



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, GİNGİVİTİS VE
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA KAN, TÜKÜRÜK, DİŞETİ
OLUĞU SIVISINDA ASPROSİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

SEDAT TUTUŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ABDULSAMET TANIK

ADYAMAN, 2023



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, GİNGİVİTİS VE
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA KAN, TÜKÜRÜK, DİŞETİ
OLUĞU SIVISINDA ASPROSİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

UZMAKLİK TEZİ

SEDAT TUTUŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. ABDULSAMET TANIK

ADYAMAN, 2023

*Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen DHFDUP/2022-0002 no.lu
proje kapsamında desteklenmiştir*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Araş. Gör. Sedat TUTUŞ’un “Periodontal Olarak Sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitisli Hastalarda Kan, Tükürük, Dişeti Oluğu Sıvısında Asprosin Düzeyinin İncelenmesi” başlıklı tezi 01/03/2023 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

: Doç. Dr. Abdulsamet TANIK

Üye

: Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR

Üye

: Doç. Dr. Bilal EGE

Bu tez Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görölmüş ve Diş Hekimliği Faköltesi Yönetim Kurulu’nun 23/02/2023 Tarih ve 2023/04-01 Sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cüneyt YILMAZER

Diş Hekimliği Faköltesi Dekanı V

ÖZET

Periodontal Olarak Sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitisli Hastalarda Kan, Tükürük, Dişeti Oluğu Sıvısında Asprosin Düzeyinin İncelenmesi

Sedat TUTUŞ

Dişhekimliğinde Uzmanlık Programı/ Periodontoloji Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, 03/2023

Danışman: Doç. Dr. Abdulsamet TANIK

Amaç: Yakın zamanda keşfedilen asprosin hormonu, birçok sistemik durumla ilişkili olduğu tespit edilmesine rağmen periodontal hastalıklarla ilişkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda periodontal hastalığı olan bireylerde serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısında asprosin seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran hastalardan sistemik hastalığı olmayan periodontal olarak sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli olan 75 (36'sı kadın ve 39'u erkek) birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan gönüllülerden klinik periodontal ölçümleri kaydedildi ve her gönüllüden serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı alındı. Örneklerin asprosin ve TNF- α seviyeri ELİSA yöntemiyle analiz edildi. İstatiksel değerlendirmede parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $27,89 \pm 5,28$ 'dir. Serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısından alınan örneklerdeki asprosin ve TNF- α seviyeleri incelendiğinde gingivitis ve periodontitisli hasta grupların periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmüştür ($p < 0.001$). Ancak periodontitisli bireylerin gingivitisli bireylere göre asprosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısında asprosin hormonu seviyesi periodontal durumla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Asprosin; Periodontal hastalıklar; Serum; Tükürük; Diş eti oluğu sıvısı

ABSTRACT

Investigation of Asprocin Levels in Blood, Saliva, Gingival Crevice Fluid in Periodontally Healthy Patients with Gingivitis and Periodontitis

Sedat TUTUŞ

Specialization Program in Dentistry, Department of Periodontoloji

Adıyaman University, Faculty of Dentistry, 03/2023

Supervisor: Doç. Dr. Abdulsamet TANIK

Aim: Although the recently discovered 'aspirocin' hormone has been detected in relation to many systemic conditions, its relationship with periodontal organs has not been investigated. Therefore, in our study, it was aimed to evaluate the evaluation of aspirin in serum, ring and gingival groove fluid in people with periodontal disease.

Material And Method: Among the patients who applied to Adıyaman University Faculty of Dentistry Periodontology Clinic, 75 (36 female and 39 male) periodontally healthy individuals with gingivitis and periodontitis without systemic disease were included in the study. Clinical periodontal measurements were recorded from the volunteers participating in the study, and serum, saliva and gingival groove fluid were obtained from each volunteer. Aspirocin and TNF- α levels of the samples were analyzed by ELISA method. Parametric and non-parametric tests were used for statistical evaluation.

Results: The mean age of the participants in the study was 27.89 ± 5.28 . When the levels of aspirin and TNF- α in the samples taken from serum, saliva and gingival groove fluid were examined, it was found that the patient groups with gingivitis and periodontitis were statistically significantly higher than the periodontally healthy individuals ($p < 0.001$). However, there was no statistically significant difference in aspirin levels of individuals with periodontitis compared to individuals with gingivitis.

Conclusion: According to the results of the study, it was determined that the level of aspirin hormone in serum, saliva and gingival groove fluid was associated with periodontal status.

Keywords: Asprosin; Periodontal diseases; Serum; Saliva; Gingival groove fluid

TEŞEKKÜR

Hem öğrencilik hem de uzmanlık eğitimim boyunca benden yardımını esirgemeyen, bilgi ve klinik tecrübeleriyle bana yol gösteren tez danışman hocam Doç. Dr. Abdulsamet TANIK'a,

Uzmanlık eğitim ve öğretiminin önemli bir bölümünü oluşturan, literatür tarama, bilimsel yayın ve organlara ulaşma yolunu gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK'e,

Her zaman mesleki bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR'a,

Tezimin hazırlanmasındaki her aşamada yardımlarını esirgemeyen Dr. Muhittin ÖNDERCIYE,

Uzmanlık eğitimim boyunca sürekli yanımda olan ve gelişimimde önemli etkiye sahip olan Doç. Dr. Bilal EGE ve tüm Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümüne,

Bugünlere gelebilmemde her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen annem Zahide TUTUŞ, babam Ahmet TUTUŞ ve tüm aileme

Uzmanlık sınavına hazırlık sürecinde, uzmanlık eğitimim de ve tez hazırlama sürecimde her zaman yanımda olan desteğiyle, anlayışıyla ve sevgisiyle zor anlarımı kolaylaştıran canım eşim Leyla TUTUŞ'a

Projemizi destekledikleri için Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Tüm içtenlik ile teşekkürlerimi sunarım.

01/03/2023

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

(İmza)

Sedat TUTUŞ

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodonsiyum	3
2.1.1. Dişeti (Gingiva).....	3
2.1.2. Alveoler kemik	3
2.1.3. Periodontal ligament	4
2.1.4. Sement	4
2.2. Periodontal Hastalık.....	5
2.3. Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	6
2.3.1. Periodontal ve gingival sağlık	7
2.3.2. Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis	8
2.3.3. Periodontitis	10
2.4. Periodontal hastalık ile Sistemik Hastalık Arasındaki ilişki	14
2.4.1. Periodontal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki	15
2.4.2. Periodontal hastalıklar ve diabetes mellitus arasındaki ilişki	16

2.4.3. Periodontal hastalıklar ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasında ilişkisi	18
2.5. Periodontal Hastalıklarda İnflamasyon.....	19
2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı.....	20
2.6.1. Dişeti oluğu yıkama yöntemi.....	22
2.6.2. Kılcal tüpler ve mikropipetler	22
2.6.3. Emici kağıt şeritler	22
2.7. Asprosin	23
2.8. Tumor Nekroz Faktör Alfa (TNF- α).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Grupları.....	27
3.1.1. Grup 1 (Periodontal olarak sağlıklı):	27
3.1.2. Grup 2 (Gingivitisli) :	27
3.1.3. Grup (Periodontitisli):	27
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	27
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	28
3.4. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi.....	28
3.4.1. Sondalama cep derinliği.....	28
3.4.2. Klinik ataşman kaybı	28
3.4.3. Sondalamada kanama indeksi	29
3.4.4. Plak indeksi	29
3.4.5. Gingival indeks.....	29
3.5. DOS Örneklerin Elde Edilmesi	30
3.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi.....	31
3.7. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	31
3.8. Biyokimyasal Analiz	31
3.8.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması	32

3.8.2 Serum ve tükürük örneklerinin ELİSA için hazırlanması	32
3.8.3 Serum, tükürük ve DOS örneklerinin asprosin ve TNF- α analizi.....	32
3.7. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKÇA.....	52
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. <i>Klinik uygulamada diş eti sağlığı veya diş plağına bağlı diş eti iltihabı için tanısal kriterler</i>	10
Tablo 2.2. <i>Periodontitisin şiddeti (interdental klinik ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı düzeyine göre) yaygınlık ve dağılıma göre tanımlanan periodontitis sınıflandırması</i>	14
Tablo 3. 1. <i>Plak indeks skorları</i>	29
Tablo 3. 2. <i>Gingival indeks skorları</i>	30
Tablo 4. 1. <i>Katılımcıların gruplandırılması, cinsiyet dağılımı, eğitim durumu ve yaş dağılımları</i>	36
Tablo 4.2. <i>Gruplar arasında cinsiyet ve eğitim durumunun karşılaştırılması</i>	36
Tablo 4.3. <i>Grupların, farklı yöntemlerle elde edilen yaş ve klinik periodondal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması</i>	37
Tablo 4.4. <i>Katılımcıların asprosin ve TNF-α düzeylerinin basıklık ve çarpıklık değerleri</i>	38
Tablo 4.5. <i>Grupların, farklı yöntemlerle elde edilen asprosin değerlerinin karşılaştırılması</i>	39
Tablo 4.6. <i>Grupların, farklı yöntemlerle elde edilen tnf-α değerlerinin karşılaştırılması</i>	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periodontal olarak sağlıklı klinik görüntü	8
Şekil 2.2. Gingivitis klinik görüntü	9
Şekil 2.3. Periodontitis klinik görüntü	11
Şekil 2.4. Asprosin çalışma şekli	23
Şekil 2.5. Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri	24
Şekil 3.1. DOS örneğinin elde edilişi.....	31
Şekil 3.2. Asprosin standart hazırlaması	33
Şekil 3.3. TNF- α standart hazırlaması.....	33
Şekil 3.4. Stop solüsyonu sonrası kuyulardaki sıvının sarıya doğru renk değişimi	34
Şekil 4.1. Grupların, farklı sıvılardan elde edilen asprosin değerlerinin grafiksel olarak gösterimi	40
Şekil 4.2. Grupların, sıvılardan elde edilen asprosin değerlerinin grafiksel olarak gösterimi	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat Derece
μl	: mikrolitre
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
AgRP	: Oreksijenik Aguti İle İlişkili Peptit
APF	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DOS	: Diş Eti Oluğu Sıvısı
FBN-1	: Fibrillin-1
GABA	: Gama aminobütirik asit
Gİ	: Gingival İndeks
GPCR	: G protein-bağlı reseptör
HbA1C	: Hemoglobin A1C
IL	: İnterlökin
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
KAK	: Klinik Ataşman Kaybı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
Mİ	: Miyokard İnfarktus
ml	: Mililitre
ng	: Nanogram
PAF	: Palatelet Aktive Edici Faktör
PBS-T	: Tween 20 ve Phosphate-Buffered Saline
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pİ	: Plak İndeksi
PKA	: Protein Kinaz A
pg	: Pikogram
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
POMC	: Proopiomelanokortin

