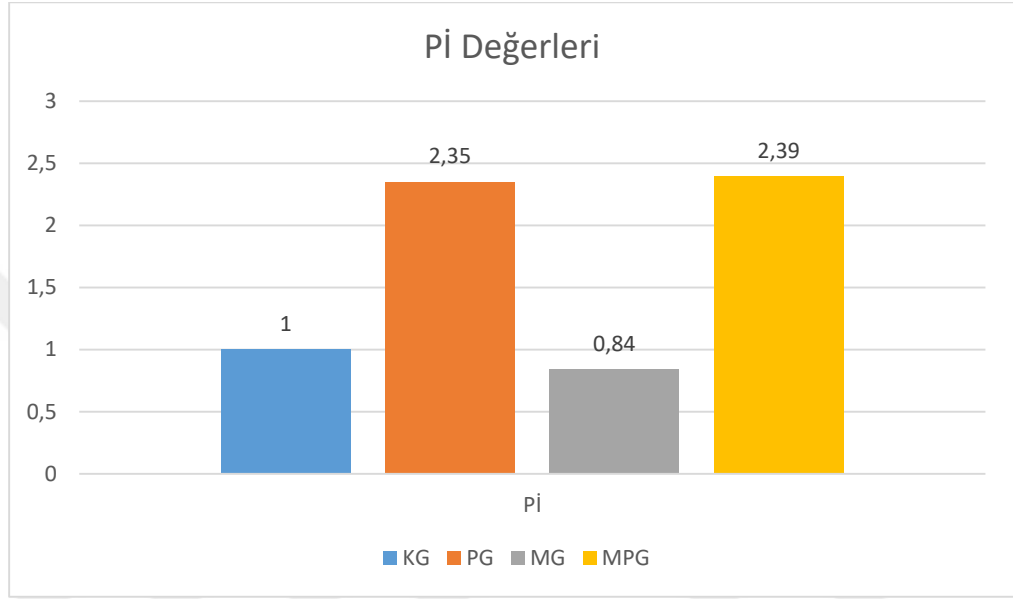
a, b, c, d: Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc ikili karşılaştırma testine göre ikili gruplar arası farkı gösterir

Bu sonuçlara göre; Pİ, Gİ, Kİ ve DOS hacimleri ölçümlerinde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). Farkı oluşturan gruplar, farklı küçük harflerle belirtildi. Bu değerler, PG ve MPG'de benzer olup, KG ve MG'den anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

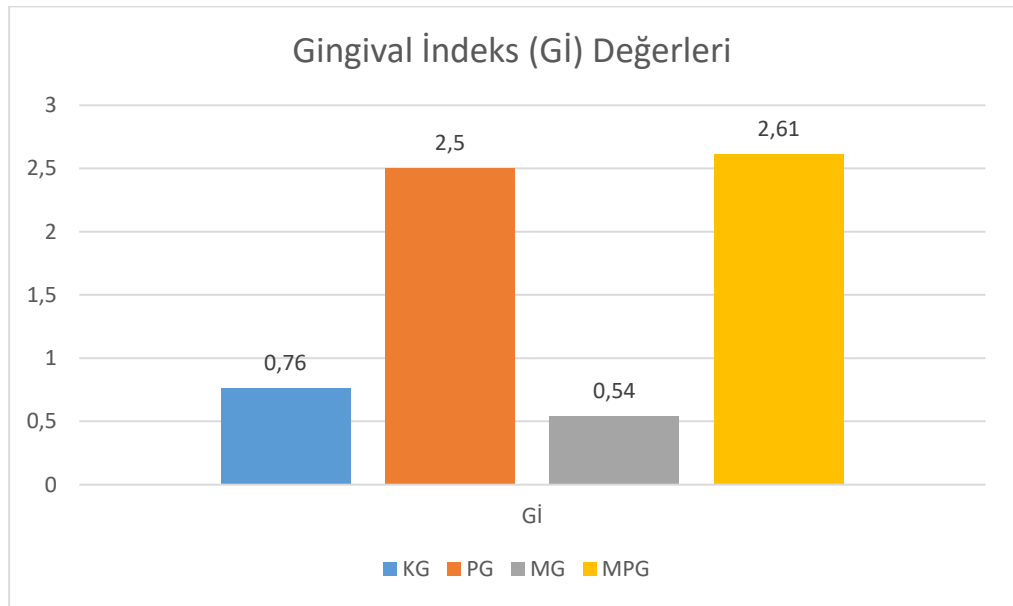
SCD ölçümünde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). SCD, tüm gruplarda birbirinden anlamlı düzeyde farklı bulundu. Ölçüm değerleri büyüklüklerine göre; MPG, PG, MG, KG olarak sıralandı.

KAS ölçümünde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). Bu ölçüm, en yüksek MPG’de gözlemlenirken, bunu sırasıyla; PG, MG ve KG takip etti.

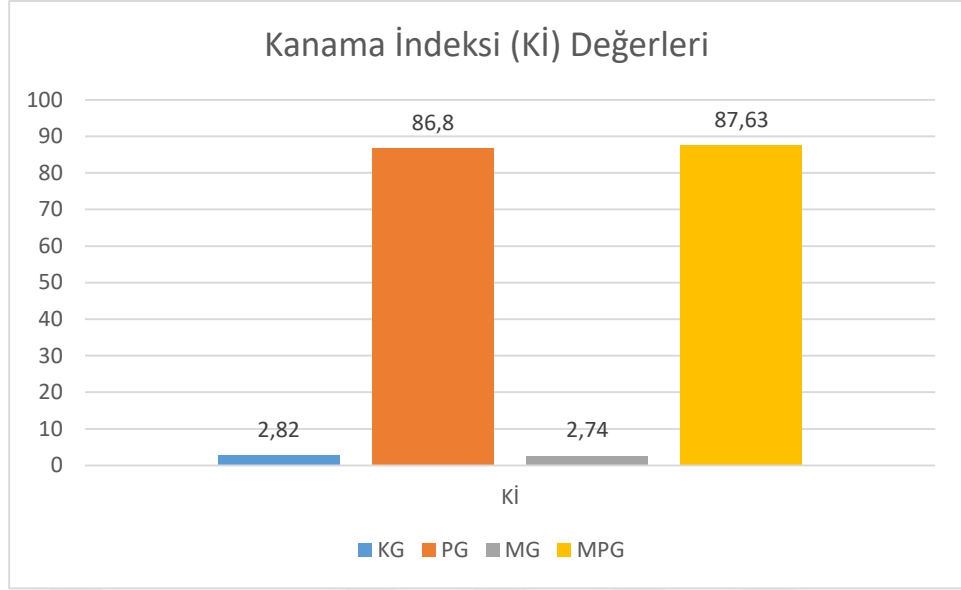
Tüm grupların periodontal indeks değerleri Şekil 3.1., Şekil 3.2., Şekil 3.3., Şekil 3.4. ve Şekil 3.5.’da gösterildi.



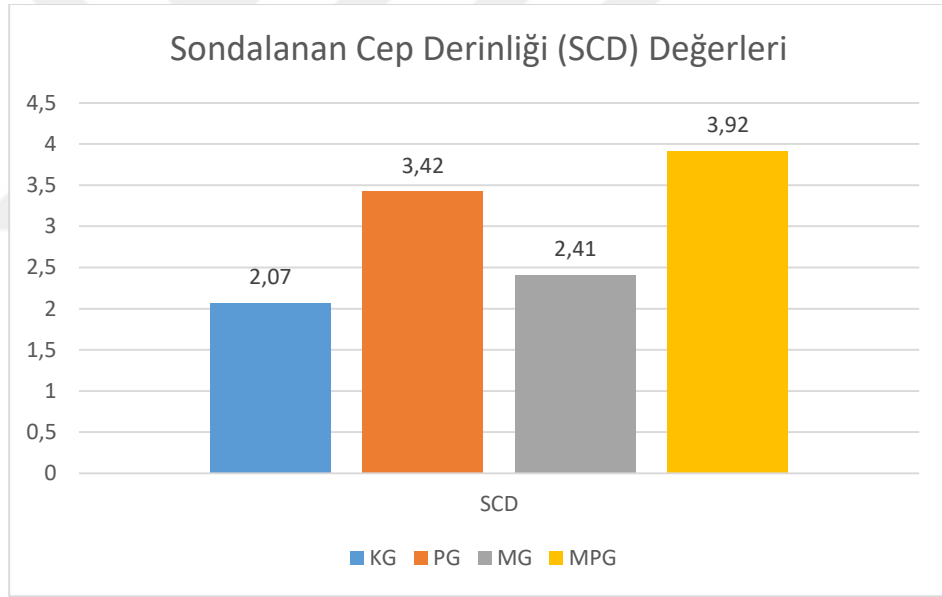
Şekil 3.1. Grupların Pİ değerleri



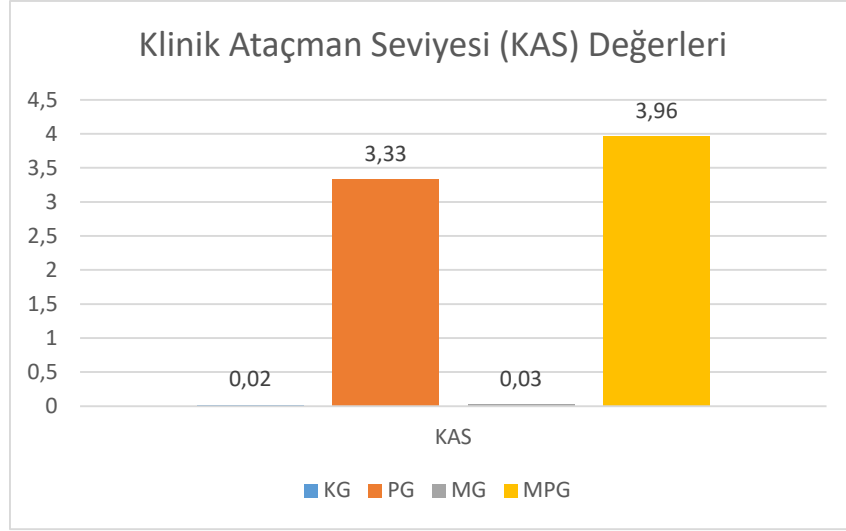
Şekil 3.2. Grupların Gİ değerleri



Şekil 3.3. Grupların Kİ değerleri



Şekil 3.4. Grupların SCD değerleri



Şekil 3.5. Grupların KAS değerleri

3.3. Biyokimyasal Bulgular

3.3.1. DOS Ölçümleri

Çalışma gruplarından elde edilen DOS IL-20, RANKL, OPG, RANKL/OPG değerlerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 3.4.'te gösterildi.

Tablo 3.4. DOS ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

DOS		Ortalama	Standart Sapma	Median	Min.	Max.	*p.
IL-20 (ng/L)	KG	799,50 ^b	95,14	796,00	617,00	962,00	0,001
	PG	902,75 ^a	99,39	893,00	744,00	1123,00	
	MG	810,75 ^b	128,75	839,00	367,00	1001,00	
	MPG	979,70 ^a	70,77	956,50	895,00	1139,00	
RANKL (pg/mL)	KG	236,70 ^b	36,07	236,00	149,00	298,00	0,001
	PG	319,65 ^a	63,63	348,50	191,00	402,00	
	MG	247,40 ^b	47,16	229,00	200,00	355,00	
	MPG	343,40 ^a	52,07	341,00	228,00	435,00	
OPG (ng/mL)	KG	5,86 ^a	0,99	5,98	4,26	7,94	0,001
	PG	5,07 ^b	1,15	5,19	2,20	8,11	
	MG	5,50 ^a	0,35	5,47	4,83	6,19	
	MPG	4,90 ^b	0,87	4,78	3,74	6,63	
RANKL/OPG	KG	41,34 ^b	8,81	40,33	25,91	58,21	0,001
	PG	64,39 ^a	11,48	67,63	44,37	86,82	
	MG	45,09 ^b	8,49	41,30	33,89	60,48	
	MPG	71,40 ^a	12,34	68,71	50,34	93,95	

IL-20 (İnterlökin 20), RANKL (Nükleer faktör-kappa B ligand), OPG (Osteoprotegerin), KG (Kontrol grubu), PG (Periodontitis grubu), MG (Metabolik sendrom grubu), MPG (Metabolik sendrom-periodontitis grubu)

*Kruskal-Wallis H Testine göre gruplar arası anlamlılık düzeyi;

a ve b: Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc ikili karşılaştırma testine göre ikili gruplar arası farkı gösterir

IL-20, RANKL, RANKL/OPG değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,001$). Farkı oluşturan gruplar, farklı küçük harflerle belirtildi. Bu değerler, PG ve MPG’de benzer bulunmuş olup KG ve MG’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

OPG lmnde de, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,001$). Buna göre; OPG değerleri, KG ve MG’de benzer bulunmuş olup, PG ve MPG’den anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

3.3.2. Serum lmleri

Çalışma gruplarından elde edilen serum IL-20, RANKL, OPG, RANKL/OPG, MMP-8, TAS, TOS VE OSI değerlerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 3.5.’te gösterildi.

Tablo 3.5. Serum ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Serum		Ortalama	Standart Sapma	Median	Min.	Max.	*p.
IL-20 (ng/L)	KG	146,00 ^d	28,73	141,50	107,00	215,00	0,001
	PG	278,05 ^b	63,19	260,50	183,00	413,00	
	MG	216,20 ^c	67,08	220,50	112,00	333,00	
	MPG	328,90 ^a	75,88	305,00	233,00	496,00	
RANKL (pg/mL)	KG	44,05 ^b	15,63	43,00	19,00	82,00	0,002
	PG	59,80 ^a	9,98	59,00	42,00	85,00	
	MG	48,35 ^b	12,54	47,00	23,00	68,00	
	MPG	60,95 ^a	23,60	53,50	45,00	151,00	
OPG (ng/mL)	KG	2,05	0,59	2,12	1,03	3,23	0,984
	PG	2,12	0,46	2,03	1,37	3,19	
	MG	2,12	0,79	2,02	1,10	3,78	
	MPG	2,06	0,95	1,97	1,06	5,57	
RANKL/OPG	KG	21,59 ^b	4,06	22,02	13,94	28,73	0,001
	PG	28,75 ^a	4,37	28,66	22,08	35,67	
	MG	24,78 ^b	8,20	22,79	12,54	40,30	
	MPG	30,83 ^a	5,90	30,33	21,43	42,61	
MMP-8 (ng/mL)	KG	1,45 ^b	1,06	1,50	0,08	4,18	0,001
	PG	3,06 ^a	1,64	2,78	0,24	6,42	
	MG	2,49 ^a	1,21	2,36	1,35	7,14	
	MPG	3,10 ^a	1,08	2,73	1,90	5,56	
TAS (U/mL)	KG	4,66 ^a	1,17	4,39	2,59	6,67	0,010
	PG	4,31 ^a	3,22	2,64	1,22	11,42	
	MG	3,75 ^b	3,07	2,72	1,32	11,40	
	MPG	3,76 ^b	1,07	3,57	2,13	5,83	
TOS (U/mL)	KG	3,35 ^b	0,90	3,10	2,26	5,41	0,012
	PG	5,28 ^a	1,80	4,75	2,49	8,53	
	MG	5,29 ^a	4,21	3,77	1,11	16,70	
	MPG	5,83 ^a	1,63	5,55	2,61	8,94	
OSİ	KG	0,07 ^b	0,02	0,07	0,04	0,12	0,001
	PG	0,16 ^a	0,07	0,14	0,07	0,32	
	MG	0,15 ^a	0,05	0,13	0,07	0,27	
	MPG	0,16 ^a	0,06	0,14	0,10	0,28	

IL-20 (İnterlökin 20), RANKL (Nükleer faktör-kappa B ligand), OPG (Osteoprotegerin), MMP-8 (Matriks metalloproteinaz-8), TAS (Total antioksidan seviye), TOS (Total oksidan seviye), OSİ (Oksidatif stres indeksi), KG (Kontrol grubu), PG (Periodontitis grubu), MG (Metabolik sendrom grubu), MPG (Metabolik sendrom-periodontitis grubu)

*Kruskal-Wallis H Testine göre gruplar arası anlamlılık düzeyi;

a, b, c, d: Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc ikili karşılaştırma testine göre ikili gruplar arası farkı gösterir

IL-20 seviyesi değerlendirildiğinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). IL-20 değerleri, tüm gruplarda birbirinden anlamlı düzeyde farklı bulundu. Ölçüm değerleri en yüksek olan grup MPG iken, bunu sırasıyla PG, MG ve KG olarak belirlendi.