SCD : Sondlama Cep Derinliği
SKİ : Sondlama Kanama İndeksi
TNF- α : Tumor Nekroz Faktor Alfa



1. GİRİŞ

Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveoler kemikten oluşmaktadır [1, 2]. Sağlıklı periodonsiyum, dişin fonksiyonunu sürdürebilmesi için gerekli olan desteği sağlamaktadır. Periodontal sağlık, bireyin normal fonksiyonlarını yerine getirmesine izin veren, mevcut hastalığı olmayan ya da geçmişte bir hastalığı mevcut olmakla beraber, şu anda herhangi bir maruziyet kalmamış, inflamatuvar periodontal hastalıktan arındırılmış bir durumu tanımlanmaktadır [3].

Periodontal hastalıklar, patojenik mikroorganizmaların sebep olduğu enflamasyon sonucu periodontal dokuların yıkımıyla karakterize bir hastalıktır. Periodontal dokularda gerçekleşen bu yıkım oldukça karmaşık bir konak-mikroorganizma ilişkisiyle ilerleyen ve sonuçta periodontal destek dokuların yıkımıyla sonuçlanan bir süreç olduğu belirtilmiştir [4].

Gingivitis, mikrobiyal dental plağa bağlı gelişen, alveolar kemik kaybın olmadığı diş etinin inflamatuvar bir hastalığıdır. Profesyonel tedavi ve oral hijyen prosedürlerinin yerine getirilmesi halinde kendiliğinden iyileşen tersinir bir hastalıktır [5]. Gingivitis lezyonlarının tedavi edilmezse, duyarlı bireylerde periodontitise kadar ilerleyeceği bilinmektedir [6–8].

Periodontitis, patojenik bakteriler ile konak savunma yanıtının etkileşimi sonucu meydana gelen ve periodonsiyumda yıkım oluşturan bir hastalıktır. Klinik ataşman ve diş kayıplarıyla sonuçlanan periodontitisin en önemli hazırlayıcı faktörlerinden biri hiç tartışmasız kötü oral hijyendir. Periodontitis lezyonlarının temel hazırlayıcı faktörleri diş yüzeylerinde organize olan, çok sayıda kompleks patojenik bakteriler içeren mikrobiyal dental plaklardır [9]. Mikrobiyal dental plağın içeriğinde yer alan ve periodontitisin oluşumunda önemli rol oynayan kırmızı kompleks olarak adlandırılan, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola ve Tannerella forsythia bulunmaktadır [10]. Periodontitisin başlıca klinik bulguları arasında periodontal cep varlığı, sondalamada gingival kanama, klinik ataşman kaybı ve alveoler kemik kaybı yer almaktadır [11].

Konak cevabının periodontal dokuların yıkımında en önemli faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir [12]. Yapılan klinik çalışmalar periodontitisin pro-enflamatuvar sitokinlerle

birlikte sistemik cevabı etkilediğini bildirmiştir [13]. Periodontitisin sistemik hastalıklar ile ilişkisi hakkında yapılan çalışmalarda; koroner kalp hastalığı, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve aspirasyon pnömonisi arasında önemli ilişkiler bulunduğu ileri sürülmüştür [14–16].

Asprosin, Romero ve ark. [17] tarafından 2016 yılında keşfedilen yeni bir hormondur. Yapılan insan ve deneysel hayvan çalışmalarında açlık sırasında asprosin, karaciğeri uyararak glikoz üretimi ve salınımını artırdığını rapor etmişler. Ayrıca asprosin düzeyinin düşmesi, metabolik sendromla ilişkili hiperinsülineminin önlenmesine sebep olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırmalar neticesinde asprosinin, insülin direnci açısından risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür [17–19]. Başka bir çalışmada diabetes mellitus ve obezite gibi metabolik hastalıklar asprosin düzeyini arttırdığı belirtilmiştir [20]. Diğer bir çalışmada organizmaya sentetik asprosin enjekte edilmiş ve doza bağımlı enflamasyonu arttırdığı bulunmuştur [21].

Asprosinin yakın zamanda keşfedilmiş olması ve bununla birlikte henüz periodontoloji alanında fazla çalışma yapılmamış olması bizleri asprosin konusunda araştırmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmanın amacı periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli bireylerden alınan kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısında asprosin seviyelerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum, dişlerin çevreleyen dokuları tanımlamak için kullanılan, peri “çevre”, -odonto ise “diş” yani “diş çevresi” anlamına gelen Latince kökenli bir kelimedir. Dişleri fonksiyonda tutmak ve dişlere gerekli desteği sağlamak için sağlıklı periodonsiyum çok önemlidir [22]. Periodonsiyum; Dişeti, alveolar kemik, periodontal ligament ve sementten oluşur.

Periodonsiyum komponentleri arasındaki farklı fiziksel ve biyokimyasal kompozisyonda olmalarına rağmen ekstraselüler matriks sayesinde tek bir yapı gibi davranır. Bu yapılardan herhangi birinde meydana gelecek patolojik değişimler diğer komponentleri de etkileyerek periodonsiyumda fonksiyonel değişimlere neden olur [23].

2.1.1. Dişeti (Gingiva)

Periodonsiyum komponentlerini kaplayan, epitel ve bağ dokusun oluşmuş ağız mukozası tabakasıdır [24]. Periodontal hastalıkların ilk savunmasının oluşturulmasında ve düzenlenmesinden sorumlu olup mikrobiyal patojenlerin derin periodontal dokulara nüfuz etmesini önleyen bir bariyerdir [2, 25].

Dişeti; serbest dişeti, yapışık dişeti ve interdental dişeti olmak üzere üçe gruba ayrılır. Serbest dişeti, dişeti marjiniinden cep tabanına kadar olan ve yaklaşık 1 mm genişliğindeki bölgeyi tanımlar. Serbest dişeti, diş yüzeyinden bir periodontal sond yardımı ile ayrılabilir ve serbest diş eti ile diş arasında kalan bu anatomik boşluğa diş eti oluğu denilmektedir. Yapışık dişeti, serbest dişeti çizgisi ile mukogingival sınır arasında kalan bölgedir. İnterdental dişeti ise komşu iki dişin arasında ve bir vestibular, bir lingual yada palatinal papilden oluşan keratinize olmayan epitelle örtülü dişetidir. Yapışık dişetinin apikalinde daha hareketli bir yapı olan alveoler mukoza ile devam eder [26].

2.1.2. Alveoler kemik

Dişlerin sürmesiyle birlikte gelişen, dişleri destekleyen maksilla ve mandibulanın bazal kemiğinden uzanan bölümlerdir. Sement ve periodontal ligament ataçman kompleksini oluşturur [27].

Alveoler kemik, dişlere birincil destek olan bölümdür. Çiğneme kuvvetleri, dişin sürmesi ya da kaybı gibi durumlar alveolar kemiğin yapım ve yıkımı döngüsünü değiştirerek alveolar kemiğin yeniden şekillenmesini sağlar. Yeniden şekillenme sürecinde kemik hücreleri olan osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler görev almaktadır [2]. Alveoler kemiğin yapısını dişlerin boyutları, şekilleri, pozisyonları ve fonksiyonları belirler [28].

2.1.3. Periodontal ligament

Diş köklerinin sement tabakasıyla alveoler kemik arasında uzanan, vasküler ve hücreli bağ dokusundan oluşan primer amacı dişleri soket içinde tutmak ve gelen oklüzal kuvvetleri dengelemek olan bağ dokusu liflerdir. Periodontal ligament genişliği yaklaşık olarak 0,25 mm'dir [2].

Periodontal ligamentin en önemli yapısal bileşenleri, demetler şeklinde bulunan ve dalgalı bir seyir izleyen, kollajen kökenli liflerdir. Bu liflerin sement ile alveoler kemik arasında bağlantı sağlayan terminal bölümleri Sharpey lifleri olarak adlandırılır. Sharpey liflerinin sement içerisine gömülen kısımları kalsifiye olur. Sement ile alveol kemik arasında kalan sharpey lifleri anastomoz ağı oluştururlar [29].

Periodontal ligament lifleri fonksiyonel, fiziksel, formatif, beslenme ve duyuşsal olarak alt katagorilere ayrılabilir. Periodontal ligamentin başlıca görevleri, dişlere gelen kuvvetlerin kemiğe iletilmesi, dişleri alveoler sokette tutulması, dişlere gelen fiziksel kuvvetlere karşı direnç sağlaması, alveoler kemiğin ve dişetin kanlanması sağlanması, trigeminal sinirler aracılığıyla dokunma, basınç ve ağrı duyularının iletilmesidir [30, 31].

2.1.4. Sement

Mine-sement sınırından kök ucuna kadar, diş kökünün tüm yüzeyini örten özelleşmiş mineralize bir dokudur. Kemik dokusuna benzeyen yönleri olsa da, kan ve lenf dolaşımı olmaması, sinirsel iletimin olmaması kemikten ayıran özelliklerindendir. Temel görevi periodontal ligamentin dişin kök yüzeyine bağlanması ve hasar görmüş kök yüzeylerinin tamirinde de görev alır [32].

Sementin inorganik kısmı yaklaşık olarak %45-50 civarındadır. Organik kısmını kollajen ve kollajen olmayan matriks proteinleri oluşturmaktadır. Organik bileşenlerinin büyük bir çoğunluğunu Tip I kollajen (%90) oluştururken, daha az miktarda Tip III ve Tip

XII kollajen bulunur [33, 34]. Sementte bulunan kollajen lifler, sharpey lifleri (ekstrinsik) olarak adlandırılan fibroblastlar tarafından üretilip periodontal ligamentin semente gömülü olan kısımları ve intrinsik liflerdir [2]. Sementin mineral içeriği çoğunlukla hidroksiapatit ve az miktarda amorf kalsiyum fosfattan oluştuğunu belirtilmiştir [35]. Sement kemikten daha fazla florür içerir. Bu sayede sement asitlere olan direnci artar ve daha kararlı bir yapıya geldiği belirtilmiştir [36].

Sement tipleri [37]:

- a) Asellüler afibriler sement; genellikle dişlerin servikal bölümünde yer almaktadır.
- b) Asellüler ekstrinsik fibriler sement; kökün koronal ve orta 1/3'lük kısımlarında ve büyük çoğunluğu sharpey liflerinden oluşan lif demetleri içermektedir. Bu lifler sayesinde dişi demet kemiğe bağlamaktadır.
- c) Sellüler karma tabakalı sement; köklerin apikal 1/3'lük kısımda ve furkasyon bölgelerinde yer alırlar. Sementosit hücreler, ekstrinsik ve intrinsik lifler içermektedir.
- d) Sellüler intrinsik fibriler sement; sement rezorpsiyonu sonucu oluşan lakünaları doldurur. Çoğunlukla intrinsik lifler ve sementositler içermektedir.

2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak (MDP) birikimiyle çeşitli mikroorganizmalara ve mikroorganizma ürünlerine karşı konağın verdiği tepki sonucu gelişen, dişi çevreleyen destek dokularda inflamasyonla karakterize kronik enfeksiyöz hastalıklardır [38, 39]. Periodontal hastalıklar, periodonsiyumun sert ve yumuşak doku kompleksinde yıkıma neden olmaktadır [1]. Konağın verdiği cevabın bozulmasındaki en önemli etken MDP olduğu bilinmektedir [40]. Yeterli oral hijyen sağlamayan bireylerde, MDP'de çok sayıda patojen mikroorganizma bulunmakta ve periodontal hastalıklara sebep olmaktadır [9]. MDP içinde bulunan ve kırmızı kompleks olarak adlandırılan *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* bakterileri periodontal hastalıkların meydana gelmesinde başlıca risk faktörlerindendir [41].

Periodontal hastalıkların klinik teşhisinde, sondalamada cep derinliği (SCD), sondalamada kanama indeksi (SKİ), klinik ataşman kaybı (KAK), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ) gibi çeşitli periodontal ölçüm ve radyografik analiz yöntemlerden

faydalanılır. Periodontal hastalıkların tanısında kullanılan klinik ve radyografik ölçümler, periodontal hastalığın evresi ve derecesi hakkında bilgi verebilir [42, 43].

2.3. Periodontal Hastalık Sınıflaması

2017 yılında gerçekleştirilen çalıştayda, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (APF) tarafından, periodontal hastalıkların mevcut sınıflama sistemini yeniden değerlendirilip hastalığın etiyolojisi, epidemiyolojisi ve patogenezi ile ilgili kanıtlarla birlikte yeni bir sınıflama sistemi aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [44]:

1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumları
 - a) Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
 - Periodonsiyumun etkilenmediği klinik gingival sağlık durumu
 - Periodonsiyumun etkilendiği klinik gingival sağlık durumu
 - Stabil periodontitis hastası
 - Periodontitis olmayan hasta
 - b) Gingivitis:
 - Dental Biyofilme Bağlı Olan
 - Sadece dental biyofilmle ilişkili gingivitis
 - Sistemik veya lokal faktörlerle ilişkili gingivitis
 - İlaçlar ile ilişkili dişeti büyümeleri
 - Dental Biyofilme Bağlı Olmayan
 - Genetik veya gelişimsel bozukluklar
 - Spesifik enfeksiyonlar
 - Enflamatuvar ve immün durumlar
 - Neoplazmlar
 - Reaktif süreçler
 - Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıklar
 - Gingival pigmentasyonlar
 - Travmatik lezyonlar
2. Periodontitis
 - a) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
 - Nekrotizan gingivitis
 - Nekrotizan periodontitis

- Nekrotizan stomatitis
- b) Sistemik Hastalıkların Bulgusu Şeklinde Görülen Periodontitis
- c) Periodontitis
 - Evre (Stage)
 - Evre 1: Başlangıç periodontitis
 - Evre 2: Orta periodontitis
 - Evre 3: Diş kayıpları öngörülen, şiddetli periodontitis
 - Evre 4: Dentisyon kaybı görülen, periodonsiyumda ciddi hasar oluşmuş şiddetli periodontitis
 - Kapsam ve tutulum
 - Lokalize
 - Generalize
 - Molar - keser
 - Derece (grade)
 - Derece A: Yavaş ilerleyen
 - Derece B: Orta ilerleyen
 - Derece C: Hızlı ilerleyen
- 3. Periodontal Dokuları Etkileyen Diğer Durumlar
 - a) Periodontal dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
 - b) Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
 - c) Mukogingival deformiteler ve periodonsiyumun durumları
 - d) Travmatik okluzal kuvvet
 - e) Plağa bağlı diş eti hastalıkları/periodontitisi modifiye eden veya yatkınlık oluşturan protez ve diş ile ilgili faktörler
- 4. Peri-implant hastalıklar ve durumlar
 - a) Peri-implant Sağlık
 - b) Peri-implantitis
 - c) Peri-implant Mukozitis
 - d) Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri

2.3.1. Periodontal ve gingival sağlık

Sağlıklı bir periodonsiyumda, sondalamada kanama, ödem, eritem, hasta semptomları, kemik ve ataşman kayıplarının olmaması ile karakterize bir durumdur.

Kısaca periodontal sağlık, dişeti iltihabı belirtileri görülmeyen, diş ve  evre dokularında herhangi bir yıkım olmayan sürdürülebilir ağız ve diş sağlığı durumlarıdır [45]. Periodontal dokuların savunma mekanizmaları, mikrobiyal yapı ve elemanlarına karşı periodontal sağlığın bozulmasını önleyerek, dişetinde inflamasyonu baskılar [3, 39].



şekil 2. 1. *Periodontal olarak sağlıklı klinik görüntü*

Periodontal sağlık, periodontal dokuların etkilenmediği, gingival sağlık ve periodonsiyumun etkilendiği gingival sağlık olarak iki alt başlıkta incelenir. **Periodonsiyumun etkilendiği gingival sağlık**; stabil periodontitis ve periodontitis olmayan olmak üzere olarak ikiye ayrılır. **Stabil periodontitis**; Daha önce periodontitis teşhisi konulup tedavi edilmiş, sondalamada kanama, eritem, ödem ve periodontal ceplerin var olmadığı, ancak kilinik ataşman kaybı ve kemik kaybının mevcut olduğu durumu ifade eder. **Periodontitisten bağımsız ataşman kaybının gözlendiği durumlar**; travma, endodontik lezyonlar, kök fraktürü, gömülü diş çekimi ve kuron boyunu artırmak için gerçekleştirilen periodontal cerrahi prosedürleri kapsamaktadır [45].

Gingival sağlık durumu; <%10 kanama yüzdesi ve sondalama cep derinliği ≤ 3 mm olduğu durumları tanımlar [45] (Tablo 2.1).