Benzer şekilde; RANKL seviyesi değerlendirildiğinde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0,002$). Bu ölçüm, PG ve MPG’de benzer ve diğer gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Yine; RANKL/OPG değerinin, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,001$). RANKL/OPG değeri, PG ve MPG’de benzer bulunmuş olup, KG ve MG’den anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

MMP-8 değerinin, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,001$). Buna göre; MMP-8 değerleri, KG’de en düşük değeri olarak diğer gruplardan farklı bulundu.

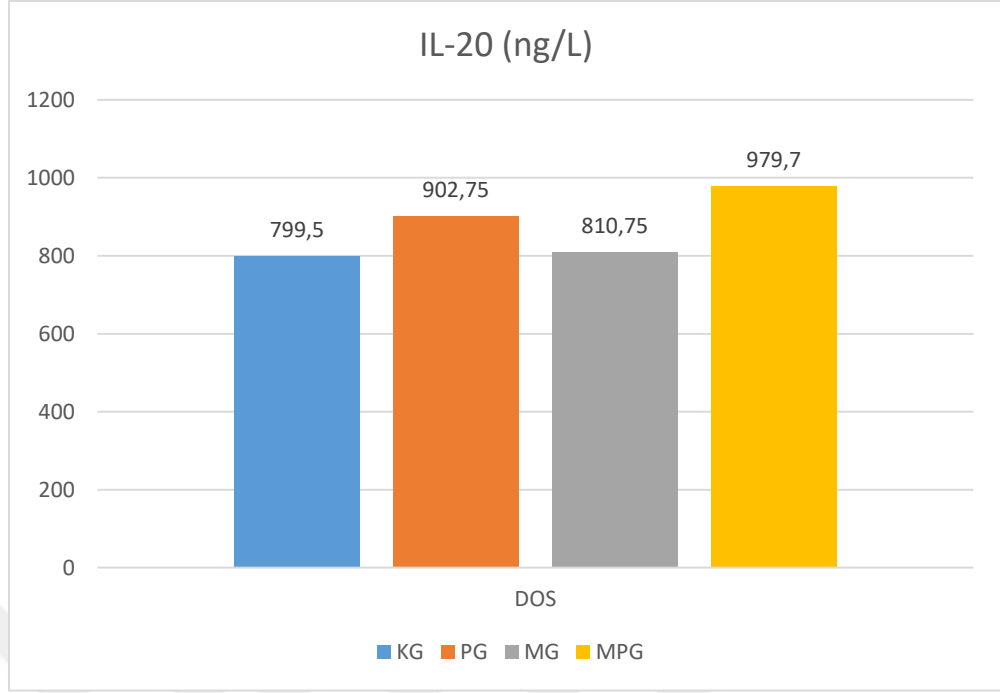
TAS seviyesi değerlendirildiğinde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,010$). TAS, KG ve PG’de benzer bulunmuş olup, MG ve MPG’den anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

TOS seviyesi değerlendirildiğinde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,012$). Buna göre; TOS, KG’de en düşük değeri olarak diğer gruplardan farklı bulundu.

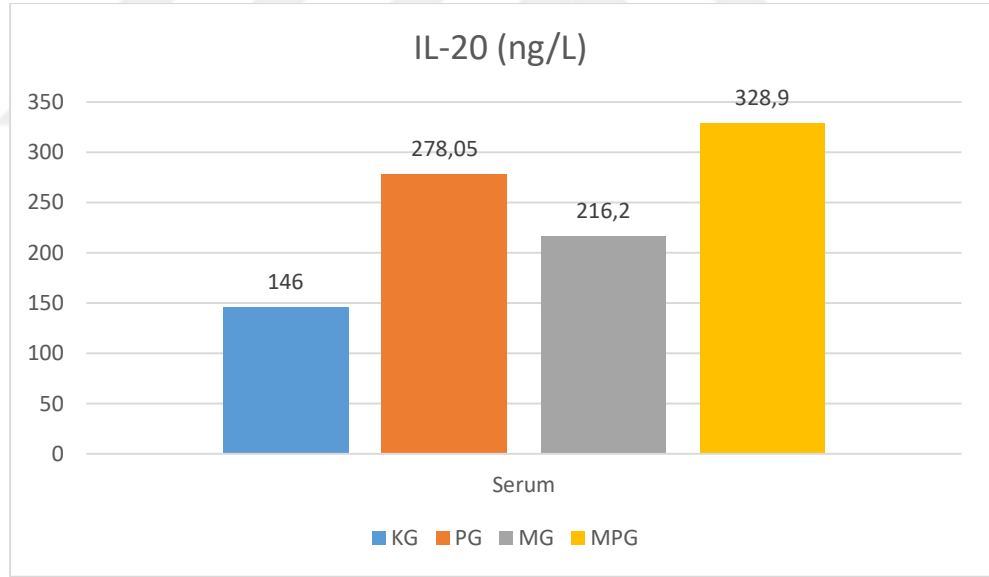
OSİ seviyesi değerlendirildiğinde, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($p=0,001$). Buna göre; OSİ, KG’de en düşük değeri olarak diğer gruplardan farklı bulundu.

Buna karşın; OPG değerinin, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenemedi ($p>0,05$).

DOS ve serumda llen IL-20 değerleri şekil 3.6. ve şekil 3.7.’de verildi.

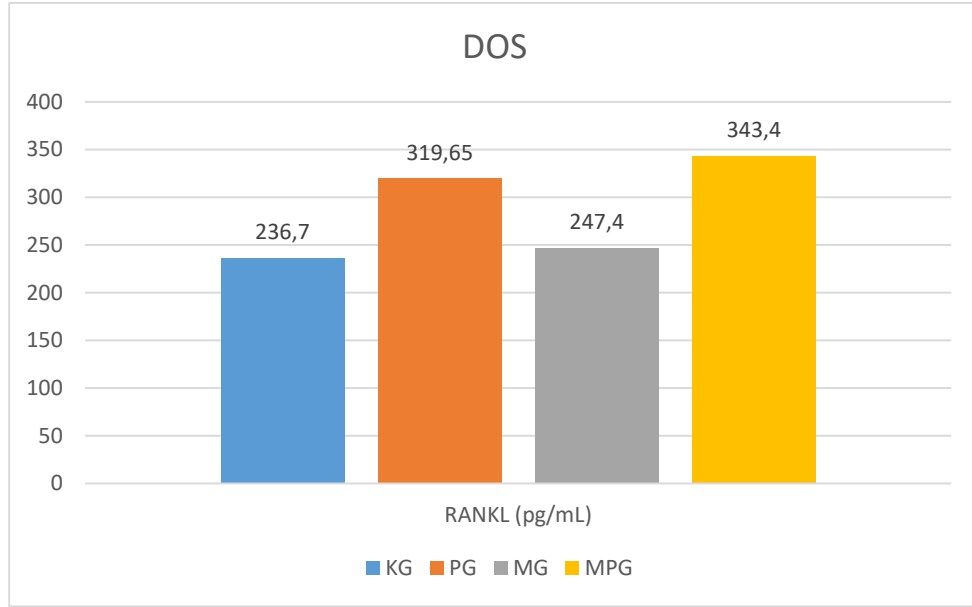


Şekil 3.6. DOS'taki IL-20 değerleri

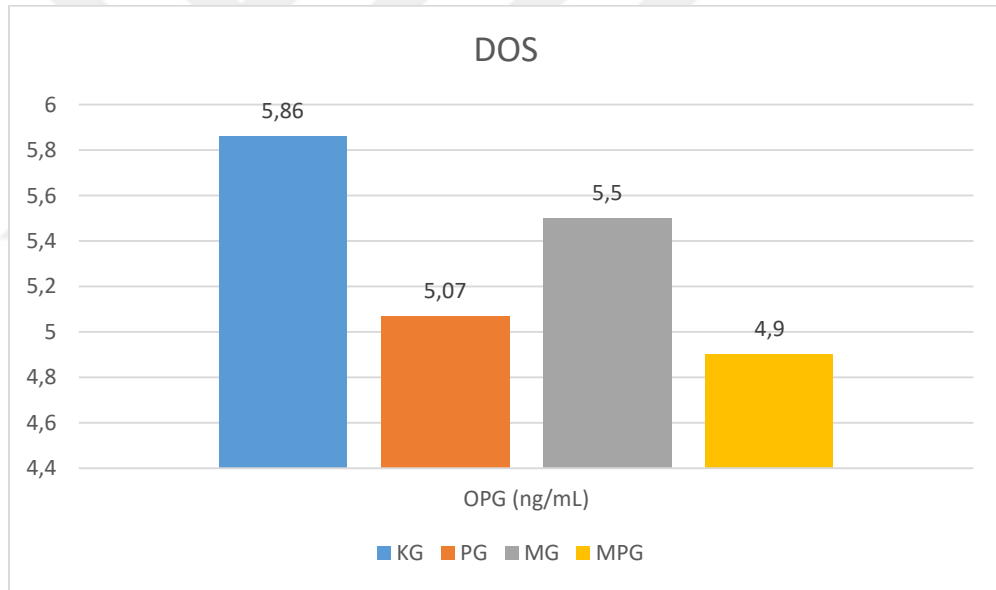


Şekil 3.7. Serumdaki IL-20 değerleri

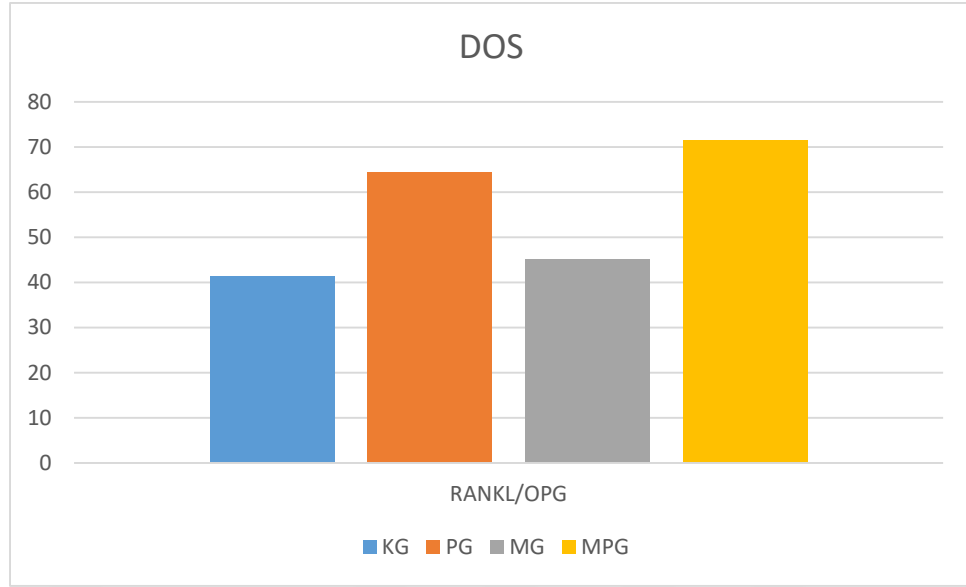
DOS'ta ölçülen RANKL, OPG ve RANKL/OPG seviyeleri sırasıyla Şekil 3.8. Şekil 3.9. ve Şekil 3.10.'da sunuldu.



Şekil 3.8. DOS'taki RANKL seviyeleri

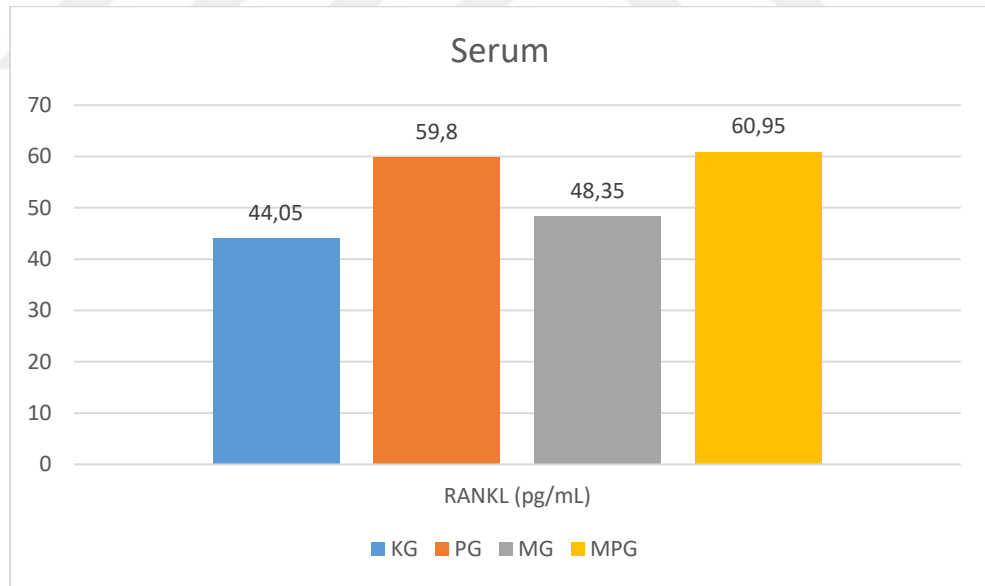


Şekil 3.9. DOS'taki OPG seviyeleri

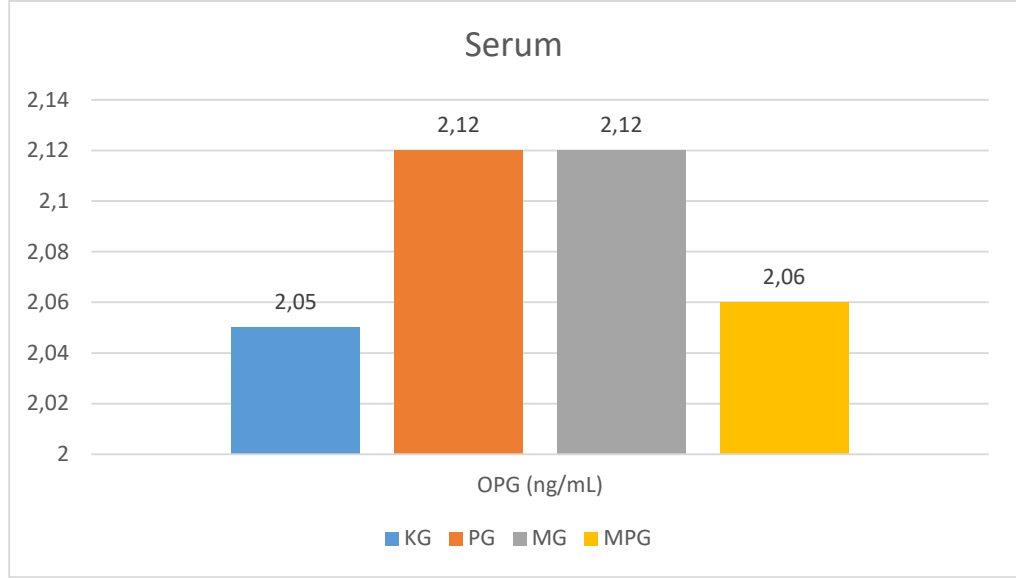


Şekil 3.10. DOS'taki RANKL/OPG seviyeleri

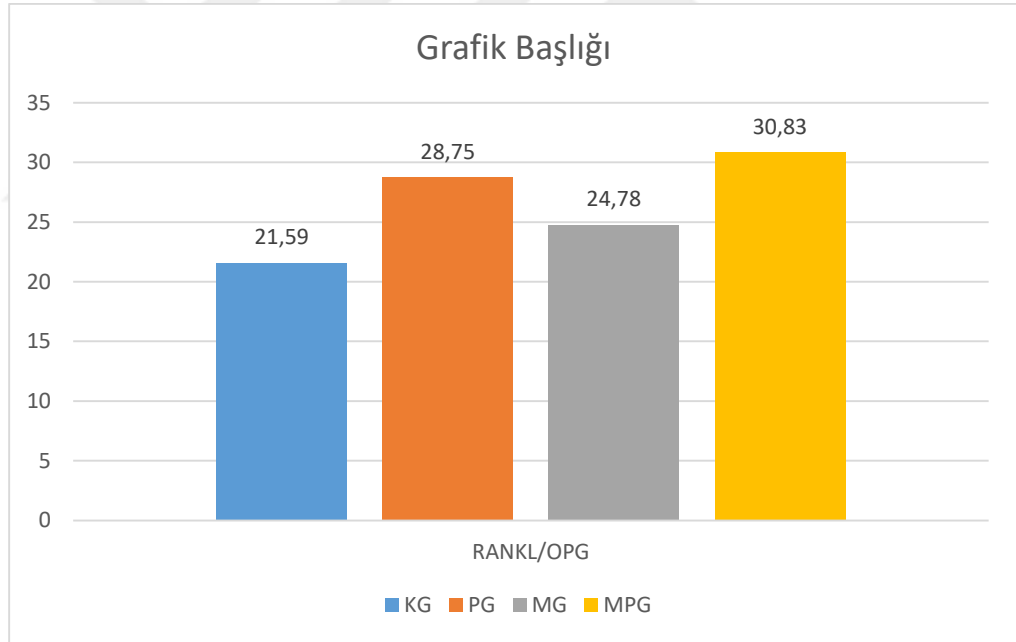
Serumda ölçülen RANKL, OPG ve RANKL/OPG seviyeleri sırasıyla Şekil 3.11., Şekil 3.12. ve Şekil 3.13.'te sunuldu.