2.3.2. Dental biyofilme bağlı gelişen gingivitis

Dişin çevresinde mikrobiyal dental plak birikimi ile başlayan, dişetinde ödem, kızarıklık, sondalamada kanama ve DOS'ta artış gibi bulguların eşlik ettiği ataşman kaybı olmayan hastalıktır [46]. Plağa bağlı gingivitis, dişlerin çevresinde biriken mikrobiyal dental plak ve plakta bulunan patojenik bakterilerin ürünleri ile konak savunması

arasındaki dengenin konağın aleyhine bozulması ile meydana gelir [47]. Gingivitis bukkal ve lingual/palatinal papillanın birleştiği ara yüzdeki ‘col’ bölgesinde başlar. Çünkü bu bölgedeki dental plağın uzaklaştırılması oldukça zordur [48]. Plak birikimini ve gingivitisin oluşumunu önlemek amacıyla ağız hijyen prosedürleri oldukça önemlidir [49]. Oral hijyen sağlandığı takdirde gingivitis geri dönüşebilir bir hastalıktır; ancak oral hijyen sağlanamazsa gingivitis kronikleşerek geri dönüşümsüz periodontitise dönüşerek ataçman ve diş kaybına yol açabilir [50].

Dişeti enflamasyonunun başlıca klinik belirtileri; dişetinde ödem veya dişeti konturlarında kapillerin genişlemesiyle sıkı kıvamını kaybeder, mat ve pürüklü yüzey yapısı parlak ve düzgün bir yüzey yapısına dönüşür. Ayrıca dişeti renginin açık pembeden kırmızıya dönmesi, dişeti oluğu sıvısının sıcaklığının artışı, sondalamada kanama, dişeti oluğu sıvısının hacminde ve akış hızında artış görülür [51–55].



Şekil 2.2. *Gingivitis klinik görüntü*

Gingivitisin belirtileri, bireyler arasında hatta aynı bireyin farklı bölgelerinde farklı şiddetlerde gözlenebilir [56]. Gingivitis gelişme ihtimalinin farklı olması çeşitli lokal ve sistemik faktörlere bağlıdır. Lokal faktörler arasında dişin anatomik yapısı, kötü uyumlu restorasyonlar, ortodontik tedavi ile ilgili komplikasyonlar, kök çürüğü gibi sebepler sayılabilir [53, 56]. Çeşitli çalışmalarda subgingival restorasyonlarda gingival sağlığa zarar vererek gingivitis oluşumuna neden olduğu kanıtlanmıştır [57, 58]. Ağız kuruluğu, diş yüzeylerindeki dental biyofilminin kaldırılmasını zorlaştırarak gingival inflamasyonun artmasına sebep olan lokal bir faktör olduğu belirtilmiştir [45, 59].

Sistemik faktörler; immüno-enflamatuvar yanıtı bozarak gingival inflamasyon artışına sebep olan faktörler, gingivitis oluşumuna sebep olabilirler. Bu sebeplerin başında sigara kullanımı yer almaktadır. Hiperglisemi, C vitamini eksikliği, hamilelik, puberte dönemleri, ilaç kullanımı (kalsiyum kanal blokerleri, oral kontraseptifler, siklosporin ve steroid türevi ilaçlar gibi), tükürük akışının azalması, endokrin hormon bozuklukları, lösemi, miyelodisplazi gibi hematolojik durumlar da sistemik risk faktörleri olarak sayılmıştır. Down Sendromu ve Papillon- Lefevre Sendromu gibi genetik hastalıklar da gingivitise neden olabileceği belirtilmiştir [45, 60–62].

Tablo 2.1. Klinik uygulamada diş eti sağlığı veya diş plağına bağlı diş eti iltihabı için tanısal kriterler

Bozulmamış Periodonsiyum	Sağlıklı	Gingivitis
Ataşman kaybı	-	-
Sondalama cep derinliği (pseudo cep olmadığını durumlarda)	≤3mm	≤3mm
Sondalamada kanama	<%10	>%10
Radyolojik kemik kaybı	-	-

Gingivitis, periodontitis için en önemli risk faktörü olmakla birlikte gingivitisin periodontitise geçiş süreci halen tam olarak çözülememiştir. Bazı gingivitislerin periodontitise ilerlemesi mümkün iken, bazıları ise tedavi edilmemiş olmalarına rağmen periodontitise dönüşmediği görülmüştür. Gingivitislerin periodontitise dönüşme oranı bilinmemekle birlikte bu değişime neden olan faktörler tam olarak belirlenememiştir [9].

2.3.3. Periodontitis

Mikrobiyal dental plağın birikmesiyle dişetinde başlayan inflamasyonun dişin destek dokularına ilerleyerek dişeti fibrillerinin ve periodontal ligamentin yıkımı, alveol kemiğinin rezorbsiyonu ve diş kayıpları ile sonuçlanabilen, aktif ve pasif dönemlere sahip, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır [63].

Geçmişten günümüze periodontitislerin sınıflaması ile ilgili çok sayıda çalıştay yapılmıştır. 1999 sınıflamasına göre periodontitisler kronik ve agresif periodontitis şeklinde kategorize edilmişti. Kronik periodontitis, gingivitisin tedavi edilmediğinde hastalığın ilerlemesi sonucu alveoler kemik ve ataşman kaybıyla karakterize, yavaş seyirli, mikrobiyal dental plak miktarı ile periodontal doku yıkım şiddeti arasında orantı olan ve toplumda daha yaygın gözlenen periodontitis tablosudur [64]. Agresif periodontitis ise hızlı bir şekilde alveolar kemik ve ataşman kaybı görülen, sıklıkla genç bireylerde, ailesel geçiş öyküsü olan, mikrobiyal dental plak miktarı ile periodontal doku yıkım şiddeti arasında orantı olmadığı periodontitis çeşididir [65].

2017 yılında yapılan sınıflamada, 1999 sınıflamasında ‘agresif’ ve ‘kronik’ olarak tanımlanmış olan periodontitis türleri ‘‘periodontitis’’ başlığı altında toplanmıştır [11].

Periodontitisin klinik özellikleri, ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, sondalamada cep varlığı, spontan kanama, subgingival ve supragingival alanlarda plak ve diş taşı, gingivada ödem, kızarıklık ve keskin olmayan dişeti konturları izlenir [11, 66]. Derin periodontal cepler, hem vertikal hem de horizontal kemik kayıpları, furkasyon tutulumu ve kemik kaybının ilerlediği alandaki dişlerde mobilite ve diş kaybı görülebilir [2, 67]. Periodontitiste ataşman kaybının ana sebebi mikrobiyal dental plağa karşı konak savunma sisteminin verdiği immüno-enflamatuvar yanıttır. Doku kaybı büyük oranda monosit, lenfosit, nötrofil ve diğer savunma hücrelerinin aktive edilmesiyle gerçekleşmektedir [9, 68].



Şekil 2.3. Periodontitis klinik görüntü

2017 sınıflamasıyla birlikte periodontitise, evreleme (staging) ve derecelendirme (grading) ile çok kapsamlı bir sisteme geçildi.

2.3.3.1 Periodontitisin evreleri (Stage)

a. Evre I periodontitis (hafif periodontitis);

Ataşman kaybının ilk görüldüğü evredir. Gingivitis ve periodontitis arasında geçiş evresi olarak görülmüştür. Klinik ataşman kaybının en fazla görüldüğü bölgede interdental kayıp 1-2 mm'dir. Radyografik incelemede kemik kayıpları koronal üçlüde %15'i geçmez, periodontal sebeplerden dolayı kaybedilmiş diş yok ve kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Evre I periodontitisli hastalarda gingival enflamasyona ve biyofilm disbiyozisine yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Erken yaşlarda ataşman kaybı görülmesi kişinin periodontitise karşı duyarlı olduğunun göstergesi olabilir. Periodontitis teşhisinde en önemli standartlardan olan sondalama kanama, erken klinik ataşman kaybını saptamada yetersiz kalabilmektedir [69].

b. Evre II periodontitis (orta şiddette periodontitis);

Ataşman kaybının en fazla olduğu bölgede interdental kayıp 3-4 mm'dir. Radyografik incelemede kemik kayıpları koronal üçlüde %15-33 arasında, periodontal sebeplerden dolayı kaybedilmiş diş yok ve kemik kaybı çoğunlukla horizontaldir. Sondalama 5 mm veya daha az periodotal cep derinliği vardır. Bu evredeki tedavi planlaması diğer birçok vakaya göre daha kolay olmasına rağmen evre II periodontitisli hastanın geleneksel tedaviye verdiği cevap dikkatle değerlendirilmelidir. Hastalığın evresi ve konağın tedaviye verdiği cevaba göre tedavi planlaması değiştirilebilmektedir [69].

c. Evre III periodontitis (şiddetli periodontitis);

Ataşman kayıplarında önemli derecede artış söz konusudur ve gerekli tedaviler uygulanmazsa diş kaybı görülebilmektedir. Bu evrede, kökün orta üçlüsüne kadar ilerlemiş derin periodontal lezyonlar bulunur. Derin kemik içi defektlerin varlığı nedeniyle tedavi süreci oldukça karmaşıktır. Ataşman kaybının en çok olduğu bölgede interdental kayıp 5 mm veya daha fazladır. Radyografik incelemede kemik kayıpları kökün orta veya apikal üçlüsüne ulaşmıştır. Periodontal sebeplerden dolayı kaybedilen diş sayısı maksimum 4'tür. Sondalamada 6 mm veya daha fazla cep derinliği vardır. Vertikal kemik kaybı 3 mm veya

daha fazladır. II. veya III. derece furkasyon defekti ve orta derece alveol kret defekti mevcuttur [69].

d. Evre IV periodontitis;

Periodontal dokularda ciddi hasar meydana gelmiştir. Anlamlı derecede periodontal sebeplerle gerçekleşen diş kayıpları sonucu ağızda 20'den az dişin oklüzyonda olduğu ve çiğneme fonksiyonlarında önemli derecede azalma meydana geldiği evredir. Ataşman kaybı interdental bölgede 5 mm veya daha fazladır. Radyografik incelemede kemik kayıpları kökün orta veya apikal üçlüsüne ulaşmıştır. Periodontal sebeplerden dolayı kaybedilen diş sayısı en az 5'tir. Evre IV periodontitis tedavi edilip, kontrol altına alınmazsa tüm dişlerin kaybedilme tehlikesi vardır. Evre IV periodontitis, periodontal lezyonların apikal üçlüye ilerlemesi veya periodontal hasar sonucu çoklu diş kayıplarıyla karakterizedir. Sekonder okluzal travmaya bağlı diş hiper mobilitesi ve diş kaybına bağlı çiğneme fonksiyonu bozuklukları ile sıklıkla komplike bir durumdur. Tedavi yaklaşımının çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonunu/restorasyonunu da kapsayacak şekilde planlanması gerekir [69].

Tablo 2.2. *Periodontitisin şiddeti (interdental klinik ataşman kaybı, radyografik kemik kaybı ve diş kaybı düzeyine göre) yaygınlık ve dağılıma göre tanımlanan periodontitis sınıflandırması [11]*

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	Yıkımın en fazla olduğu bölgedeki interdental klinik ataşman seviyesi	1-2 mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%30)	Kök yüzeyi orta üçlüyü geçiyor	Kök yüzeyi orta üçlüyü geçiyor
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok	Periodontitis kaynaklı en fazla 4 diş kayıp	Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kayıp
Tedavi Zorluğu	Lokal	Sondalamada cep derinliği en fazla 4 mm, Horizontal kemik kayıpları	Sondalamada cep derinliği en fazla 5 mm, Horizontal kemik kayıpları	Sondalamada cep derinliği 6 mm üzeri, Vertikal kemik kayıpları 3 mm ve üzeri, Furkasyon SınıfII/SınıfIII tutulumu, Orta seviye kret defektleri	Evre III'e ek olarak; kompleks tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Çiğnemede fonksiyon kaybı, Sekonder oklüzal travma (mobilitate SınıfII ve üzeri), Şiddetli kret defektleri, Oklüzyon bozukluğu malpozisyon, 20'den az diş
	Kapsam ve Tutulum	Bir tanımlayıcıyı evre ekle	Her evre için tutulumu lokalize (%30'undan az tutulmuş), generalize veya molar/kesici olarak belirtiniz.		

2.4. Periodontal hastalık ile Sistemik Hastalık Arasındaki İlişki

Ağız sağlığı ve genel sağlığın ilişkili olduğu düşüncesi milattan önce Asuriler, Romalılar ve İbraniler güçlü dişlerin sağlıklı bir bünyeyi yansıttığı ve çeşitli sistemik hastalıkların kötü ağız sağlığından ortaya çıktığından bahsedilmiştir [70]. Billings 1912 yılında yayınladığı makalede 'oral sepsis' kavramı, patojen mikroorganizmalarla enfekte edilmiş sınırlı bir doku bölgesinin komşu veya komşu olmayan organların enfeksiyonuna yol açabilen hematojen yayılımı neden olabileceği 'fokal enfeksiyon' kavramına dönüşmüştür [71]. WD Miller, William Hunter, Lancet gibi pek çok diş hekimi oral sepsisin birçok sistemik hastalıklarla çeşitli patojenik koşulların gelişmesinde etyolojik bir rol aldığını ortaya koymuşlardır [22].

İnsanlarda en sık görülen kronik enfeksiyöz hastalıklar gingivitis ve periodontitistir. Periodontal hastalıkların bakteriyemi ve immun kompleksleri sistemik yayılımı riskinden dolayı, sıklıkla sistemik hastalıklarla beraber görülmektedir. Periodontal hastalıklarla ilgili patojenik mikro-organizmaların kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, obezite, prematüre ya da düşük ağırlıklı bebekler, romatoid artrit, üst solunum yolu infeksiyonları, böbrek hastalıklar gibi birçok sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu belirlenmiştir [72, 73].

2.4.1. Periodontal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki

Periodontal hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar karakteristik yönden incelendiğinde genellikle kronik ve multifaktöriyel hastalıklardır [74]. Periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde açıklayan hipotez sistemik inflamasyondur. Her iki hastalıkta, bakteri endotoksinler ve sitokinleri gibi bazı pro-inflamatuvar mediyatörlerin dolaşım sisteminde tespit edilmesi bu hipotezi desteklemektedir [75].

Periodontal hastalıklara neden olan patojenler tek başına direkt ya da indirekt olarak endotel hücre yapısı ve fonksiyonunu etkilemektedir. Bu hipotezin destekleyen araştırmalardan biri Mercanoğlu ve ark. [76] 2004 yılında ülkemizde yapmış olduğu çalışmada, kronik periodontitisli hastaların endotel disfonksiyonu başlangıç periodontal tedavi sonucunda iyileştiğini göstermiştir. İkincisi, kronik periodontitisli hastaların % 43'ünde periodontal sondalama sonrası bakteriyemi meydana geldiği bildirilmiştir [77]. Diğer bir çalışmada, Emingil ve ark. [78] Miyokard İnfarktus (Mİ) geçiren hastalarda periodontal cep derinliği miktarı ve sondalamada kanama skorlarının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Periodontal hastalıklara sebep olan enfeksiyonların tromboemboli oluşumunda rol alarak kardiyak problemlerin ortaya çıkmasında etkili olduğu ifade etmiştir. Ayrıca kronik periodontitisli hastaların diş fırçalama gibi günlük aktivitelerinde odontojenik bakteriyeminin şiddeti, insidansını ve fokal enfeksiyon varlığını daha da arttırdığını gösterilmiştir [79].

Periodontal hastalıkta oluşan bakteriyel yükün kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıkların meydana gelmesinde daha etkili bir risk faktörü olduğunu savunan bazı araştırmacılar, [80–84] periodontitise yol açan en önemli bakterilerden olduğu bilinen *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis*'in aterosklerotik plak oluşumunda da etkili olduğunu ortaya koymuşlardır [81].

Kırmızı kompleks olarak adlandırılan periodontal hastalık patojenlerine karşı oluşan serum antikor cevabın Mİ açısından risk faktörü olup olmadığını göstermek için yapılan araştırmada, *P. gingivalis*'in ileriki zamanlarda Mİ riskini arttırdığı bildirilmiştir [85]. Periodontal hastalık bakterilerinin sistemik etkileri ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin kanıtlanabilir ve doğrulanabilir olduğu bir çok çalışma mevcuttur [86–88].

2.4.2. Periodontal hastalıklar ve diabetes mellitus arasındaki ilişki

Diabetes Mellitus (DM), insülin miktarının yetersizliği veya insülin etki mekanizmasındaki defektler nedeniyle organizmanın yağ, karbonhidrat ve proteinler dengesinin bozulduğu, kronik bir metabolizma bozukluğudur [89]. Türkiye'de 2013 yılında yapılan çalışmada yaklaşık olarak 6,5 milyon kişinin DM hastası olduğu tahmin edilmektedir [90]. Dünya genelinde DM'li hasta sayısının 2035 yılına kadar 592 milyona ulaşması beklenmektedir [91]. DM genel olarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılır.

Tip 1 DM, pankreasın insülin üreten β hücrelerinin yıkımı sonucu yeterli miktarda insülin üretilmemesinden kaynaklanır. Patogenezinde, otoimmün veya viral kaynaklı olabilir [92–94]. β hücreleri, Tip 1 DM genetik olarak yatkın bireyler, yıkıcı bir otoimmün veya viral enfeksiyon gibi bir etkene maruz kaldıklarında ani ve hızlı bir şekilde β hücreleri hasar görebilir [95, 96].

Tip 2 DM, insülin molekülündeki defekt veya insülinin hücre reseptörlerinden kaynaklanır. İnsülin eksiklikten ziyade bozulmuş insülin direnci temsil eder [97]. Tip 2 DM hastaların ilerleyen dönemlerinde insülin üretimi azalabilir ve dışarıdan insülin takviyesine ihtiyaç duyulabilir. Tip 2 DM hastaları genellikle obezdir ve glikoz intoleransı, diyetle ve kilo kontrolü ile iyileştirilebilir. Ek olarak, glikoz seviyelerini kontrol eden ajanlara sıklıkla ihtiyaç duyulur [96].

DM'nin komplikasyonları uzamış hiperglisemi ile doğrudan ilişkilidir. DM'nin genel komplikasyonları nefropati, nöropati, retinopati, makrovasküler hastalık ve yara iyileşmesindeki defektler yer almaktadır. Anormal lipid metabolizması ve kas kaybı nedeniyle aterosklerotik serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalıklar meydana gelebilir. Nöropatiler, periferik duyu kaybı ve dizestezi ile sonuçlanır. Bu semptomlara ek olarak, bazen gastrointestinal nöropati ve ortostatik hipotansiyona yol açan

otonom sinir dejenerasyonu izler. Diyabetik nefropati böbrek fonksiyon bozukluğu gelişerek, hipertansiyon insidansında artışa sebep olabilir [95–98].