Şekil 3.11. Serumdaki RANKL seviyeleri

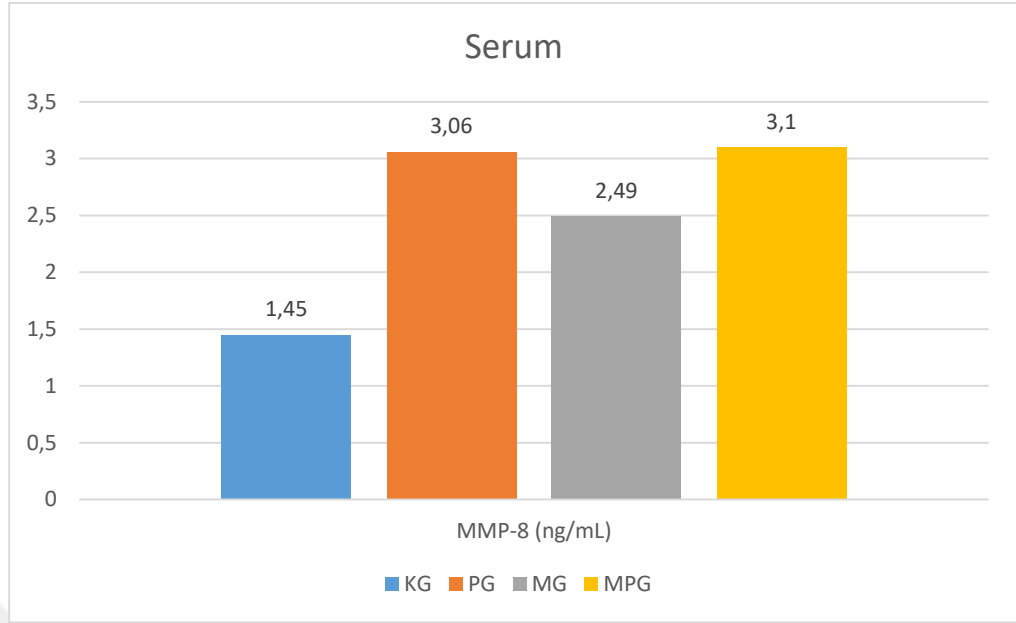


Şekil 3.12. Serumdaki OPG seviyeleri

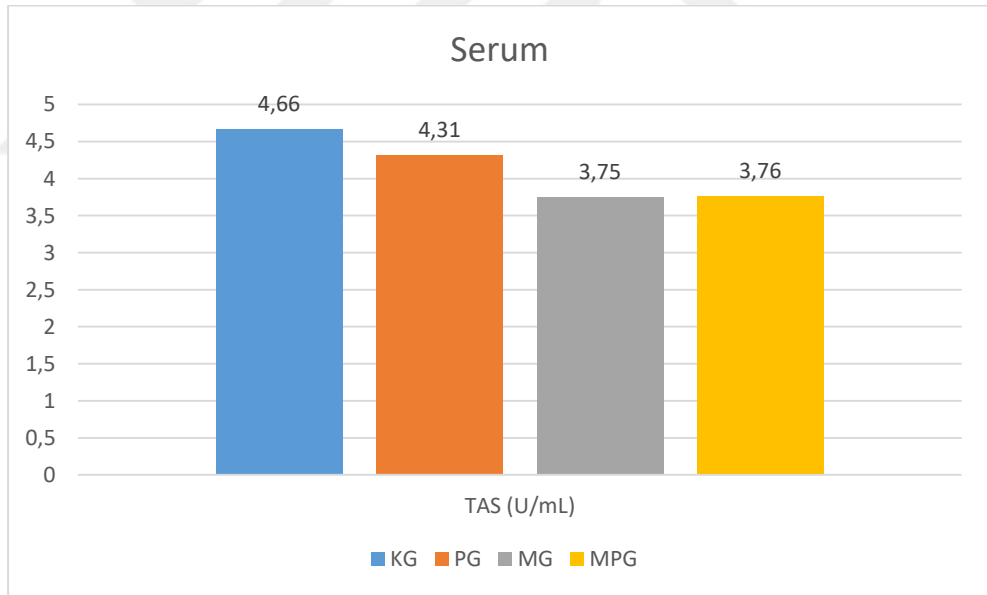


Şekil 3.13. Serumdaki RANKL/OPG seviyeleri

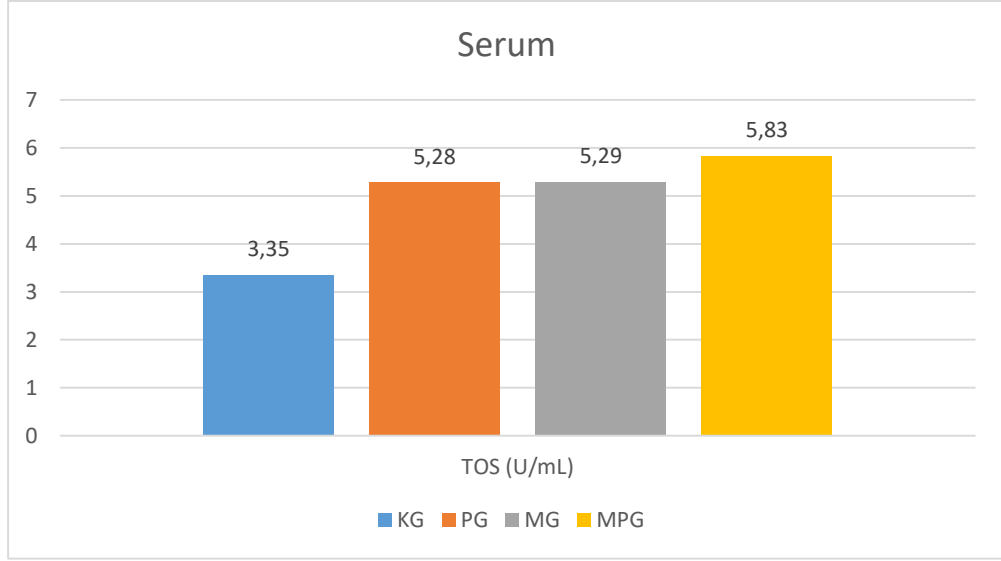
Serumdaki MMP-8 ve oksidatif stres belirteçleri seviyeleri sırasıyla Şekil 3.14, Şekil 3.15, Şekil 3.16. ve Şekil 3.17’de sunuldu.



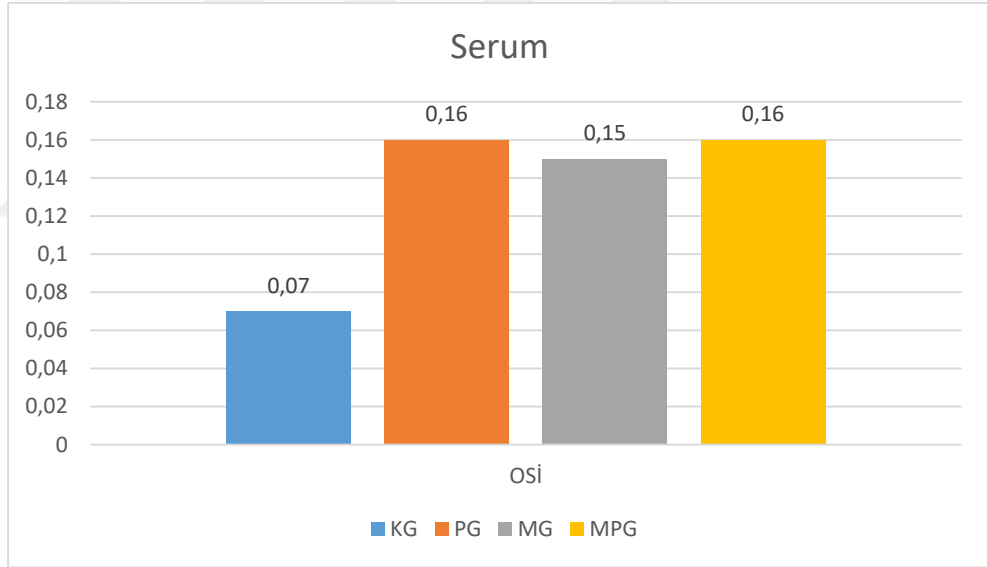
Şekil 3.14. Serumdaki MMP-8 seviyeleri



Şekil 3.15. Serumdaki TAS seviyeleri



Şekil 3.16. Serumdaki TOS seviyeleri



Şekil 3.17. Serumdaki OSİ seviyeleri

3.4. Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal bulguların birbirleriyle ve klinik ölçümlerle ilişkisini incelemek için yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 3.6.'da gösterildi.

Tablo 3.6'da, birbiri ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunan ölçümlere ait korelasyon katsayıları yıldız sembolü ile gösterildi.

DOS IL-20 değerleri ile periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki olduğu gözlendi (PI, $r:0.485$; GI, $r:0.581$; KI, $r:0.513$, SCD, $r:0.508$; KAS, $r:0.593$; $p<0,01$). DOS IL-20 değerleri ile DOS RANKL ($r:0,444$) ve RANKL/OPG ($r:0,548$), serum IL-20 ($r:0,491$), RANKL ($r:0,310$), MMP-8 ($r:0,406$), TOS ($r:0,339$) ($p<0,01$), RANKL/OPG ($r:0,220$) ve OSI ($r:0,227$) ($p<0,05$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki gözlenirken, DOS IL-20 ile DOS OPG arasında negatif yönlü ilişki gözlendi ($r:-0,317$; $p<0,01$). DOS IL-20 seviyesi ile yaş, BKİ arasında istatistiksel ilişki gözlenmezken, HbA1c değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki olduğu gözlendi ($r:0,249$; $p<0,05$).

Serum IL-20 değerleri ile periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki olduğu gözlendi (PI, $r:0,599$; GI, $r:0,634$; KI, $r:0,654$; SCD, $r:0,725$; KAS, $r:0,728$; $p<0,01$). Serum IL-20 değerleri ile DOS IL-20 ($r:0,491$), RANKL ($r:0,466$), RANKL/OPG ($r:0,566$), serum RANKL ($r:0,449$), RANKL/OPG ($r:0,401$), MMP-8 ($r:0,429$), TOS ($r:0,681$) ve OSI ($r:0,359$) değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki olduğu gözlenirken, OPG ve TAS değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p<0,01$). Serum IL-20 ile yaş, BKİ arasında istatistiksel ilişki gözlenmezken, HbA1c değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki olduğu gözlendi ($r:0,356$; $p<0,01$).

Tablo 3.6. Tüm hastalarda ölçümler arası korelasyon analizi sonuçları

		DOS										Serum											
		Pİ	Gİ	Kİ(%)	SCD	KAS	DOS Hacmi (µL)	IL-20	RANKL	OPG	RANKL/ OPG	IL-20	RANKL	OPG	RANKL/ OPG	MMP-8	TAS	TOS	OSİ	Yaş	BMI	Bel Çevresi	
DOS	Gİ	r	0,942**																				
	Kİ(%)	r	0,871**	0,868**																			
	SCD	r	0,802**	0,788**	0,850**																		
	KAS	r	0,827**	0,839**	0,854**	0,926**																	
	DOS Hacmi (µL)	r	0,697**	0,664**	0,815**	0,701**	0,720**																
DOS	IL-20 (ng/L)	r	0,485**	0,581**	0,513**	0,508**	0,593**	0,344**															
	RANKL (pg/mL)	r	0,557**	0,544**	0,523**	0,556**	0,580**	0,313**	0,444**														
	OPG (ng/mL)	r	-0,262**	-0,290**	-0,197	-0,284*	-0,378**	-0,260*	-0,317**	-0,029													
	RANKL/OPG	r	0,609**	0,620**	0,576**	0,633**	0,707**	0,452**	0,548**	0,744**	-0,630**												
	IL-20 (ng/L)	r	0,599**	0,634**	0,654**	0,725**	0,728**	0,555**	0,491**	0,466**	-0,348**	0,566**											
Serum	RANKL (pg/mL)	r	0,472**	0,454**	0,416**	0,394**	0,428**	0,470**	0,310**	0,239*	-0,428**	0,413**	0,449**										
	OPG (ng/mL)	r	0,154	0,172	0,084	0,010	-0,038	0,152	0,118	-0,056	-0,102	-0,013	0,072	0,532**									
	RANKL/OPG	r	0,334**	0,330**	0,341**	0,418**	0,496**	0,296**	0,220*	0,293**	-0,339**	0,442**	0,401**	0,374**	-0,494**								
	MMP-8 (ng/mL)	r	0,365**	0,385**	0,424**	0,456**	0,471**	0,310**	0,406**	0,250*	-0,275*	0,361**	0,429**	0,230*	-0,003	0,230*							
	TAS (U/mL)	r	0,119	0,088	0,00	0,022	0,028	0,011	0,011	-0,062	0,063	-0,110	0,184	0,183	0,390**	-0,302**	0,011						
	TOS (U/mL)	r	0,535**	0,480**	0,489**	0,555**	0,524**	0,428**	0,339**	0,297**	-0,189	0,379**	0,681**	0,447**	0,260*	0,296	0,382**	0,446**					
	OSİ	r	0,304**	0,236*	0,378**	0,418**	0,368**	0,333**	0,227*	0,298**	-0,171	0,390**	0,359**	0,152	-0,176	0,336**	0,227*	-0,573**	0,409**				
	Yaş	r	0,010	0,019	0,052	0,037	0,075	0,013	0,054	0,056	-0,256*	0,261*	0,178	0,140	0,025	0,155	0,147	0,062	0,099	0,035			
	BKİ	r	-0,113	-0,137	-0,045	0,125	0,054	0,026	0,140	0,019	-0,018	0,031	0,187	0,007	-0,033	0,072	0,179	-0,186	0,174	0,351**	0,184		
	Bel Çevresi	r	-0,032	0,006	0,061	0,213	0,162	0,027	0,195	0,078	-0,015	0,062	0,155	-0,114	-0,123	-0,020	0,261*	-0,102	0,124	0,146	-0,016	0,524**	
	HbA1c	r	-0,048	-0,027	0,022	0,253*	0,185	0,092	0,249*	0,156	-0,127	0,196	0,356**	0,121	-0,065	0,187	0,245*	-0,102	0,304**	0,355**	0,111	0,739**	0,548**

Pİ (Plak indeksi), Gİ (Gingival İndeksi), Kİ (Kanama indeksi, SCD (Sondalanan cep derinliği), KAS (Klinik ataçman seviyesi), IL-20 (İnterlökin 20), RANKL (Nükleer faktör-kappa B ligand), OPG

(Osteoprotegerin), MMP-8 (Matriks metalloproteinaz-8), TAS (Total antioksidan seviye), TOS (Total oksidan seviye), OSİ (Oksidatif stres indeksi), BKİ (Beden kitle indeksi), HbA1c (Hemoglobin A1c)