DM'nin tipik oral bulguları, mukozada kuruluk ve çatlama, tükürük miktarında azalması, ağız ve dilde yanma hissi, kandida enfeksiyonları, dişeti büyümeleri ve polipleri, periodontal abse, gingivitis, periodontitis ve diş kaybı gibi semptomlardır [2]. DM, periodontal dokuların lokal faktörlere karşı yanıtını değiştirerek, periodontal dokuların iyileşmesini geciktirir ve kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. DM'li hastalarda gingival enflamasyonun prevalansının ve şiddetinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır [2, 99]. DM konak immüno-enflamatuvar reaksiyonlarda ve doku homeostazında bozukluklar yaparak nötrofil, monosit ve makrofaj gibi savunma hücrelerinin fonksiyonunu değiştirir [100]. DM hastalarında nötrofillerin kemotaksis ve fagositik gibi aktiviteleri azalır, bakteriyel proliferasyon artar. Böylece periodontal inflamasyon ve destrüksiyon artar [101, 102].

Periodontitisin DM'nin komplikasyonlarından biri olduğunu günümüz araştırmacılar tarafından kabul görmüştür [100, 103, 104]. Bununla birlikte, DM periodontitis için bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır [105–107]. DM'li bireylerde periodontitis riski diyabetik olmayan bireylere göre yaklaşık üç katı olduğu bildirilmiştir [108]. Artmış riskin belirlenmesinde glisemik kontrol çok önemli olup, hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyi > % 9 olan bireyler, sistemik olarak sağlıklı bireylerden önemli ölçüde daha yüksek periodontitis prevalansına sahiptir [109]. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği, Amerikan Diyabet Birliği ve Uluslararası Diyabet Federasyonu DM tanısı için HbA1C kritik eşik % 6,5 olarak belirlemişlerdir [110].

DM ile periodontitis arasındaki çift yönlü ilişkide, DM periodontitis için bir risk faktörü olmasının yanısıra periodontitisin de glisemik kontrol üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır [104]. Bu hipotez ilk defa Gila Nehri Kızılderili topluluğunda yapılan bir araştırma ile incelenmiş ve çalışma sonucunda şiddetli periodontal hastalığın düşük glisemik kontrol için bir risk faktörü olduğu ortaya koymuştur. İnsülin bağımsız DM tedavisinde periodontal tedavinin önemi vurgulamıştır. Periodontal hastalığın tedavisi sonunda bu hastalarda HbA1C değerinde yaklaşık % 0,4'lük azalma rapor edilmiş ve bu hastalarda metabolik kontrolün iyileştirilebileceğini kanıtlamışlardır [104].

DM'nin ve periodontitisin multifaktöriyel hastalıklar olması, patogenezlerindeki benzerlik, immünolojik ve genetik bazı ortak noktalarının bulunması, bu iki hastalıktan

birinin tedavisi sonrasında diğerk hastalıkta da düzelme sağlandığının görölmesi, bu hastalıkların tedavilerinin eş zamanlı olarak yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur [111, 112].

2.4.3. Periodontal hastalıklar ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasında ilişkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) zararlı gaz ve partiküllere karşı oluşan havayollarını, interstisyumu ve damarları etkileyen, anormal inflamatuvar cevapla karakterize bir sistemik hastalıktır. Özellikle sigara ve tütün ürünlerine karşı gelişmekle birlikte akciğer tutulumu ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu olarak görölmektedir [113].

KOAİ çok sayıda inflamasyon hücrelerinin (epitel-endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, CD8+ T-lenfositleri) ve inflamasyon hücre ürünlerinin (TNF- α , İnterlökin (İL)-8, İL-6, fibrinojen ve C Reaktif Protein (CRP), vb.) rol aldığı inflamatuvar bir hastalıktır [114, 115].

KOAİ'nin en spesifik belirtilerinden olan öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın ilk evrelerinde mevcuttur. Ancak hafif şiddette olduğu için hastalar tarafından başlangıç aşamasında önemsiz ve sigaraya bağlı geliştiğı düşünölür [116]. KOAİ'li hastalarda hırıltılı solunum ve nefes darlığı başlangıçta ağır efor gerektiren durumlarda gözlenirken ilerleyen zamanda günlük işlerde de görölmeye başlar. Hırıltılı solunum ve nefes darlığı, astım olarak değerkendirilebilir, ancak hastalık ilerledikçe atak sayısı artar ve siyanoz görölmeye başlar [117].

KOAİ, insan popölasyonun önemli bir kısmını etkileyen respiratuvar bir hastalık olup, son yıllarda yapılan çalışmalar respiratuvar hastalıklarla periodontal hastalıklar arasında yakın ilişki olduğunu destekleyen önemli bulgulara ortaya koymuştur [118]. Diş, diş protezleri ve periodonsiyum, respiratuvar enfeksiyonlar için bir rezervuar olduğu düşünölmektedir. Pnömoni ve diğerk respiratuvar hastalıkların etiyolojisinde önemli rol alan anaerobik bakterilerin, dental plakta mevcut olduğu ve bu hastalıklar için önemli bir patolojik rezervuar olduğu belirtilmektedir [119].

Mikrobiyal dental plakta bulunan bakterileri respiratuvar hastalıkları etkileme mekanizması:

- Tükürükte bulunan periodontal hastalıklarla ilişkili enzimlerin, mukozal yüzeyleri değıştirerek respiratuvar patojenlerin adezyonunu artırması

- Periodontal hastalıklarla ilişkili tükürükteki enzimlerin, salivar peliküllü yıkarak respiratuvar patojenlere karşı konak savunma mekanizmasının azaltılması.
- Periodontal dokulardan üretilen inflamatuvar mediatörlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ve TNF- α) respiratuvar epiteli modifiye ederek, respiratuvar patojenlerin epitele kolonizasyonunu kolaylaştırır [120].

Oral kavitenin, akciğerle anatomik yakınlığı nedeniyle solunum yolu enfeksiyonları için doğal bir rezervuar durumundadır [121, 122]. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, akciğer enfeksiyonu yapan patojenler ile oral kavitede bulunan mikroorganizmaların benzer olduğu saptanmıştır [123, 124]. Oral kavitede patojenik bakterilerin kolonizasyonunun, oro-farangeal enfeksiyonlara ve respiratuvar hastalıkların gelişiminde ve sıklığında önemli bir etken olabileceği belirtilmiştir [125]. Oral kavitede dişsiz bireylerin doğal dişleri mevcut olan bireylere göre daha fazla pnömoni ve hava yolu enfeksiyonlarının görülme ihtimali daha düşüktür. Huzurevlerinde kalan hastalar üzerinde yapılan çalışmada, mikrobiyal dental plak ve tükürükteki periodontal patojenlerin aspirasyon pnömonisinde önemli risk oluşturduğu tespit edilmiştir [118–120]. Yoğun bakımda yatan hastalara antiseptik veya antibiyotik gargara kombinasyonları uygulandığında pnömoni oluşuma riskinin azaldığı belirten çalışmalar, periodontal hastalıklarla havayolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [16, 126].

Respiratuvar hastalıklar ve periodontal sağlık arasındaki ilişkiye ilk olarak Scannapieco ve ark. çalışmasında bahsedilmiştir [118]. Çalışmada kronik respiratuvar hastalığı olan hastalarda klinik periodontal ölçüm skorlarının daha yüksek ve çok sayıda çürük varlığı tespit edilmiştir. Periodontal ataşman kaybının KOAH'lı bireylerde daha fazla olduğu görülmüştür [127]. Periodontal hastalık ve KOAH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, kötü oral hijyenin, KOAH oluşumu ve şiddeti için önemli bir etken olduğunu gösterilmiştir [121, 127]. Bu çalışmalarda respiratuvar hastalıkların ve tekrarlayan ataklarının önlenmesinde, kötü oral hijyenin düzeltilmesiyle patojenik mikroorganizma sayılarının azaltılması önemi üzerinde durulmaktadır [122, 128].

2.5. Periodontal Hastalıklarda İnflamasyon

İnflamasyon, mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlar veya yaralanmalar sonucu başlatılan koruyucu bir cevaptır [129, 130]. Akut inflamasyon, fiziksel yaralanma ve enfeksiyonlara karşı hemen oluşur ve genellikle kısa sürer. İnflamasyon çözülmeden

kaldığında ise kronikleşir ve doku yıkımı ile iyileşme süreci bir denge halinde kalır; ancak dengenin hassas olduğu her an var olan dengenin yıkıma yönünde değişebilir [131]. Kronik inflamasyon vakalarında, patolojik süreçlerini birbirine bağlayan kısır döngüler bulunmaktadır. Örnek olarak, bir taraftan obezite inflamasyona neden olurken, diğer tarafta kronik inflamasyon kısmen insülin direncini indükleyerek obezite ile ilişkili diyabeti tetikleyebilir [132].

İnflamatuvar yanıtın tipi ve derecesi, uyarının (bakteriyel, viral, parazit, travma vb.) yapısına ve maruz kalınan süreye bağlıdır [133].

Periodontal hastalıklarda periodonto-patojenlerin kendisinin ya da ürünlerinin direkt doku yıkımını veya bu bakterilere karşı oluşan konağın savunma mekanizmasının inflamatuvar mediyatörleri periodontal hastalığın ilerlemesine neden olduğu kabul edilmiştir [134].

Birçok bakteriyel ürün, konak yanıtı etkileyerek, prostoglandin ve sitokinlerin oluşumunu, inflamatuvar hücrelerin, litik enzimlerin üretimini ve osteoklastların aktivasyonunu içeren bir lokal yanıt başlatır. Hücresel aktivasyonun bir sonucu olan mediyatörler (sitokinler, kemokinler, araşidonik asit metabolitleri, proteolitik enzimler vb.) ortama salınarak doku tahribatına ve kemik rezorpsiyonuna neden olunmaktadır [4, 131]. Günümüzde inflamatuvar konak yanıtın periodontal dokularda bakteriyel ürünlerden daha fazla yıkıma sebep olduğu kabul edilmektedir [135].

2.6. Dişeti Oluğu Sıvısı

DOS, dişeti kapillerlerinden kaynaklanan ve birleşim epitelinden sızarak dişeti sulkusuna gelen bir serum komponentidir. Bu sıvı sağlıklı dişetinde az miktarda salgılanırken, mekanik, kimyasal veya bakteriyel uyarılara maruz kaldığında miktarı artar ve içeriği değişir [136, 137].

DOS içerisinde, sitokinler, proteinler, proteinazlar, fosfatazlar, elektrolitler, küçük organik moleküller, spesifik antikorlar, bakteriyel ürünlere karşı üretilen antikorlar, bakteri ve konak kaynaklı enzimleri içeren kan, konak dokuları ve subgingival biyofilm kaynaklı moleküllerin birleşiminden oluşan kompleks yapıdadır [136]. DOS'un organik içeriği serumla benzer olmakla birlikte immünglobulinler ve kompleman faktörleri gibi lokal üretilen ürünleri ve serumda bulunmayan bakteri metabolitlerini de içermektedir [138].

DOS içeriğindeki esas hücreler, epitel hücreleri, lökositler ve bakteri hücreleridir. Bazı yayınlarda DOS içeriğinde virüslerin varlığı da bildirilmiştir [139, 140]. Bazı durumlarda DOS içeriğinde eritrositler tespit edilebilir bu durum ileri derecelerde enflamasyonlara işaret eder [141]. DOS içeriğinde çeşitli elektrolitler de bulunur. En çok bulunan elektrolitler, sodyum, potasyum ve kalsiyum, daha az miktarlarda, flor, fosfat, magnezyum da saptanmıştır [142].

DOS içeriğinde birçok protein ve glikoz içerir, protein konsantrasyonu, enflamasyon varlığında artmaktadır [143]. Ayrıca PMNL'lerden salgılanan myeloperoksidaz ve laktoferrin gibi antibakteriyel ürünler ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler de DOS içeriğinde tespit edilmektedir [143–145]. Bunların yanı sıra DOS'da bağdoku yıkımını gösteren pridinolin ve hidroksiprolin içerir [146].

Yapılan çalışmalarla DOS'un dişeti oluşunda yıkama etkisiyle bazı bakterileri ortamdan uzaklaştırabildiği, konak kökenli veya antibiyotik gibi kanda mevcut olan antibakteriyel ürünlerin dişeti oluşuna taşınmasında önemli bir rol üstlendiği ortaya konulmuştur [147, 148].

Araştırmacılar, DOS'un sağlıklı periodonsiyumda ya hiç salgılanmadığını ya da saatte birkaç mikrolitre gibi oldukça az bir akışa sahip olduğunu ve akış hızının enflamasyon şiddetiyle orantılı olarak arttığını belirtmişlerdir [149, 150]. Goodson ve ark. [151] 2003 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, DOS akış hızı sağlıklı bireylerde ortalama sıg ceplerde 3-8 μ l/saat, orta derinlikteki periodontal ceplerde 20 μ l/saat ve çok derin periodontal ceplerde 137 μ l/saat olduğu tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada periodontitisli bireylerde DOS akış hızının periodontal olarak sağlıklı bireylere göre 30 kat arttığı ve periodontal tedaviyle birlikte DOS akış hızının sağlıklı bireylerdeki seviyesine kadar gerilediğini gerektiğini ortaya koymuştur [152].

DOS'nın akış hızını enflasyonun yanı sıra, sert gıdaların çiğnenmesi, periodontal tedavi sonrası, ovulasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda artmaktadır [143].

Sistemik yolla alınan antibiyotiklerden doksisiklin, minosiklin ve tetrasiklin, Spiramisin ve metronidazolün DOS'a geçtiği bilinen ilaçlardır [153]. DOS'daki spiramisin, metronidazolün konsantrasyonu seruma göre daha yüksek seviyede çıktığı ve uzun süre yüksek kaldığı tespit edilmiştir [154].

Periodontal hastalıkların konak aktivitelerinin incelenmesinde DOS analizi hassas bir tanısal yaklaşımdır. Sağlıklı olamayan bir periodonsiyumda, konağın enflamatuvar cevap ürünleri DOS içeriğinde tespit edilebilmekte ve bu komponentlerin varlığını periodontal hastalığın patogenezi ile ilgili bilgilerin elde edilmesinde oldukça önemlidir. DOS'un biyokimyasal değerlendirilmesi hem periodontal hastalığın erken dönemde saptanması sağlarken hem de bağ doku yıkım ürünleri ve kemik metabolizması ile ilişkiliyi göstermesi açısından oldukça önemlidir. DOS'un biyokimyasal markırlar, hastalığın aktif olduğu dönem ve bölgelerin belirlenmesinde, periodontal tedaviye verilen konak yanıtın değerlendirilmesinde önemli derecede yarar sağlamaktadır [155, 156].

DOS'un içeriği, periodontal doku ile bakteriyel biyofilm arasındaki ilişkinin sonucu olarak değiştiğinden DOS'un biyokimsal analizi bireyin periodontal hastalığın durumu hakkında en doğru bilgiye ulaşmamızı sağlayan ve minimal invaziv bir yöntemdir [157].

2.6.1. Dişeti oluğu yıkama yöntemi

Bölgenin izolasyonu ve kurutulmasından sonra dişeti oluğuna, bir mikro şırınga ile sabit hacimli Hanks'ın dengeli tuz çözeltisi gibi izotonik bir sıvı verilir ve geri toplanır. Elde edilen sıvı seyreltilmiş DOS'un içeriğini ifade eder. Bu sıvı içeriğinde hücreler ve plazma proteinleri gibi çözülebilir ürünler bulunur. Bu tekniğin en büyük dezavantajı aspirasyon prosedürleri sırasında bir miktar sıvının kaybindan dolayı seyreltme miktarı tam olarak belirlenemez ve DOS hacmi doğru bir şekilde ölçülemeyecektir [143].

2.6.2. Kılcal tüpler ve mikropipetler

Bölgenin izolasyonu ve kurutulmasından sonra, çok küçük çaplı kılcal tüpler dişeti oluğunun girişine yerleştirilir. Dişeti oluğundan kılcal etkiyle toplanan sıvının hacmi, DOS'un hareket mesafesinin ölçülmesiyle hesaplanır. Bu teknikte DOS örneği seyreltilmediği ve hacmin tam olarak bilindiği için ideal bir teknik olarak kabul edilir. Bu tekniğin dezavantajı ise periodontal olarak sağlıklı bireylerde DOS çok az miktarda üretildiğinden yeterli miktarda örnek toplamasının zorluğudur [143].

2.6.3. Emici kâğıt şeritler

Çalışmalarda en çok kullanılan yöntemdir. DOS toplamak için standardize edilmiş kâğıt şeritler (periopaper) kullanılır. Kâğıt şeritler sulkus içerisine cep tabanında bir direnç hisseden kadar yer yerleştirilir [54, 136]. Bu tekniğin avantajları kolay, hızlı ve farklı

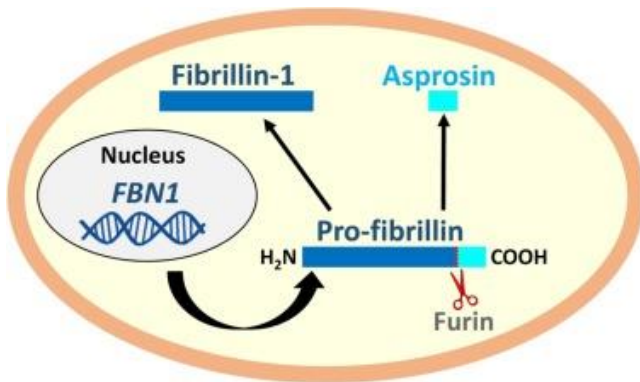
bölgelere uygulanabilmesi ve doğru uygulandığında periodontal dokularda en az travmatik yöntem olmasıdır [143].

DOS içeriğinin analizi, ELISA kitleri, spektrometre, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), enzim immünoassey kitleri, flow sitometri, fluoremetrik kitler gibi farklı yöntemlerle yapılmakta olup en sık kullanılan yöntem ELISA yöntemidir [158].