*p<0,05; **p<0,01; r: Spearman's rho Nonparametric Coefficients

4. TARTIŞMA

Periodontitis, alveol kemiği ve periodontal ligamentin yıkımına yol açan, spesifik mikroorganizmaların neden olduğu diş destek dokularının kronik enfeksiyonudur.²¹⁵ Sıklıkla, patojenik bakterilerin varlığından kaynaklansa da, yıllar içerisinde elde edilen bilgiler, periodontal hastalıkların, KVH, diyabet, obezite gibi diğer sistemik hastalıklar ve durumlarla birlikte glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, çeşitli ortak risk faktörlerine, inflamatuvar sitokinlerin salınmasına, abdominal obeziteye, oksidatif strese ve proaterojenik lipoproteinlere bağlanmaktadır.²¹⁶

Metabolik sendrom, diyabet ve KVH riskinde artışa yol açan, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve disglisemi varlığı ile tanımlanan bir hastalıktır. Metabolik sendromun en sık görülen bileşenleri abdominal obezite, hipertansiyon ve hiperglisemidir. Periodontal hastalık ile metabolik sendrom arasında çift yönlü bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür.¹²⁵ Her iki durum da sistemik inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkili olduğu için birbirlerini etkileyebilirler.¹ Periodontitis ve metabolik sendrom benzer immünopatojenik süreç ve ortak risk faktörlerine sahiptir. Bu ortak bağlantılardan biri oksidatif strestir. Oksidatif stres inflamasyona yol açar ve hem metabolik sendromlu hem de periodontitisli bireylerde, dolaşımda inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri gözlenir.¹⁶⁵ Metabolik sendromlu kişilerde, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ile CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin seviyeleri yükselir.¹²⁹

Periodontitisin metabolik sendromu etkileme potansiyelini değerlendiren çalışmaların çoğu, periodontitisin metabolik sendromun gelişimine veya şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği sonucuna varmıştır.^{164, 175, 217} Nesbitt ve ark.¹⁶⁴, nın yaptığı çalışmaya göre, radyografik olarak orta ile ileri alveolar kemik kaybı olan katılımcılarda metabolik sendrom olma olasılığının, minimal kemik kaybı olan veya hiç olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Morita ve ark.¹⁷⁵, nın yaptığı bir çalışmada, daha derin periodontal ceplerin 4 yıllık bir süre boyunca bir veya daha fazla metabolik bileşenin pozitif dönüşümü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, Lopez ve ark.²¹⁷, periodontal inflamasyonun azaltılmasının metabolik sendromlu hastalarda CRP seviyelerini

azalttığını öne sürmüştür. Periodontitis gelişimi ve ilerlemesinde metabolik sendromun rolünü değerlendiren Iwasaki ve ark.²¹⁸ metabolik sendromun periodontitis gelişme ve ilerleme riskini 2.6 kat arttırdığı sonucuna varmıştır. Aynı şekilde, bir bireyde metabolik sendromun bileşenleri ne kadar fazlaysa, periodontitis de o kadar yaygın ve kapsamlı olarak gözlenir.¹

Her ne kadar klinik ve radyografik periodontal parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verseler de hastalık aktivitesinin ölçülmesinde bu parametreler yetersiz kalmaktadırlar.¹⁹⁴ Yapılan çalışmalarda, incelenen DOS örneklerinin periodontal hastalığın tanısal belirteçlerini bulundurduğu gösterilmiştir.¹⁹⁸

Periodontal hastalıkların tanısının koyulmasında belirgin doku kaybının henüz oluşmadığı durumlarda ya da var olan doku kaybının zaman içerisindeki değişiminin tam olarak açıklanamadığı durumlarda, laboratuvar metodları ile konak doku cevabının analiz edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar periodontal durumun tespitinde ve tedavi gereksinimlerinin belirlenmesinde, DOS, tükürük ve serum gibi biyolojik sıvılarda periodontal hastalıkların immünolojik ve biyokimyasal belirteçlerini araştırmaya başlamışlardır.²⁰³ İnvaziv olmayan bir yöntem olan DOS'un incelenmesi, periodontal hastalıkların etiyopatogenezi ve tanısı açısından oldukça önemlidir. DOS'un kolay, tekrarlanabilir ve atravmatik bir şekilde elde edilebilmesi, periodontal hastalıklarda lokal yıkım alanında bulunması ve serum kaynaklı olması gibi avantajları ile DOS ölçümleri sık yararlanılan bir araştırma metodu olmuştur.²⁰³ Bu nedenle çalışmamızda periodontal hastalığın, metabolik sendrom ve IL-20 ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla DOS ve serum örnekleri toplandı.

Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi ve embriyonik gelişim dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik olaya katılır.⁷ İnflamatuvar durumlarda sitokinlerin sayısında meydana gelen artış, bazı hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine sebep olabilir. İltihaplı alandaki sitokinlerin seviyesinin incelenmesi de inflamasyonun şiddetinin objektif bir şekilde değerlendirilebilme olasılığını artırır. Bu nedenle, periodontal dokulardaki hastalık aktivitesinin teşhis edebilmesi için, periodontal hastalık ve DOS'taki çeşitli inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.²¹⁹ Yeni keşfedilmiş bir sitokin olan IL-20'nin romatoid artrit, sedef

hastalığı ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda rol oynadığı, anjiyogenez, kemotaksis, osteoblastogenez ve osteoklastogenezin düzenlenmesinde anahtar bir faktör olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{7, 11}

Çalışmamızda; sistemik ve periodontal olarak sağlıklı, sistemik olarak sağlıklı periodontitisli, metabolik sendromlu periodontal sağlıklı ve metabolik sendromlu periodontitisli bireylerin DOS ve serum örneklerinde, her iki hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündüğümüz, IL-20, RANKL/OPG, MMP-8, TOS/TAS seviyelerinin biyokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi, elde edilen verilerin klinik periodontal parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi ve IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım ve inflamatuvar stres üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmalarda metabolik sendrom bileşenleri ve periodontitisin cinsiyetten etkilendiği, ayrıca yaşlanma ile periodontal yıkımın arttığı ortaya koyulmuştur.^{130, 220-222} Çalışmamızın sonuçlarının cinsiyet ve yaş faktörlerinden etkilenmemesi için, gruplarda kadın-erkek sayıları ve yaşları benzer seçildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin mevcut periodontal durumlarının belirlenebilmesi amacı ile Pİ, Gİ, Kİ, SCD ve KAS ölçümleri yapıldı. Pİ skoru bireyin ağız hijyeni seviyesinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. SCD ölçümleri periodontal hastalığın prognozunu ve tedaviye verilecek cevabın tahminini yansıtır. KAS bağ dokusundaki yıkımı gösterirken, Gİ ve Kİ skorları ise gingival inflamasyon seviyesini göstermektedir. Pİ, Gİ ve Kİ değerleri MPG ve PG'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde KG ve MG'den yüksek ölçüldü ($p=0,001$). SCD değerleri arasındaki fark tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). SCD'nin en yüksek olduğu grup MPG iken bunu sırasıyla PG, MG ve KG izledi. KAS, KG ve MG'de benzerken, MPG ve PG'den istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük ölçüldü ($p=0,001$).

Yapılan bazı çalışmalarda bulgularımıza benzer şekilde metabolik sendrom Gİ, SCD ve KAS ile ilişkili bulunmuştur.²²³⁻²²⁶ Farklı bir çalışmada ise metabolik sendromun Pİ ile ilişkili olduğu ancak KAS ve SCD ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür.²²⁷ Yine başka bir çalışmada da metabolik sendrom ile SCD ve KAS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.²²⁸

Diş eti iltihabının şiddetinin artmasıyla DOS akış hızının arttığı gösterilmiştir.²²⁹ Çalışma bulgularına göre MPG ve PG'deki DOS hacmi, KG ve MG'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçüldü ($p=0,001$). MPG ve PG'deki DOS hacmi ile MG ve KG'deki DOS hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,001$). Yapılan çalışmalarda da bulgularımıza benzer şekilde periodontitis ile DOS miktarı arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur.²³⁰⁻²³² Ayrıca DOS hacminin periodontal tedavi ile azaldığı yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur.^{233, 234} Yakın tarihte yapılan bir çalışmada da bulgularımıza benzer şekilde, DOS miktarının metabolik sendromla ilişkili olduğu bulunmuştur.²³⁵

Periodontal inflamasyon ve yüksek sayıda periodontopatik bakteri varlığı romatoid artrit ve sedef gibi inflamatuvar hastalıkların başlangıcı ve hastalık aktivitesinin artması ile doğrudan ilişkilendirilmiştir.^{236, 237} Yapılan çalışmalarda, IL-20 ve reseptörlerinin, RA sinoviyal fibroblastlarını MCP-1, IL-6 ve IL-8'i salgılamaya teşvik ettiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, IL-20'nin reseptörleri ile etkileşiminin, kronik inflamatuvar hastalıklar, özellikle ateroskleroz ve romatoid artrit üzerinde proinflamatuvar, anjiyojenik ve kemotaktik etkilere sahip olabileceği ortaya koyulmuştur.²³⁸

IL-20, IL-10 ailesinin proinflamatuvar bir sitokindir ve çeşitli hastalıkların etiyolojisinde yer alır.¹³ İnflamasyonu, anjiyogenezi ve kemotaksisi artırma yeteneğine sahiptir. Ayrıca, osteoklastogenez ve osteoblastogenez arasındaki dengeyi düzenleyen çok önemli bir araçtır. IL-20 ayrıca IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu arttırmaktadır.²³⁸ IL-20, osteoklast farklılaşmasını uyarır. Spesifik anti-IL-20 monoklonal antikor 7E tedavisi IL-20 aktivitesini bloke ederek kemik yıkımına karşı koruyucu bir etki elde edilmesini sağlar.⁷⁹ IL-20'nin işlevinin bloke edilmesinin, gelecekte IL-20 aracılı kemik kaybıyla ilişkili hastalıklar için uygun bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür.⁷

Bulgularımıza göre çalışmamız DOS ve serumda, IL-20'nin hem periodontitis hem de metabolik sendrom ile olan ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma bulgularına göre IL-20, DOS'ta MPG ve PG'de KG ve MG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçüldü ($p=0,001$). En yüksek değer MPG'de olsa da PG değeri ile arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Serumdaki IL-20 değerlerinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,001$). En yüksek IL-20

değeri MPG'deyken bunu sırasıyla PG, MG ve KG izledi. Bu da IL-20'nin hem periodontitiste hem de metabolik sendromda yükseldiği hipotezimizi doğrular niteliktedir.

Literatürde IL-20'nin periodontitisle ve metabolik sendromla kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple bulgular, metabolik sendrom bileşenlerinden olan diyabet, obezite ve periodontitise benzer patogeneze sahip romatoid artrit ve sedef gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarla kıyaslandı. Romatoid artrit ile IL-20'nin ilişkisini araştıran çalışmalarda romatoid artritli hastalarda IL-20 seviyesinin arttığı ve IL-20'yi azaltmayı hedefleyen tedaviler sonucu romatoid artrit bulgularının azaldığı ortaya koyulmuştur.²³⁸⁻²⁴⁰ Sedef hastalarından alınan kan ve lezyonel deri örnekleri, yüksek seviyelerde IL-20 içermektedir ve sedef hastalarında yapılan çalışmalarda serumdaki IL-20 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.²⁴¹⁻²⁴³

IL-20 sitokin alt ailesi, hem konak savunma mekanizmalarında hem de glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynar.²⁴⁴ Yapılan bir çalışmada IL-20 seviyelerinin diyabetik bireylerde sağlıklı kontrol gruplarından yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁴⁵ IL-20'nin obezitedeki düzenleyici rolü tam olarak anlaşılamasa da, obezite kaynaklı insülin direncinin IL-20'nin patogenezindeki işlevini araştıran bazı çalışmalarda obez hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek IL-20 seviyeleri tespit edilmiştir.^{13, 14} Çalışmamızda bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde MPG ve PG'deki DOS IL-20 seviyeleri MG ve KG'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). DOS IL-20 seviyeleri MPG'de PG'den, MG'de ise KG'den istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek ölçüldü. Serum IL-20 değerleri en yüksek MPG'de ölçülürken bunu sırasıyla PG, MG ve KG izledi ($p=0,001$). Bulgularımızın aksine Nikseresht ve ark.²⁴⁶, IL-20 ile obezite arasında negatif ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

RANKL, osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunun ana düzenleyicisidir. Osteoklastla ilişkili hastalıklarda önemli bir rol oynar. Periodontal dokudaki RANKL mRNA seviyeleri ve DOS'taki RANKL proteini, hastalarda periodontitisin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir.⁸³

IL-20, sinovyal inflamasyon ve kemik yıkımı arasında bir bağlantı sağlayan RANK-RANKL sinyali değiştirerek osteo-bağışıklık sistemini düzenlemektedir.²³⁸ Ayrıca IL-20'nin osteoklast öncü hücrelerinin hem hayatta kalmasını hem de

gelişmesini teşvik ederek ve RANKL'nin neden olduğu aktiviteyi arttırarak da osteoklastogeneze katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.⁷⁹

Geleneksel görüş, M-CSF ve RANKL'nin osteoklast farklılaşması için hem gerekli hem de yeterli olduğu yönündedir. Bununla birlikte, hematopoietik kök hücrelerden endojen olarak salgılanan IL-20'nin osteoklast farklılaşması için de gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu durum 7E antikorunun, M-CSF ve RANKL varlığında osteoklast farklılaşmasını tamamen bloke etmesiyle açıklanmıştır.⁷⁹ Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada anti-IL-20 antikorunun, kemik yıkımını önlediği ve kemik kaybına karşı koruduğu bulunmuştur. Ek olarak IL-20'nin, TNF- α , IL-1 ve IL-6 seviyelerini arttırdığı ortaya koyulmuştur. Bu çalışmaya göre anti-IL-20 antikoru, yalnızca IL-20'yi değil, aynı zamanda TNF- α , IL-1 ve IL-6'yı da nötralize etmektedir.²³⁸

Çalışmamızda DOS ve serumdaki RANKL değerleri MPG ve PG'de KG ve MG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçüldü ($p=0,001$, $p=0,002$). MPG'de ölçülen RANKL değeri anlamlı olmasa da PG'den yüksek bulundu. Aynı şekilde MG'nin DOS'larındaki RANKL değerleri de KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek ölçüldü. Bu da metabolik sendromun DOS'taki RANKL seviyesini yükseltebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda periodontitis hastalarının DOS, serum ve tükürüklerindeki RANKL seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Behfarnia ve ark.²⁵⁰ tarafından yapılan çalışmada ise, periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı olan hastaların DOS, serum ve tükürük örneklerindeki RANKL seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca metabolik sendromlu hastaların serumlarındaki RANKL düzeyleri incelendiğinde, RANKL'ın kontrol gruplarına göre yükseldiğini ortaya koyan çalışmalar da vardır.^{251, 252}

Çalışmadaki bulgularımıza göre, KG ve MG'deki hastaların DOS'larında ölçülen OPG değerleri, PG ve MPG'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,001$). En yüksek OPG değeri KG'de izlenirken bunu sırasıyla MG, PG ve MPG takip etti. Erol ve ark.²⁵³ obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada OPG seviyelerinin obezitede azaldığını ortaya koymuşlardır. Cherian ve ark.²⁵⁴ ise tip 2 diyabet ve obeziteli hastalarla yürüttükleri bir çalışmada serumdaki OPG değerlerinin bu hastalıklarla yükseldiğini bulmuştur. Nabipour ve ark.²⁵⁵ serum OPG seviyesinin tip 2

diyabet ile arttığını, ancak metabolik sendromlu hastaların serumundaki OPG seviyelerinde metabolik sendromu olmayan hastalara göre anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur. DOS, serum ve tükürükteki OPG seviyeleri arasında fark bulamayan çalışmalar da vardır.^{250, 256}

RANKL/OPG oranındaki değişikliklerin kemik rezorpsiyon derecesini belirlemek için kullanılabilecek bir parametre olduğu düşünülmektedir.²⁵⁷ Birçok çalışmada periodontitis hastalarının DOS, serum ve tükürüklerindeki RANKL/OPG oranı kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.^{247, 248, 250, 258} Aynı şekilde metabolik sendrom bileşenlerinden olan diyabet ve obeziteye sahip bireylerde RANKL/OPG oranlarının yükseldiği bildirilmiştir.^{259, 260} Çalışmalar bu yükselen oranı RANKL'ın artıp OPG'nin azalmasına bağlarken, Perez de Ciriza ve ark.²⁶¹ OPG'nin metabolik sendromda yükseldiğini bildirmiştir.

Çalışmadaki bulgularımıza göre DOS ve serumda ölçülen RANKL/OPG oranı MPG ve PG'de KG ve MG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). MPG'deki değer istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PG'den yüksek ölçüldü. MG'deki RANKL/OPG oranı da KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçları, RANKL/OPG oranının kemik rezorpsiyon seviyesini yansıtabileceğini bildiren çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Periodontitis inflamatuvar bir yanıt olduğundan, inflamatuvar süreç IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında artışa yol açar. Ardından nötrofiller, MMP ve inflamatuvar mediatörler gibi çeşitli enzimler salgılar. MMP'ler, periodontitiste yer alan ve periodontal durumla ilişkili anahtar proteazlardır. Tip I kollajen, büyük miktarlarda periodontal hücre dışı matristen sorumludur. Bu nedenle, periodontitiste MMP-8, MMP-13, MMP-2 ve MMP-9 gibi kollajenazlara ve jelatinazlara özel ilgi gösterilmiştir. Bunlar arasında MMP-8 periodontitiste ana kollajenazdır. Ayrıca DOS'taki kollajenolitik aktivitenin %90 ila %95'i MMP-8 kaynaklıdır.²⁶² Bu nedenle, MMP-8'in oral sıvılarda periodontitis için en umut verici biyobelirteçlerden biri olduğu düşünülmektedir.²⁶³ Birçok çalışmada, MMP-8 düzeylerindeki artışlar ile periodontal hastalığın gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{99, 103, 264, 265}

Çalışmadaki bulgularımıza göre KG'den alınan serum örneklerindeki MMP-8 seviyeleri diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,001$). Diğer üç grubun serumlarındaki MMP-8 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. En yüksek MMP-8 değeri MPG'de izlenirken bunu sırasıyla PG ve MG takip etti.

Yapılan çalışmalarda bulgularımıza benzer olarak metabolik sendromlu hastaların DOS ve serumlarındaki pro-MMP-8 ve MMP-8 konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir.^{266, 267} Yine aynı şekilde Han ve ark.²⁶⁸ DOS'taki MMP-8 seviyesinin periodontitis ve metabolik sendrom birlikteliği ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. Morais ve ark.¹⁰⁵ yaptıkları incelemede sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında MMP-8 seviyelerinin hastalık şiddetine bağlı olarak yükseldiği sonucuna varmıştır. Yapılan başka bir çalışmaya göre tükürükteki MMP-8 ve MMP-9 seviyeleri periodontal durumla ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek tükürük MMP-8 seviyeleri gösterirken,^{269, 270} fark bulunamayan veya çelişkili sonuçlar gösteren çalışmalar da vardır.^{271, 272}

Herhangi bir uyarı olmadan periodontitis hastalarının nötrofillerinin, sağlıklı kontrollerin nötrofillerinden daha fazla hücre dışı ROT saldığı gösterilmiştir.²⁷³ Biyolojik bir sistemde sunulan tek bir oksidanın değerlendirmesi, farklı oksidanlar arasındaki sinerjist etkiler ve fonksiyonel kompanzasyonlar nedeniyle uygulanabilir bir yaklaşım değildir. Bu nedenle TOS, biyolojik bir sistemdeki tüm oksidanların genel etkisini aynı anda değerlendirmenin daha kapsamlı bir yolunu temsil eder.¹⁰⁹

Çalışmadaki bulgulara göre KG'deki hastaların serumlarında ölçülen TOS değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,012$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. En yüksek TOS değeri MPG'de ölçülürken bunu sırasıyla MG ve PG izledi.

Yapılan çalışmalarda periodontitis hastalarının DOS ve serumlarındaki TOS değerleri kontrol grubuna göre yüksek ölçülmüştür.^{248, 274} Metabolik sendrom oksidatif stres ile karakterize edilir.²⁷⁵ Metabolik sendromlu hastalardaki oksidatif stres seviyesinin incelendiği birçok çalışmada, metabolik sendrom grubundaki TOS değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.²⁷⁶⁻²⁷⁸ Torumtay ve ark.²⁷⁹ ise metabolik

sendromlu ve sistemik olarak sağlıklı olan periodontitis hastalarının serumlarındaki TOS değerlerinde gruplar arası anlamlı bir fark bulamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki grupların serumlarındaki TAS değerleri KG ve PG’de MPG ve MG’ye göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,010$). KG’deki TAS değeri PG’ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en yüksek değer olarak ölçüldü. MG’nin serumundaki TAS değeri de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPG’den daha düşük bulundu.

Yapılan bir çalışmada, kronik periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre, önemli derecede daha düşük TAS seviyesi gözlenmiştir. Bu da, periodontitisin ilerlemesinin oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi bozduğunu ve böylece antioksidanların oksidatif stresi düzenleme kapasitesini azalttığının düşünülmesini sağlamıştır.¹⁰⁹ Chapple ve ark.²⁸⁰ yaptığı bir çalışmada ise periodontitis ve sağlıklı bireylerin TAS seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oksidatif patlamanın ilk aşamasında antioksidanlarda adaptif bir artış olmasına rağmen, ROT üretimi kronikleştikçe antioksidan savunma zamanla azalabilir. Bu da, periodontitisli bireylerde TAS düzeylerini değerlendiren çalışmalarda bildirilen farklı sonuçları açıklayabilir.¹⁰⁹

ROT üretimine benzer şekilde, çok sayıda çalışma, periodontitisteki antioksidanların aktivitesindeki değişikliklerin sistemik koşullardan etkilendiğini göstermektedir. Thomas ve ark.²⁸¹ tip 2 diyabetli ve sistemik sağlıklı bireylerdeki antioksidan seviyelerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, serumdaki TAS düzeyinin sistemik ve periodontal olarak sağlıklı olan kontrol grubunda en yüksek seviyede olduğunu bildirmiştir. Bunun aksine Duarte ve ark.²⁸² ise diş eti dokularında yapmış oldukları çalışmada periodontitis varlığında TAS değerlerinin glisemik durumdan bağımsız olarak yükseldiğini, zayıf glisemik kontrollü periodontitis grubunda ise en yüksek seviyeye ulaştığını bulmuşlardır. Metabolik sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda ise TAS değerleri metabolik sendromlu hastalarda daha düşük bulunmuştur.²⁸³⁻²⁸⁵

Çalışmada TOS/TAS x100 olarak hesaplanan OSİ değeri, KG’de diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). MPG ve PG’deki hastaların serumlarında ölçülen OSİ değeri eşitken, MG’nin OSİ değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük ölçüldü.

Çalışmadaki bulgulara benzer şekilde Baltacıoğlu ve ark.¹²¹ periodontitis hastalarının serum ve tükürüklerindeki OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olduğunu bildirmiştir. Sari ve ark.²⁸⁶'nın metabolik sendromlu ve periodontitisli hastalarla yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, kontrol grubundaki hastaların DOS'larında izlenen OSİ değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bunların aksine Torumtay ve ark.²⁷⁹ metabolik sendromlu ve periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum OSI değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir fark bulamamıştır.

DOS ve serumdaki IL-20'nin klinik parametreler ile olan ilişkisi incelendiğinde, Pİ (r:0,485, r:0,599), Gİ (r:0,581, r:0,634), Kİ (r:0,513, r:0,654), SCD (r:0,508, r:0,725), KAS (r:0,593, r:0,728) ve DOS hacmi (r:0,344, r:0,555) arasında pozitif ilişki gözlemlendi ($p<0,01$). Ayrıca çalışmamızda DOS ve serumdaki IL-20 seviyeleri ile HbA1c değerleri arasında pozitif ilişki bulunurken (r:0,253, $p<0,05$, r:0,356, $p<0,01$), Kumar ve ark.²⁴⁴ bulgularımızın aksine IL-20'nin artan HbA1c seviyeleriyle negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Anti IL-20 tedavisinin HbA1c üzerine hiçbir etkisinin olmadığını bulan çalışmalar da vardır.^{245, 287}

DOS ve serumdaki RANKL değerinin klinik parametreler ile olan ilişkisine bakıldığında, RANKL ile Pİ (r:0,557, r:0,472), Gİ (r:0,544, r:0,454), Kİ (r:0,523, r:0,416), SCD (r:0,556, r:0,394), KAS (r:0,580, r:0,428) ve DOS hacmi (r:0,313, r:0,470) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,01$). Yapılan çalışmalarda da bulgularımızla benzer şekilde periodontal indeks değerleriyle RANKL arasında pozitif ilişki bulunmuştur.^{75, 257}

DOS ve serumda ölçülen IL-20 ile RANKL (r:0,444, r:0,310) seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0,01$). Yapılan çalışmalarda IL-20'nin osteoblastları inhibe edebileceği ve osteoklast farklılaşması için kritik olduğu bulunmuştur.^{7, 79, 288} Anti-IL-20 mAb 7E'nin M-CSF ve RANKL varlığında osteoklast farklılaşmasını tamamen durması da bunu desteklemektedir⁷. Kragstrup ve ark.²⁸⁹ ise IL-20'nin, osteoklastların sinovyal sıvı hücrelerinden farklılaşmasında yer almadığını göstermiştir. Bunun nedeni IL-20'nin M-CSF ve RANKL içermeyen sinovyal sıvı hücrelerinde tek başına çoğaltılmasının osteoklast farklılaşması için uygun olmaması olabilir.

DOS'taki OPG'nin klinik parametreler ile olan ilişkisi incelendiğinde OPG ile Gİ (r:-0,290, p<0,01), KAS (r:-0,378, p<0,01), Pİ (r:-0,262, p<0,05), SCD (r:-0,284, p<0,05) ve DOS hacmi (r:-0,260, p<0,05) arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Yapılan bazı çalışmalar bizimle benzer şekilde OPG ile periodontal indeks değerleri arasında negatif ilişki bulurken,^{257, 290} istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmayan çalışmalar da vardır.^{291, 292}

DOS ve serumdaki RANKL/OPG değerinin klinik parametreler ile olan ilişkisine bakıldığında, RANKL/OPG ile Pİ (r:0,609, r:0,334), Gİ (r:0,620, r:0,330), Kİ (r:0,576, r:0,341), SCD (r:0,633, r:0,418), KAS (r:0,707, r:0,496) ve DOS hacmi (r:0,452, r:0,296) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (p<0,01). Yapılan çalışmalarda RANKL/OPG oranı ile SCD ve KAS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.²⁵⁷ Yapılan çalışmada DOS-IL-20 ile DOS-RANKL/OPG oranı ve serum-IL-20 ile serum-RANKL/OPG oranı arasında pozitif ilişki gözlemlendi (r:0,548, r:0,566, p<0,01).

Son araştırmalar, IL-20'nin, OPG/RANKL/RANK düzenleyici eksenini aktive ederek osteoblastogenez ile osteoklastogenez arasında önemli bir düzenleyici görevi olduğunu ve RANKL/OPG oranını yukarı yönde düzenleyerek arttırdığını göstermiştir. Ayrıca çalışmada, düşük bir IL-20 konsantrasyonunun M-CSF ile indüklenen preosteoklast proliferasyonunu teşvik ettiğini ve apoptozu inhibe ettiğini, yüksek IL-20 konsantrasyonunun ise, preosteoklast proliferasyonunu zaman içinde inhibe ettiğini bulmuştur.²⁸⁸ Metabolik sendrom bileşenlerinden olan obezite, kronik inflamasyon ve RANK/RANKL/OPG yolunun reseptör aktivatörü yoluyla osteoklast aktivitesi ve proinflamatuvar sitokinlerin artan seviyesi ile karakterize edilmektedir.²⁹³

Yapılan bir çalışmada IL-20 ile RANKL/OPG arasında bir ilişki bulunamamış²⁹⁴ ancak başka bir çalışmada IL-20'nin, OPG ekspresyonunu doza bağlı olarak inhibe ettiği ve bulgularımıza benzer şekilde RANKL ve RANKL/OPG ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur.²⁸⁸

Serumdaki MMP-8 ile klinik parametreler değerlendirildiğinde, MMP-8 ile Pİ (r:0,365), Gİ (r:0,385), Kİ (r:0,424), SCD (r:0,456), KAS (r:0,471) ve DOS hacmi (r:0,310) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (p<0,01). Serumda ve DOS'ta ölçülen IL-20 ile MMP-8 arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (r:0,406, p<0,01).

Araştırmalar, bir nötrofil kollajenazı olan MMP-8'in kronik periodontitiste potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ve sondalamada kanama, sondalanan cep

derinliği ve ataçman kaybı ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermektedir.^{265, 295, 296}

Serumdaki TOS ile klinik parametreler arasındaki ilişki değeriendirildiğinde, TOS ile Pİ (r:0,535), Gİ (r:0,480), Kİ (r:0,489), SCD (r:0,555), KAS (r:0,524) ve DOS hacmi (r:0,428) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (p<0,01). Yapılan çalışmalarda TOS ile klinik parametreler arasında güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur.^{121, 274} Bunun aksine TOS ile klinik parametreler arasında ilişki bulunamayan bir çalışma da vardır.¹¹⁵

DOS ve serumda ölçülen IL-20 ile TOS seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (r:0,339, r:0,681, p<0,01). Yapılan bir çalışmada IL-20'nin artan oksidatif stres belirteçleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁹⁷

Serumdaki OSİ ile klinik parametreler arasındaki ilişki değeriendirildiğinde, OSİ ile Pİ (r:0,304), Kİ (r:0,378), SCD (r:0,418), KAS (r:0,368), DOS hacmi (r:0,333) (p<0,01) ve Gİ arasında pozitif korelasyon bulundu (r:0,286; p<0,05). Ayrıca, DOS'ta ölçülen IL-20 ile OSİ değeri arasında da pozitif korelasyon gözlemlendi (r:0,227, p<0,05). Yapılan çalışmalarda bulgularımıza benzer şekilde ölçülen OSİ değeri klinik parametreler ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur.^{121, 122}

Yaptığımız klinik çalışma sonucunda IL-20 hem periodontitis hem de metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. IL-20'nin hem RANKL/OPG oranını etkileyerek, hem de oksidatif stresi arttırarak, kemik yıkımını arttırıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız kapsamlı olmasına rağmen bazı sınırlamalara sahiptir. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve her ne kadar sağlıklı kontrol hastalarıyla kıyaslama yapılsa da periodontitis hastalarında tedaviden sonraki klinik ve biyokimyasal verilere çalışmamızda yer verilmemiştir. Ayrıca metabolik sendromlu bireylerde metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı ve çeşitliliği göz önünde bulundurulmamıştır. Bu bağlamda çalışmamız pilot bir çalışmadır ve klinik çalışmalara öncülük edebilecek yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu klinik çalışma;

1. Klinik periodontal parametreler değerlendirildiğinde, tüm klinik parametrelerin MPG ve PG gruplarında yükseldiğini ve periotronda ölçülen DOS hacminin de periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiğini,
2. Periodontitis durumunda DOS ve serumda IL-20 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini, en yüksek değerin MPG grubunda olduğunu, IL-20'nin tüm klinik parametrelerle ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiğini,
3. DOS ve serumdaki RANKL ve RANKL/OPG seviyelerinin periodontitis durumunda yükseldiğini, IL-20 ve klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiğini,
4. Serumdaki MMP-8 seviyelerinin periodontitiste yükselmesine ek olarak bu biyobelirteçin, periodontitis durumundan bağımsız olarak metabolik sendromda da yükseldiğini, en yüksek MMP-8 değerinin MPG grubunda izlendiğini, IL-20 değerleri ve tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiğini,
5. Serum TOS değerlerinin periodontitis ve metabolik sendrom varlığında yükseldiğini, en yüksek TOS değerinin MPG grubunda izlendiğini, IL-20 değerleri ve tüm klinik parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiğini,
6. TAS değerlerinin KG ve PG gruplarında daha yüksek olduğunu ve MPG grubunda en düşük seviyede olduğunu,
7. OSİ değerlerinin hem periodontitis hem de metabolik sendrom varlığında yükseldiğini ve IL-20 değerleri ile pozitif ilişkiye sahip olduğunu,
8. Metabolik sendrom varlığının da klinik ve biyokimyasal parametrelerin seviyelerini yükselterek periodontitisin klinik tablosunu kötüleştirebileceğini ve metabolik sendromda gözlenen inflamatuvar sürecin bu biyobelirteçlerin seviyelerini arttırabileceğini göstermiştir.

Literatür incelemesi sonunda, metabolik sendromlu ve sistemik sağlıklı olan periodontitisli/periodontal olarak sağlıklı olan bireylerde DOS ve serumda IL-20, RANKL/OPG, MMP-8 ve TOS/TAS seviyelerinin klinik parametrelerle ilişkisinin değerlendirildiği ve IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım ve inflamatuvar stres üzerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Tedavi öncesi/sonrası parametrelerin değerlendirildiği ve daha fazla örnek sayısıyla yapılacak araştırmaların, periodontitis ve metabolik sendrom patogeneğinde bu sitokinlerin ve periodontal tedavinin etkisinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılabilmesine katkı sağlayabilir. Bu sitokinlerin ve özellikle IL-20'nin etkinliğinin tam olarak belirlenmesi, antisitokin tedavilerle IL-20 aktivasyonunun engellenmesi veya azaltılması yoluyla, geleneksel tedavi yöntemlerimize ek olarak hem periodontitis hem de metabolik sendrom tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, tek bir sitokini hedeflemek, periodontitis ve metabolik sendrom gibi karmaşık inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için yeterli olmayabilir. Çalışmamızın gelecekte yapılacak çalışmalara yol göstereceğine inanmaktayız.



KAYNAKÇA

1. Pirih FQ, Monajemzadeh S, Singh N, Sinacola RS, Shin JM, Chen T, Fenno JC, Kamarajan P, Rickard AH, Travan S, Paster BJ, Kapila Y. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontol 2000*. 2021, 87:50-75.
2. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NGJTevmd. Metabolik sendrom klavuzu. 2009:1-16.
3. Balkan FJAMJ. Metabolik sendrom. 2013, 13:85-90.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005, 365:1415-1428.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009, 120:1640-1645.
6. Lamster IB, Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. *Int Dent J*. 2017, 67:67-77.
7. Wang HH, Hsu YH, Chang MS. IL-20 bone diseases involvement and therapeutic target potential. *J Biomed Sci*. 2018, 25:38.
8. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008, 79:1569-1576.
9. Dinç G, Fentoğlu Ö, Doğru A, İlhan İ, Kırzioğlu FY, Orhan H. The evaluation of salivary oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2018, 89:1112-1120.
10. Hatipoğlu H. Dişeti oluğu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2010, 31:69-81.
11. Enecik ME, Mavi B, Yücel Ç, Keskin G, Yıldız M. The importance of serum interleukin-20 levels in patients with Behçet's disease. *Adv Clin Exp Med*. 2018, 27:1391-1395.
12. Eriksson K, Lundmark A, Delgado LF, Hu YOO, Fei G, Lee L, Fei C, Catrina AI, Jansson L, Andersson AF, Yucel-Lindberg T. Salivary Microbiota and Host-Inflammatory Responses in Periodontitis Affected Individuals With and Without Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022, 12:841139.
13. Hsu YH, Wu CH, Chiu CJ, Chen WT, Chang YC, Wabitsch M, Chang MS. IL-20 is involved in obesity by modulation of adipogenesis and macrophage dysregulation. *Immunology*. 2021, 164:817-833.
14. Maiorino MI, Schisano B, Di Palo C, Vietri MT, Cioffi M, Giugliano G, Giugliano D, Esposito K. Interleukin-20 circulating levels in obese women: effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010, 20:180-185.
15. Hsu YH, Li HH, Sung JM, Chen WY, Hou YC, Weng YH, Lai WT, Wu CH, Chang MS. Interleukin-20 targets podocytes and is upregulated in experimental murine diabetic nephropathy. *Exp Mol Med*. 2017, 49:e310.
16. Aşan E, Külekçi G, Görduysus Ö, Kocadereli İ, Emingil G, Haytaç MC, Özbek M, Taşer Hİ, Güncü GN, Akman AC, Oral K, Çağlayan F, Berberoğlu A, Kırzioğlu FY, Korkusuz P, Sezgin HS, Özçelik O, Hatipoğlu H, Akcan CA, Kılınç G.

Periodonsiyumun Gelişimi ve Histolojisi., Periodontoloji, 1. Baskıth ed. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010: 26-33 p.

17. Johnson TM. Smoking and periodontal disease. *US Army Med Dep J.* 2017;67-70.
18. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2001, 25:8-20.
19. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018, 89 Suppl 1:S173-s182.
20. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of periodontology.* 1999, 4:32-37.
21. Borrell LN, Beck JD, Heiss G. Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Public Health.* 2006, 96:332-339.
22. Tadjoeidin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso YJJoiD, Research M. The correlation between age and periodontal diseases. 2017, 10:327.
23. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018, 89 Suppl 1:S159-s172.
24. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *International dental journal.* 2021, 71:462-476.
25. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000.* 2013, 62:203-217.
26. Zaura E, ten Cate JM. Towards understanding oral health. *Caries Res.* 2015, 49 Suppl 1:55-61.
27. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018, 89 Suppl 1:S9-s16.
28. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *J Periodontol (1930).* 1965, 36:177-187.
29. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009, 54 Suppl 1:S11-26.
30. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018, 45 Suppl 20:S44-s67.
31. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol.* 2015, 42 Suppl 16:S1-4.
32. Blieden TM. Tooth-related issues. *Ann Periodontol.* 1999, 4:91-97.
33. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018, 89 Suppl 1:S17-s27.
34. Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, He Y, Liu J, Charbonneau D, Li R, Xu J. Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study. *Sci Rep.* 2016, 6:24705.

35. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. 2018, 89 Suppl 1:S28-s45.
36. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017, 75:7-23.
37. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2007, 78:1387-1399.
38. Brunsvold MA. Pathologic tooth migration. *J Periodontol*. 2005, 76:859-866.
39. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000*. 1997, 14:216-248.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984, 11:21-32.
41. Haffajee AD, Socransky SS. Attachment level changes in destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1986, 13:461-475.
42. Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982, 9:472-481.
43. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. 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 Periodontol*. 2018, 89 Suppl 1:S237-s248.
44. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018, 45 Suppl 20:S171-s189.
45. Chigasaki O, Takeuchi Y, Aoki A, Sasaki Y, Mizutani K, Aoyama N, Ikeda Y, Gokyu M, Umeda M, Ishikawa I, Izumi Y. A cross-sectional study on the periodontal status and prevalence of red complex periodontal pathogens in a Japanese population. *J Oral Sci*. 2018, 60:293-303.
46. Shivanaikar SS, Faizuddin M, Bhat K. Effect of smoking on neutrophil apoptosis in chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Indian J Dent Res*. 2013, 24:147.
47. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994, 65:260-267.
48. Nociti FH, Jr., Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015, 67:187-210.
49. Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006, 77:1289-1303.
50. Lalla E, Lamster IB, Schmidt AM. Enhanced interaction of advanced glycation end products with their cellular receptor RAGE: implications for the pathogenesis of accelerated periodontal disease in diabetes. *Ann Periodontol*. 1998, 3:13-19.
51. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control

- in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2004, 75:1203-1208.
52. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991, 62:123-131.
 53. Lamster IB, Cheng B, Burkett S, Lalla E. Periodontal findings in individuals with newly identified pre-diabetes or diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2014, 41:1055-1060.
 54. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005, 49:491-516, v.
 55. Saliem SS, Bede SY, Cooper PR, Abdulkareem AA, Milward MR, Abdullah BH. Pathogenesis of periodontitis - A potential role for epithelial-mesenchymal transition. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022, 58:268-278.
 56. Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of candidate periodontal pathogens and beneficial species by quantitative 16S clonal analysis. *J Clin Microbiol*. 2005, 43:3944-3955.
 57. Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A, Pelaez M, Duque A, Botero JE, Slots J. Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontol 2000*. 2015, 67:58-86.
 58. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*. 1999, 70:457-470.
 59. Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994, 5:66-77.
 60. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996, 1:821-878.
 61. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res*. 1993, 28:500-510.
 62. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014, 64:57-80.
 63. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976, 34:235-249.
 64. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol*. 2012, 15:56-83.
 65. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontol 2000*. 2010, 52:68-83.
 66. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020, 120:45-84.
 67. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol*. 1993, 64:474-484.
 68. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol*. 2005, 76:2033-2041.
 69. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015, 2015:615486.
 70. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*. 2007, 5:98-104.
 71. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012, 39:239-248.
 72. Hajishengallis G. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2020, 82:78-92.

73. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997, 14:158-172.
74. McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *J Periodontol*. 2002, 73:1377-1391.
75. Liu D, Xu JK, Figliomeni L, Huang L, Pavlos NJ, Rogers M, Tan A, Price P, Zheng MH. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med*. 2003, 11:17-21.
76. Jin Q, Cirelli JA, Park CH, Sugai JV, Taba M, Jr., Kostenuik PJ, Giannobile WV. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2007, 78:1300-1308.
77. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, Lu H, Kunze M, Suda T, Koshy G, Kobayashi H, Oda S, Nitta H, Ishikawa I. Roles of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 2007, 43:65-84.
78. Hsu YH, Chiu YS, Chen WY, Huang KY, Jou IM, Wu PT, Wu CH, Chang MS. Anti-IL-20 monoclonal antibody promotes bone fracture healing through regulating IL-20-mediated osteoblastogenesis. *Sci Rep*. 2016, 6:24339.
79. Hsu YH, Chen WY, Chan CH, Wu CH, Sun ZJ, Chang MS. Anti-IL-20 monoclonal antibody inhibits the differentiation of osteoclasts and protects against osteoporotic bone loss. *J Exp Med*. 2011, 208:1849-1861.
80. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006, 12:17-25.
81. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008, 473:139-146.
82. Liu Y, Ai Y, Sun X, Meng B, Chen X, Wu D, Gan L, Yang B, Fu C, Wu Y, Cao Y. Interleukin-20 Acts as a Promotor of Osteoclastogenesis and Orthodontic Tooth Movement. *Stem Cells Int*. 2021, 2021:5539962.
83. Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*. 2021, 39:82-90.
84. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019, 19:626-642.
85. Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from? *Biomed Res Int*. 2014, 2014:731039.
86. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihiro S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Taubman MA. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*. 2006, 169:987-998.
87. Fujihara R, Usui M, Yamamoto G, Nishii K, Tsukamoto Y, Okamatsu Y, Sato T, Asou Y, Nakashima K, Yamamoto M. Tumor necrosis factor- α enhances RANKL expression in gingival epithelial cells via protein kinase A signaling. *J Periodontal Res*. 2014, 49:508-517.
88. Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat Commun*. 2018, 9:701.
89. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawa S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: The Conceptual

Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev.* 2017, 97:1295-1349.

90. García-Parra MI, Jiménez-Coello M, Carrillo-Ávila BA, Hernández-Cortázar I, Chávez-Cortez G, Martínez-Aguilar VM. Quantification of Osteoprotegerin Plasma Levels in Patients with Periodontitis. *P R Health Sci J.* 2022, 41:5-8.

91. Koide M, Kobayashi Y, Ninomiya T, Nakamura M, Yasuda H, Arai Y, Okahashi N, Yoshinari N, Takahashi N, Udagawa N. Osteoprotegerin-deficient male mice as a model for severe alveolar bone loss: comparison with RANKL-overexpressing transgenic male mice. *Endocrinology.* 2013, 154:773-782.

92. Cawley KM, Bustamante-Gomez NC, Guha AG, MacLeod RS, Xiong J, Gubrij I, Liu Y, Mulkey R, Palmieri M, Thostenson JD, Goellner JJ, O'Brien CA. Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. *Cell Rep.* 2020, 32:108052.

93. Yasuhara R, Miyamoto Y, Takami M, Imamura T, Potempa J, Yoshimura K, Kamijo R. Lysine-specific gingipain promotes lipopolysaccharide- and active-vitamin D3-induced osteoclast differentiation by degrading osteoprotegerin. *Biochem J.* 2009, 419:159-166.

94. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004, 15:457-475.

95. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002, 61 Suppl 2:ii32-39.

96. Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM, Golub LM, Brown DL, Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006, 38:306-321.

97. Ala-aho R, Kähäri VM. Collagenases in cancer. *Biochimie.* 2005, 87:273-286.

98. Hastay KA, Hibbs MS, Kang AH, Mainardi CL. Secreted forms of human neutrophil collagenase. *J Biol Chem.* 1986, 261:5645-5650.

99. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Goyal L, Garg S. The influence of type 2 diabetes mellitus on salivary matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal parameters: A study in an Indian population. *Eur J Dent.* 2015, 9:319-323.

100. Skurska A, Pietruska MD, Paniczko-Drężek A, Dolińska E, Zelazowska-Rutkowska B, Zak J, Pietruski J, Milewski R, Wysocka J. Evaluation of the influence of ozonotherapy on the clinical parameters and MMP levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Adv Med Sci.* 2010, 55:297-307.

101. Ingman T, Sorsa T, Michaelis J, Konttinen YT. Immunohistochemical study of neutrophil- and fibroblast-type collagenases and stromelysin-1 in adult periodontitis. *Scand J Dent Res.* 1994, 102:342-349.

102. Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res.* 1997, 46:310-319.

103. Yakob M, Kari K, Tervahartiala T, Sorsa T, Söder P, Meurman JH, Söder B. Associations of periodontal microorganisms with salivary proteins and MMP-8 in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2012, 39:256-263.

104. Alassiri S, Parnanen P, Rathnayake N, Johannsen G, Heikkinen AM, Lazzara R, van der Schoor P, van der Schoor JG, Tervahartiala T, Gieselmann D, Sorsa T. The Ability of Quantitative, Specific, and Sensitive Point-of-Care/Chair-Side Oral Fluid

Immunotests for aMMP-8 to Detect Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Dis Markers*. 2018, 2018:1306396.

105. de Moraes EF, Dantas AN, Pinheiro JC, Leite RB, Galvao Barboza CA, de Vasconcelos Gurgel BC, de Almeida Freitas R. Matrix metalloproteinase-8 analysis in patients with periodontal disease with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2018, 87:43-51.

106. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2009, 51:25-37.

107. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014, 20:1126-1167.

108. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*. 2017, 8:910.

109. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, Zhou Y, Zhou Q, Ma J, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019, 46:608-622.

110. Miyasaki KT. The neutrophil: mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*. 1991, 62:761-774.

111. Gözl L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, Götz W, Frede S. LPS from *P. gingivalis* and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis. *Mediators Inflamm*. 2014, 2014:986264.

112. Giannopoulou C, Krause KH, Müller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol*. 2008, 30:273-278.

113. Karabulut H, Gülay MŞJVJoMAEU. Antioksidanlar. 2016, 1:65-76.

114. Chapple IL, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SR, Whitehead TP. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*. 1997, 34 (Pt 4):412-421.

115. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, Rausch-Fan X. Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015, 5:97.

116. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. *Front Physiol*. 2017, 8:189.

117. Baser U, Gamsiz-Isik H, Cifcibasi E, Ademoglu E, Yalcin F. Plasma and salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive and chronic periodontitis patients. *Saudi Med J*. 2015, 36:856-861.

118. Pendyala G, Thomas B, Joshi S. Periodontitis, diabetes mellitus, and the lopsided redox balance: A unifying axis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013, 17:338-344.

119. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005, 38:1103-1111.

120. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hidradenoma. *Swiss Med Wkly*. 2003, 133:563-566.

121. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalın FA. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol*. 2014, 85:1432-1441.

122. Esen C, Alkan BA, Kırnab M, Akgül O, Işıkoğlu S, Erel O. The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index. *J Periodontol*. 2012, 83:773-779.
123. Sezer U, Erciyas K, Ustün K, Pehlivan Y, Şenyurt SZ, Aksoy N, Tarakçıoğlu M, Taysı S, Onat AM. Effect of chronic periodontitis on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2013, 84:785-792.
124. Dursun E, Akalin FA, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz BO. Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95:e3136.
125. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 2020, 83:125-153.
126. Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014, 11:1-10.
127. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004, 109:433-438.
128. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001, 285:2486-2497.
129. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Fernando C. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005, 4:198-203.
130. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009:1-7.
131. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009, 2:231-237.
132. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*. 2002, 25:1790-1794.
133. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005, 26:19-39.
134. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. 2009, 88:503-518.
135. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015, 313:1973-1974.
136. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018, 12:195-201.
137. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2011, 7:738-748.
138. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018, 78:59-97.

139. Meenawat A, Pun K, Srivastava V, Meenawat AS, Dolas RS, Govila V. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications. *J Indian Soc Periodontol*. 2013, 17:597-600.
140. Organization WH. *Global report on diabetes*, ed., World Health Organization, 2016.
141. Zhang N, Yang X, Zhu X, Zhao B, Huang T, Ji Q. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010. *J Int Med Res*. 2017, 45:594-609.
142. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019, 157:107843.
143. Winning L, Patterson CC, Neville CE, Kee F, Linden GJ. Periodontitis and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2017, 44:266-274.
144. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:150-166.
145. Ahlqvist E, van Zuydam NR, Groop LC, McCarthy MI. The genetics of diabetic complications. *Nat Rev Nephrol*. 2015, 11:277-287.
146. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Hyperglycemia: a bad signature on the vascular system. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015, 5:403-406.
147. Del Turco S, Basta G. An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis. *Biofactors*. 2012, 38:266-274.
148. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:138-149.
149. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2013, 84:S113-134.
150. Alagl AS. Periodontal abscess as a possible oral clinical sign in the diagnosis of undiagnosed diabetes mellitus of elderly in a dental clinic set up - a 7-year cross-sectional study. *J Investig Clin Dent*. 2017, 8.
151. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009, 117:241-250.
152. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *Embo j*. 2017, 36:1999-2017.
153. Becker M, Levings MK, Daniel C. Adipose-tissue regulatory T cells: Critical players in adipose-immune crosstalk. *Eur J Immunol*. 2017, 47:1867-1874.
154. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017, 72:120-143.
155. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol*. 2017, 46:1-7.

156. Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, Castellucci B, Barrea L, Savastano S, Colao A. The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. *Obes Rev.* 2021, 22:e13216.
157. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev.* 2011, 12:e381-404.
158. Papageorgiou SN, Reichert C, Jäger A, Deschner J. Effect of overweight/obesity on response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015, 42:247-261.
159. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020, 16:12-18.
160. Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin Cornerstone.* 2005, 7:61-72.
161. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.* 2018, 14:427-433.
162. Srivastava MC, Srivastava R, Verma PK, Gautam A. Metabolic syndrome and periodontal disease: An overview for physicians. *J Family Med Prim Care.* 2019, 8:3492-3495.
163. Bandiwadekar AS, Shanbhag N, Madhuniranjanswamy MS, Khanagar SB, Naik S, Siddeeqh S. Association of Periodontitis With Metabolic Syndrome: A Case-Control Study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020, 10:458-465.
164. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiau H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res.* 2010, 22:238-242.
165. Campos JR, Costa FO, Cota LOM. Association between periodontitis and metabolic syndrome: A case-control study. *J Periodontol.* 2020, 91:784-791.
166. Daudt LD, Musskopf ML, Mendez M, Remonti LLR, Leitão CB, Gross JL, Weidlich P, Oppermann RV. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res.* 2018, 32:e35.
167. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, Huang Y. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res.* 2015, 94:362-370.
168. Amar S, Zhou Q, Shaik-Dasthagirisahab Y, Leeman S. Diet-induced obesity in mice causes changes in immune responses and bone loss manifested by bacterial challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007, 104:20466-20471.
169. Andrianakaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J.* 2010, 55:252-259.
170. Furuta M, Shimazaki Y, Takeshita T, Shibata Y, Akifusa S, Eshima N, Kiyohara Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Nagata M, Yamashita Y. Gender differences in the association between metabolic syndrome and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Clin Periodontol.* 2013, 40:743-752.
171. Kushiyaama M, Shimazaki Y, Yamashita Y. Relationship between metabolic syndrome and periodontal disease in Japanese adults. *J Periodontol.* 2009, 80:1610-1615.

172. Minagawa K, Iwasaki M, Ogawa H, Yoshihara A, Miyazaki H. Relationship between metabolic syndrome and periodontitis in 80-year-old Japanese subjects. *J Periodontal Res*. 2015, 50:173-179.
173. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004, 83:156-160.
174. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Matsumoto S, Yamashita Y. The extent of alveolar bone loss is associated with impaired glucose tolerance in Japanese men. *J Periodontol*. 2006, 77:392-397.
175. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010, 81:512-519.
176. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018, 138:271-281.
177. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014, 37 Suppl 1:S81-90.
178. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018, 2018:3086167.
179. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993, 16:329-334.
180. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001, 6:99-112.
181. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol*. 1989, 16:215-223.
182. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfard A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, Nasohi M, Khalilian A. Relationship between Type 2 Diabetic Retinopathy and Periodontal Disease in Iranian Adults. *N Am J Med Sci*. 2014, 6:139-144.
183. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001, 286:327-334.
184. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Jr., Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2010, 33:1037-1043.
185. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2004, 83:485-490.
186. Islam SK, Seo M, Lee YS, Moon SS. Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. *Endocr J*. 2015, 62:981-989.
187. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlol R, Basyal B, Barssoum K, Amarín R, Bhatt DL, Lavie CJ. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020, 22:28.
188. Stewart R, West M. Increasing Evidence for an Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016, 133:549-551.

189. Verma S, Leiter LA, Bhatt DL. CANTOS Ushers in a New Calculus of Inflammasome Targeting for Vascular Protection-and Maybe More. *Cell Metab.* 2017, 26:703-705.
190. Angelovich TA, Hearps AC, Maisa A, Kelesidis T, Jaworowski A. Quantification of Monocyte Transmigration and Foam Cell Formation from Individuals with Chronic Inflammatory Conditions. *J Vis Exp.* 2017.
191. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020, 47:268-288.
192. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016, 70:53-64.
193. Perinetti G, Primožič J, Castaldo A, Di Lenarda R, Contardo L. Is gingival crevicular fluid volume sensitive to orthodontic tooth movement? A systematic review of split-mouth longitudinal studies. *Orthod Craniofac Res.* 2013, 16:1-19.
194. Fatima T, Khurshid Z, Rehman A, Imran E, Srivastava KC, Shrivastava D. Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules.* 2021, 26.
195. Alfano MC. The origin of gingival fluid. *J Theor Biol.* 1974, 47:127-136.
196. Oswal S, Dwarakanath CD. Relevance of gingival crevice fluid components in assessment of periodontal disease - A critical analysis. *J Indian Soc Periodontol.* 2010, 14:282-286.
197. Günday S, Topcu AO, Ercan E, Yamalik N. Analysis of daytime variations in gingival crevicular fluid: a circadian periodicity? *J Periodontol.* 2014, 85:e47-56.
198. Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Alonso-Sampedro M, González-Peteiro MM, Mira A, Balsa-Castro C, Tomás I. Cytokine Thresholds in Gingival Crevicular Fluid with Potential Diagnosis of Chronic Periodontitis Differentiating by Smoking Status. *Sci Rep.* 2018, 8:18003.
199. Subrahmanyam MV, Sangeetha M. Gingival crevicular fluid a marker of the periodontal disease activity. *Indian J Clin Biochem.* 2003, 18:5-7.
200. Konopka L, Pietrzak A, Brzezińska-Błaszczyk E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012, 47:681-688.
201. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers.* 2016, 2016:1804727.
202. Offenbacher S, Barros SP, Singer RE, Moss K, Williams RC, Beck JD. Periodontal disease at the biofilm-gingival interface. *J Periodontol.* 2007, 78:1911-1925.
203. Khurshid Z, Mali M, Naseem M, Najeeb S, Zafar MS. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent J (Basel).* 2017, 5.
204. Armitage GC, Svanberg GK, Löe H. Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. *J Clin Periodontol.* 1977, 4:173-190.

205. Heft MW, Perelmuter SH, Cooper BY, Magnusson I, Clark WB. Relationship between gingival inflammation and painfulness of periodontal probing. *J Clin Periodontol*. 1991, 18:213-215.
206. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990, 17:714-721.
207. Ito H, Numabe Y, Hashimoto S, Sekino S, Murakashi E, Ishiguro H, Sasaki D, Yaegashi T, Takai H, Mezawa M, Ogata Y, Watanabe H, Hagiwara S, Izumi Y, Hiroshima Y, Kido JI, Nagata T, Kunitatsu K. Correlation Between Gingival Crevicular Fluid Hemoglobin Content and Periodontal Clinical Parameters. *J Periodontol*. 2016, 87:1314-1319.
208. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003, 31:32-42.
209. Skapski H, Lehner T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J Periodontol Res*. 1976, 11:19-24.
210. Sueda T, Bang J, Cimasoni G. Collection of gingival fluid for quantitative analysis. *J Dent Res*. 1969, 48:159.
211. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand*. 1964, 22:121-135.
212. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence, Relevance and Severity. *Acta Odontol Scand*. 1963, 21:533-551.
213. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975, 25:229-235.
214. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021, 44:S15-s33.
215. Khumaedi AI, Purnamasari D, Wijaya IP, Soeroso Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2019, 13:1675-1678.
216. Sayeed G, Varghese SS. Association Between Periodontitis and Metabolic Syndrome in Females: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2021, 11:609-625.
217. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012, 83:267-278.
218. Iwasaki M, Sato M, Minagawa K, Manz MC, Yoshihara A, Miyazaki H. Longitudinal relationship between metabolic syndrome and periodontal disease among Japanese adults aged ≥ 70 years: the Niigata Study. *J Periodontol*. 2015, 86:491-498.
219. Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998, 9:248-266.
220. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem*. 2014, 60:44-52.
221. Ragghianti MS, Greggi SLA, Lauris JRP, Sant'Ana ACP, Passanezi EJJoAOS. Influence of age, sex, plaque and smoking on periodontal conditions in a population from Bauru, Brazil. 2004, 12:273-279.
222. Han K, Park JB. Clinical implications of age and sex in the prevalence of periodontitis in Korean adults with diabetes. *Exp Ther Med*. 2018, 15:3865-3873.
223. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93:3989-3994.

224. Fukui N, Shimazaki Y, Shinagawa T, Yamashita Y. Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. *J Periodontol*. 2012, 83:1363-1371.
225. Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, Hammad M, El-Salem K, Bawadi H, Al-akour N. Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2008, 79:2048-2053.
226. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009, 80:541-549.
227. LaMonte MJ, Williams AM, Genco RJ, Andrews CA, Hovey KM, Millen AE, Browne RW, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Association between metabolic syndrome and periodontal disease measures in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio study. *J Periodontol*. 2014, 85:1489-1501.
228. Musskopf ML, Daudt LD, Weidlich P, Gerchman F, Gross JL, Oppermann RV. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clin Oral Investig*. 2017, 21:675-683.
229. Borden SM, Golub LM, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontol Res*. 1977, 12:160-165.
230. Coşkuner ŞJSDJ. Agresif periodontitis hastalarında periodontal doku yıkımının dişeti oluğu sıvısı hacmi üzerine etkisi. 2016, 3:98-106.
231. Zhang Q, Chen B, Zhu D, Yan F. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of subjects with different periodontal conditions: A cross-sectional study. *Arch Oral Biol*. 2016, 72:92-98.
232. Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2007, 78:1783-1787.
233. Rossi V, Romagna R, Angst PDM, Gomes SC. Gingival crevicular fluid response to protocols of non-surgical periodontal therapy: A longitudinal evaluation. *Indian J Dent Res*. 2019, 30:736-741.
234. Keceli HG, Ercan N, Karsiyaka Hendek M, Kisa U, Mesut B, Olgun E. The effect of the systemic folic acid intake as an adjunct to scaling and root planing on clinical parameters and homocysteine and C-reactive protein levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020, 47:602-613.
235. Pappe CL, Steckhan N, Hoedke D, Jepsen S, Rauch G, Keller T, Michalsen A, Dommisch H. Prolonged multimodal fasting modulates periodontal inflammation in female patients with metabolic syndrome: A prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2021, 48:492-502.
236. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol 2000*. 2021, 87:181-203.
237. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2022, 28:33-43.
238. Hsu YH, Chang MS. IL-20 in rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today*. 2017, 22:960-964.
239. Imaoka A, Zhang L, Kuboyama N, Abiko Y. Reduction of IL-20 Expression in Rheumatoid Arthritis by Linear Polarized Infrared Light Irradiation. *Laser Ther*. 2014, 23:109-114.

240. Kragstrup TW, Otkjaer K, Holm C, Jørgensen A, Hokland M, Iversen L, Deleuran B. The expression of IL-20 and IL-24 and their shared receptors are increased in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Cytokine*. 2008, 41:16-23.
241. Sabat R, Wolk K. Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011, 9:518-523.
242. Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggie K, Anderson M, Vom Baur E, Witte K, Warszawska K, Philipp S, Johnson-Leger C, Volk HD, Sterry W, Sabat R. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl)*. 2009, 87:523-536.
243. Stenderup K, Rosada C, Worsaae A, Clausen JT, Norman Dam T. Interleukin-20 as a target in psoriasis treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2007, 1110:368-381.
244. Kumar NP, Banurekha VV, Nair D, Kumaran P, Dolla CK, Babu S. Type 2 diabetes - Tuberculosis co-morbidity is associated with diminished circulating levels of IL-20 subfamily of cytokines. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015, 95:707-712.
245. Mayer C, Bergholdt R, Cucak H, Rolin BC, Sams A, Rosendahl A. Neutralizing Anti-IL20 Antibody Treatment Significantly Modulates Low Grade Inflammation without Affecting HbA1c in Type 2 Diabetic db/db Mice. *PLoS One*. 2015, 10:e0131306.
246. Nikseresht M. Comparison of Serum Cytokine Levels in Men Who are Obese or Men Who are Lean: Effects of Nonlinear Periodized Resistance Training and Obesity. *J Strength Cond Res*. 2018, 32:1787-1795.
247. Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, Martu MA, Solomon SM, Mârțu S. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res*. 2019, 2019:6195258.
248. Baltacıoğlu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagün OS, Karabulut E, Akalın FA. Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*. 2014, 85:317-326.
249. Balci Yuce H, Gokturk O, Aydemir Turkal H, Inanir A, Benli I, Demir O. Assessment of local and systemic 25-hydroxy-vitamin D, RANKL, OPG, and TNF levels in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Oral Sci*. 2017, 59:397-404.
250. Behfarnia P, Saied-Moallemi Z, Javanmard SH, Naseri R. Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv Biomed Res*. 2016, 5:80.
251. Serrano-Piña R, Trujillo-Güiza ML, Scougall Vilchis RJ, Layton-Tovar CF, Mendieta-Zerón H. sRANKL and its correlation with metabolic syndrome parameters in children. *Int J Paediatr Dent*. 2018, 28:633-640.
252. Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. The Effects of Tocotrienol on Bone Peptides in a Rat Model of Osteoporosis Induced by Metabolic Syndrome: The Possible Communication between Bone Cells. *Int J Environ Res Public Health*. 2019, 16.
253. Erol M, Bostan Gayret O, Tekin Nacaroglu H, Yigit O, Zengi O, Salih Akkurt M, Tasdemir M. Association of Osteoprotegerin with Obesity, Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Iran Red Crescent Med J*. 2016, 18:e41873.

254. Cherian P, Al-Khairi I, Jamal M, Al-Sabah S, Ali H, Dsouza C, Alshawaf E, Al-Ali W, Al-Khaledi G, Al-Mulla F, Abu-Farha M, Abubaker J. Association Between Factors Involved in Bone Remodeling (Osteoactivin and OPG) With Plasma Levels of Irisin and Meteorin-Like Protein in People With T2D and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021, 12:752892.
255. Nabipour I, Kalantarhormozi M, Larijani B, Assadi M, Sanjdideh Z. Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*. 2010, 59:742-747.
256. Gannagé-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, Trak-Smayra V. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol*. 2008, 158:353-359.
257. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*. 2007, 34:370-376.
258. Balli U, Aydogdu A, Dede FO, Turer CC, Guven B. Gingival Crevicular Fluid Levels of Sclerostin, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Periodontitis. *J Periodontol*. 2015, 86:1396-1404.
259. Xu F, Du Y, Hang S, Chen A, Guo F, Xu T. Adipocytes regulate the bone marrow microenvironment in a mouse model of obesity. *Mol Med Rep*. 2013, 8:823-828.
260. Silva JA, Lopes Ferrucci D, Peroni LA, de Paula Ishi E, Rossa-Junior C, Carvalho HF, Stach-Machado DR. Periodontal disease-associated compensatory expression of osteoprotegerin is lost in type 1 diabetes mellitus and correlates with alveolar bone destruction by regulating osteoclastogenesis. *Cells Tissues Organs*. 2012, 196:137-150.
261. Pérez de Ciriza C, Moreno M, Restituto P, Bastarrika G, Simón I, Colina I, Varo N. Circulating osteoprotegerin is increased in the metabolic syndrome and associates with subclinical atherosclerosis and coronary arterial calcification. *Clin Biochem*. 2014, 47:272-278.
262. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018, 97:e9642.
263. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017, 18.
264. Johnson N, Ebersole JL, Kryscio RJ, Danaher RJ, Dawson D, 3rd, Al-Sabbagh M, Miller CS. Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Dis*. 2016, 22:681-687.
265. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci*. 2008, 50:53-56.
266. Gonçalves FM, Jacob-Ferreira AL, Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas AC, Marcaccini AM, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009, 403:173-177.

267. Nibali L, Stephen A, Hagi-Pavli E, Allaker R, Pino AD, Terranova V, Pisano M, Marca SD, Ferrara V, Scicali R, Giordano M, Purrello F, Donos N, Malatino L. Analysis of gingival crevicular fluid biomarkers in patients with metabolic syndrome. *J Dent*. 2022, 118:104065.
268. Han DH, Shin HS, Paek D, Kim HD. Gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinases cross-sectionally related to periodontitis and metabolic syndrome in community Koreans. *J Clin Periodontol*. 2012, 39:1125-1131.
269. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *Chin J Dent Res*. 2017, 20:43-51.
270. Noack B, Kipping T, Tervahartiala T, Sorsa T, Hoffmann T, Lorenz K. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *J Periodontal Res*. 2017, 52:824-831.
271. Kushlinskii NE, Solovykh EA, Karaoglanova TB, Bayar U, Gershtein ES, Troshin AA, Kostyleva OI, Grinin VM, Maksimovskaya LN, Yanushevitch OO. Content of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis. *Bull Exp Biol Med*. 2011, 152:240-244.
272. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Sorsa T. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010, 37:487-493.
273. Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Neutrophil superoxide release and plasma C-reactive protein levels pre- and post-periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2016, 43:652-658.
274. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*. 2010, 55:70-78.
275. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2009, 84:705-712.
276. Azizi R, Soltani-Zangbar MS, Sheikhsari G, Pourmoghadam Z, Mehdizadeh A, Mahdipour M, Sandoghchian S, Danaii S, Koushaein L, Samadi Kafil H, Yousefi M. Metabolic syndrome mediates inflammatory and oxidative stress responses in patients with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2019, 133:18-26.
277. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004, 114:1752-1761.
278. Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, Marzano F, Panzarino G, Marinelli G, Cavallo L, Di Bitonto G. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012, 78:158-164.
279. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res*. 2016, 51:489-498.
280. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007, 34:103-110.
281. Thomas B, Rao A, Prasad BR, Kumari S. Serum levels of antioxidants and superoxide dismutase in periodontitis patients with diabetes type 2. *J Indian Soc Periodontol*. 2014, 18:451-455.

282. Duarte PM, Napimoga MH, Fagnani EC, Santos VR, Bastos MF, Ribeiro FV, Araújo VC, Demasi AP. The expression of antioxidant enzymes in the gingivae of type 2 diabetics with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2012, 57:161-168.
283. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit.* 2008, 14:Cr97-101.
284. Barylski M, Kowalczyk E, Banach M, Cieciewicz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology.* 2009, 60:87-92.
285. Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond).* 2012, 9:70.
286. Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, Tarakcioglu M, Erciyas K. Effect of periodontitis on oxidative stress parameters in patients with rheumatic heart valve disease. *Arch Oral Biol.* 2021, 121:104961.
287. Cucak H, Høj Thomsen L, Rosendahl A. IL-20 contributes to low grade inflammation and weight gain in the *Psammomys obesus*. *Int Immunopharmacol.* 2017, 45:53-67.
288. Meng B, Wu D, Cheng Y, Huang P, Liu Y, Gan L, Liu C, Cao Y. Interleukin-20 differentially regulates bone mesenchymal stem cell activities in RANKL-induced osteoclastogenesis through the OPG/RANKL/RANK axis and the NF- κ B, MAPK and AKT signalling pathways. *Scand J Immunol.* 2020, 91:e12874.
289. Kragstrup TW, Greisen SR, Nielsen MA, Rhodes C, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Junker P, Østergaard M, Hvid M, Vorup-Jensen T, Robinson WH, Sokolove J, Deleuran B. The interleukin-20 receptor axis in early rheumatoid arthritis: novel links between disease-associated autoantibodies and radiographic progression. *Arthritis Res Ther.* 2016, 18:61.
290. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern MJ, Haynes D. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2003, 38:380-387.
291. Al-Ghurabi BH, Mohssen SMJJoBCoD. Salivary level of RANKL and OPG in chronic periodontitis. 2015, 27:189-194.
292. Özçaka O, Nalbantsoy A, Köse T, Buduneli N. Plasma osteoprotegerin levels are decreased in smoker chronic periodontitis patients. *Aust Dent J.* 2010, 55:405-410.
293. Kalkan R, Becer E. RANK/RANKL/OPG pathway is an important for the epigenetic regulation of obesity. *Mol Biol Rep.* 2019, 46:5425-5432.
294. Yu M, Su Y, Cui D, Sun Q, Luan B, Zhao D. Chemotherapy effectively suppresses interleukin-20, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, and osteoprotegerin levels in patients with lung adenocarcinoma and bone metastasis. *J Cancer Res Ther.* 2016, 12:963-968.
295. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, Netuschil L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2012, 47:121-128.
296. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO, Palioto DB, Souza SL, Grisi MF, Novaes AB, Jr., Taba M, Jr. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2010, 81:384-391.

297. Tsai KL, Hsieh PL, Chou WC, Hung CH, Yang HL, Chang YC, Chu PM, Chang MS, Chan SH. IL-20 promotes hypoxia/reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes by upregulating oxidative stress by activating the PKC/NADPH oxidase pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020, 1866:165684.



8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-326
Konu : Etik Kurul

07.02.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice YEMENOĞLU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 03.02.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2022/27 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : ec41d08c75ee

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE
Telefon No :+90 (464) 223 61 26 Faks No :+90 (464) 223 53 76
e-Posta : [Internet Adresi:http://www.erdogan.edu.tr/](http://www.erdogan.edu.tr/)
Kep Adresi:

Bilgi için : BURAK HANKAYA



EK-2. Aydınlatılmış Onam Formları

EK-2.1. Sistemik Sağlıklı ve Periodontal Olarak Sağlıklı Olan Grup

 RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
--	--	--

Araştırmanın Adı: Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **cıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI: Dişleri destekleyen dokuların iltihabi hastalığı olan periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye büyük ilgi vardır, çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir ve potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler. Aralarındaki ilişki göz önüne alınarak,

bu çalışmada, IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Sistemik olarak sağlıklı olma
- Sigara kullanmama
- Son 6 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
- Hamile ve laktasyon döneminde olmama
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Ağızında en az 20 diş bulunması.
- Araştırmacı tarafından periodontal olarak sağlıklı teşhisi konulmuş olması (Periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna, ataçman kaybı olmayan, cep derinliği ≤ 3 mm, sondlamada kanama minimal $\leq \%10$, radyolojik olarak kemik kaybı olmayan bireyler dahil edilecektir).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

- Klinik periodontal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki bütün doğal dişlerden sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (PI) ve gingival indeks (GI) ve sondalamada kanama indeksi (KI) ölçümleri yapılacaktır).
- Hastaya dişlerini kendisine tavsiye edilen diş macununu kullanarak Modifiye Bass tekniği ile fırçalamasının ve uygun ara yüz temizliğinin modeller üzerinde ve ayna karşısında öğretilmesi.
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden

alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.

- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**

1- Araştırma planına ve araştıracının önerilerine uymalısınız.

2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştıracıyı bilgilendirmelisiniz.

3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.

4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.

- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden serum (kan) ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneği almak istenecektir.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periodontal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir. Ancak kan alma işlemi ile ilgili, acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi durumlar olabilir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDU ĞU BİLİ NEN İ LAÇ LAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜ LÜ K/SORUMLULUK Kİ MDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediğinizde Günü n 24 Saati Ulaşılabilircek Hekimin Adres ve Telefonları:

İş:

Cep:

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar

tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-2.2 Sistemik Olarak Sağlıklı ve Periodontitisli Grup

 RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
--	--	--

Araştırmanın Adı: Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI: Dişleri destekleyen dokuların iltihabi hastalığı olan periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye büyük ilgi vardır, çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir ve potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler. Aralarındaki ilişki göz önüne alınarak,

bu çalışmada, IL-20'nin metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Sistemik olarak sağlıklı olma
- Sigara kullanmama
- Son 6 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
- Hamile ve laktasyon döneminde olmama
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Ağızında en az 20 diş bulunması.
- Araştırmacı tarafından periodontitis teşhisi konulmuş olması (İnterdental klinik ataçman kaybı ≥ 5 mm, cep derinliği ≥ 6 mm, çoklu diş kaybı öyküsü ve kökün apikal kısmına uzanan derin periodontal lezyonları olması).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

- Klinik periodontal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki bütün doğal dişlerden sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama indeksi (Kİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Hastaya dişlerini kendisine tavsiye edilen diş macununu kullanarak Modifiye Bass tekniği ile fırçalamasının ve uygun ara yüz temizliğinin modeller üzerinde ve ayna karşısında öğretilmesi.
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluşu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluşu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.

- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**

- 1- Araştırma planına ve araştıracının önerilerine uymalısınız.
- 2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştıracıyı bilgilendirmelisiniz.
- 3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
- 4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.

- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden serum (kan) ve Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneği almak istenecektir.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periodontal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir. Ancak kan alma işlemi ile ilgili, acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi durumlar olabilir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince, antibiyotik, immünsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

İş:

Cep:

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllölük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAşTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		



EK-2.3. Metabolik Sendromlu ve Periodontal Olarak Sağlıklı Grup

 RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
--	--	--

Araştırmanın Adı: Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Dişleri destekleyen dokuların iltihabi hastalığı olan periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye büyük ilgi vardır, çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir ve potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler. Aralarındaki ilişki göz önüne alınarak, bu çalışmada, IL-20'nin

metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Metabolik sendromlu olma (Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insulin direncinden en az biri ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkeklerde < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) abdominal obeziteden (BKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 96 cm, kadınlarda > 80 cm) en az ikisi).
- Sigara kullanmama
- Son 6 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
- Hamile ve laktasyon döneminde olmama
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Ağızında en az 20 diş bulunması.
- Araştırmacı tarafından periodontal olarak sağlıklı teşhisi konulmuş olması (Periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna, ataşman kaybı olmayan, cep derinliği ≤ 3 mm, sondlamada kanama minimal ≤ %10, radyolojik olarak kemik kaybı olmayan bireyler dahil edilecektir).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

- Klinik periodontal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki bütün doğal dişlerden sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama indeksi (Kİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Hastaya dişlerini kendisine tavsiye edilen diş macununu kullanarak Modifiye Bass tekniği ile fırçalamasının ve uygun ara yüz temizliğinin modeller üzerinde ve ayna karşısında öğretilmesi.

- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluğu sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.
- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
 - 1- Araştırma planına ve araştıracının önerilerine uymalısınız.
 - 2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştıracıyı bilgilendirmelisiniz.
 - 3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
 - 4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.
- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden serum (kan) ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyiz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar periodontal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir. Ancak kan alma işlemi ile ilgili, acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi durumlar olabilir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDUĞU BİLİ NEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince, antibiyotik, immünsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜ LÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

İş:

Cep:

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**
Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.
- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**
Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.
- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**
Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.
- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**
Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.
Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.
- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**
Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır.

Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-2.4. Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Grup

 RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ	RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
--	--	--

Araştırmanın Adı: Metabolik Sendromlu ve Periodontitisli Bireylerde İnflamatuvar Stres ve Periodontal Doku Yıkımının İncelenmesi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Araştırmamıza katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Dişleri destekleyen dokuların iltihabi hastalığı olan periodontitis ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiye büyük ilgi vardır, çünkü bu durumların her ikisi de sistemik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir ve potansiyel olarak birbirlerini etkileyebilirler. Aralarındaki ilişki göz önüne alınarak, bu çalışmada, IL-20'nin

metabolik sendromlu bireylerdeki periodontal yıkım üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

- **KATILIM KOŞULLARI NELERDİR?**

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

- Metabolik sendromlu olma (Diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insulin direncinden en az biri ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) abdominal obeziteden (BKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 96 cm, kadınlarda > 80 cm) en az ikisi).
- Sigara kullanmama
- Son 6 ay içerisinde antienflamatuvar, son 6 ay içerisinde antibiyotik ve sistemik kortikosteroid ilaç kullanmamış olma
- Hamile ve laktasyon döneminde olmama
- Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olma
- Ağızında en az 20 diş bulunması.
- Araştırmacı tarafından periodontitis teşhisi konulmuş olması (İnterdental klinik ataşman kaybı $\geq$ 5 mm, cep derinliği $\geq$ 6 mm, çoklu diş kaybı öyküsü ve kökün apikal kısmına uzanan derin periodontal lezyonları olması).

- **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

- Klinik periodontal değerlendirme ve indeks kayıtlarının alınması (Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucu araştırmaya dahil edilen bireylerin ağızındaki bütün doğal dişlerden sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ) ve gingival indeks (Gİ) ve sondalamada kanama indeksi (Kİ) ölçümleri yapılacaktır).
- Hastaya dişlerini kendisine tavsiye edilen diş macununu kullanarak Modifiye Bass tekniği ile fırçalamasının ve uygun ara yüz temizliğinin modeller üzerinde ve ayna karşısında öğretilmesi.
- Gönüllülerden standart boyutlarda hazırlanmış kağıt şeritler ile diş eti oluşu

sıvısının alınması (Bu işlem girişimsel olmayan, anestezi gerektirmeyen bir işlemdir), aynı gün sol ön kol bölgesinden serum örneklerinin alınması.

- Gönüllülerden elde edilecek olan diş eti oluğu sıvısı periotron (periotron8010) adlı cihazda hacmi ölçüldükten sonra fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Aynı gün gönüllülerden alınacak venöz kandan elde edilecek serum fakültemizdeki -80°C buzdolabında analiz gününe kadar bekletilecektir. Analiz edilecek örnekler Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenecektir.
- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?**
 - 1- Araştırma planına ve araştıracının önerilerine uymalısınız.
 - 2- Uygulama süresinde sigara, alkol ve antibiyotik kullanımı olmamalı. Zorunlu olarak ilaç almanız gerekirse mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelisiniz.
 - 3-Çalışma süresinde gebe kalırsanız doktorunuzu bilgilendirmelisiniz.
 - 4- Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir durumu, sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.
- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Bu çalışmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 80'dir.
- **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Çalışmanın süresi 1 yıl planlanmakta olup, bir defaya mahsus olmak üzere sizden serum (kan) ve Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneği almak istenecektir.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Araştırma yalnızca bilimsel amaçlı olup, sizin doğrudan yarar görmeyen ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar periodontal problemi olan hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir. Ancak kan alma işlemi ile ilgili, acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma,

nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi durumlar olabilir.

- **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDU ĞU BİLİ NEN İ LAÇ LAR/ BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma süresince, antibiyotik, immunsüpresif ilaç, alkol, sigara kullanılması çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

- **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

- **HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜ LÜ K/SORUMLULUK Kİ MDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Herhangi bir zararlanma beklenmemektedir.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırmayı etkileyebilecek bir ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

İş:

Cep:

- **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

- **ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen sponsor bulunmamaktadır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

- **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır.

Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu Formun İmzalı Ve Tarihli Bir Kopyası Bana Verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		
ADI &S OYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		
ADI & SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		