2.7. Asprosin

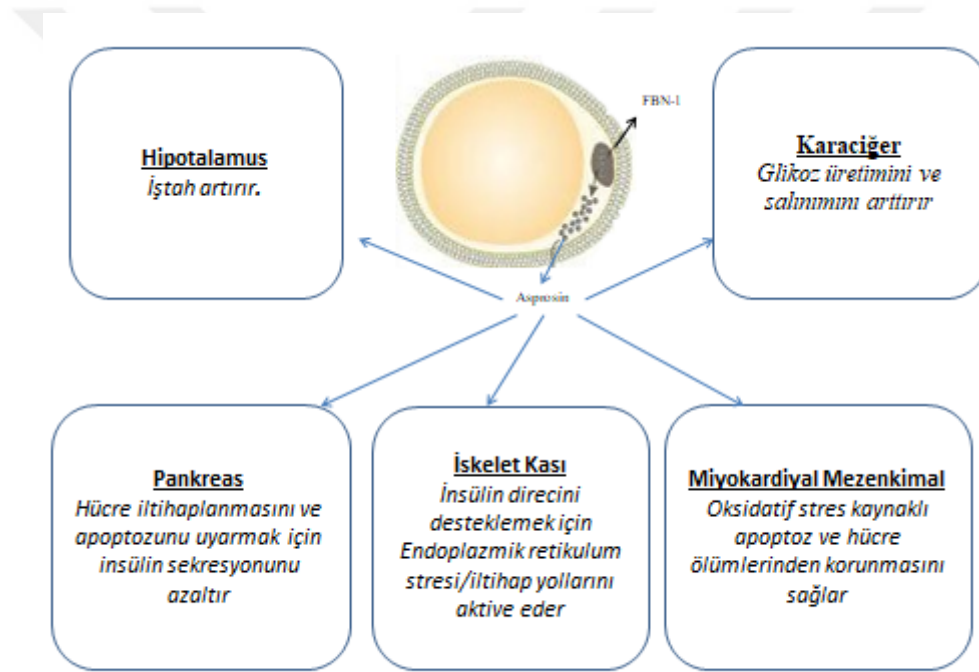
Adipokinler, adipoz dokudan üretilen maddeler olup iştah, kan basıncının düzenlenmesi, enerji, lipid, karbonhidrat metabolizması ve inflamasyon başta olmak üzere birçok önemli görevlere sahiptir. Adipokinlerden biri 2016 yılında yılında Romere ve ark.[17] tarafından keşfedilen ve beyaz adipoz dokudan salgılanan, oreksijenik, glikojenik, protein yapılı bir adipokin olan asprosindir. Asprosin, açlık süresince Fibrillin-1(FBN-1) geninin (ekson 65 ve ekson 66) iki eksonu tarafından kodlanır. Asprosinin glikoz metabolizması gibi birçok metabolik süreçte doğrudan etkili olduğu görülmüş ve hâlen araştırmalar devam etmektedir [17, 159].

Fibrillin-1 geni tarafından üretilen pro-fibrillin, 2871 aminoasit uzunluğunda işlenmemiş bir preproteindir. Furin enzimi pro-fibrillinin C terminal ucundan proteolitik olarak yıkıma uğratarak 2704 aminoasit uzunluğundaki fibrillin-1 proteini ve 140 aminoasit uzunluğundaki asprosin sentezlenir [17, 159, 160] (Şekil 2.2).



Şekil 2.4. Asprosin çalışma şekli [160]

Asprosin, hipotalamusta G proteinleri cAMP-PKA (Protein Kinaz A) yolunu aktifleştirerek Oresijenik aguti ile ilişkili peptit (AgRp) nöronlarının aktivitesi ve iştah artışına sebep olur. Karaciğerde, glikoz üretimini ve dolaşıma salınımını arttırmak için OLFR734'e bağlanır. Pankreas β - hücrelerinde, TLR4'e bağlanır ve TLR/c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aracılı yolu uyararak cAMP seviyelerini inhibe eder. Hücre iltihaplanması ve apoptozunu uyarmak için insülin sekresyonunu azaltır. Mikrokardiyal mezenkimal hücrelerde, hücrelerin oksidatif stres kaynaklı apoptoz ve hücre ölümlerinden korunmasını sağlar. İskelet kasında, insülin direncini desteklemek için protein kinaz C ve SERCA2 aracılı Endoplazmik Retikulum (ER) stresi (*ER stresi, endoplazmik retikulumun yanlış katlanarak hatalı yapıda protein üretmesi*) yollarını aktive eder [161] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Asprosinin olası merkezi ve çevresel etkileri [161]

Açlık koşullarında asprosin sentezlenir ve kana salınarak plazmadaki konsantrasyonu artırılır [17]. Asprosin, G protein-bağlı reseptör (GPCR) aracılığıyla siklik adenosin monofosfat (cAMP) sinyal yolunu aktive ederek karaciğerde glukoz sentezi ve salınımı sağlayarak hipotalamusta iştahı uyarır [19, 162]. Periferik dokular üzerinde etkili olmasıyla birlikte, kan-beyin bariyerini de geçerek santral sinir sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [17, 19, 21, 163].

Kan-beyin bariyerini geçen asprosin, cAMP'ye bağımlı bir yol aktivitesiyle oreksijenik (iştah açıcı) AgRP nöron grubunu uyarır. Aynı zamanda Gama aminobütirik asit (GABA) bağımlı proopiomelanokortin (POMC) nöronları baskılanır. Böylelikle iştah artışı, yağlanma ve vücut ağırlığında artış meydana gelir [17]. Obez bireylerde de AgRP miktarı fazladır. Yapılan birçok çalışma obez bireylerde asprosin miktarının artışına işaret etmektedir [17, 19, 155].

İnsülin direncine sahip insanlarda asprosin seviyesi normal seviyeden daha yüksek bulunmuştur. Asprosinin bu bireylerde azaltılması hiperinsülinemiye karşı önemli bir adımdır. Asprosindeki genetik bir eksiklik iştah azalmasına ve yağsız kütlede artışa neden olur [17, 19].

2.8. Tumor Nekroz Faktor Alfa (TNF- α)

TNF- α , özellikle enflamatuvar ve bağışıklık reaksiyonlarında görev alan, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip, transmembran protein yapılı bir sitokindir. TNF- α , akut faz proteinlerin sekresyonunu uyarır, endotelial hücrelerin geçirgenliğini artırır. Yüzey adezyon moleküllerinin, diğer enflamatuvar mediyatörlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasını indükler [165–167].

TNF- α , kemotaktik sitokinlerin ve siklooksijenazlar gibi diğer mediyatörlerin üretilmesinin uyararak, immün yanıtta önemli bir rol alır, monositleri uyararak interlökin-1 β (IL-1 β) ve platelet aktive edici faktör (PAF) üretimini oldukça önemli göreve sahiptir [168, 169]. TNF- α bu fonksiyonlarla, enflamasyonun başlaması ve devam etmesini düzenleyen en önemli moleküllerden biri olarak kabul edilir [170, 171].

TNF- α 'nın esas kaynağını monosit ve makrofajlar oluşturur. T ve B lenfositleri de önemli miktarda TNF- α üretirler [172, 173]. Bakteriyel lipopolisakkaritler, monosit ve makrofajlar üzerinde TNF- α için en güçlü uyarıcı olarak olduğu bildirilmiştir [172].

Güçlü bir enflamatuvar mediyatör olan TNF- α , enflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır [134]. TNF- α miktarı, gingival inflamasyonun artmasıyla artar. TNF- α 'nın periodontal dokularda yüksek seviyelerde mevcudiyeti periodontitis oluşumunda ve kemik rezorpsiyonunda aktif rol aldığı bildirilmiştir [174]. TNF- α kollajenaz üretmeleri için uyararak dişeti fibroblastlarının yıkımına da sebep olmaktadır [175]. TNF- α 'nın etkileri birçok çalışmada ele alınmış ve TNF- α antagonisti uygulanan periodontal hastalık bölgelerinde inflamatuvar hücre sayısının

% 80 ve alveoler kemik kaybının ise % 60 oranında azaldığı belirtilmiştir [176–178]. Diğer bir çalışmada periodontal hastalık oluşturulmuş deneysel hayvan modellerine enjekte edilen IL-1 ve TNF- α 'yı inhibe edici reseptörlerin, kemiğe yakın enflamatuvar hücreleri %80, osteoklast formasyonunu %67, kemik kaybı miktarını ise %60 azalttığı rapor edilmiştir [179]. TNF- α ayrıca insülin transdüksiyonunu inhibe eder ve diabetes mellitusta insülin direncine katkıda bulunur [180].

Birçok araştırmada TNF- α 'nın periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip olduğu kabul edilmiştir. Periodontal hastalığa sahip bireylerin serum, tükürük ve DOS örneklerinde TNF- α seviyesinin yükseldiği birçok çalışmada bildirilmiştir [181–185].

Yaptığımız literetür taramasında asprosinin periodontal dokular üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmanın amacı birçok lokal ve sistemik etkiye sahip olan asprosin hormonunun periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli bireylerin kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısındaki düzeylerini incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı (Karar No: 2021-13-2). Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümüne tedavi ya da kontrol nedeniyle başvuran hastalara çalışmanın amacı ve uygulanacak işlemler detaylı bir şekilde anlatıldı. Gönüllü olmayı kabul eden bireylere onam formu imzalatıldı. Gönüllü bireylerden detaylı bir şekilde anamnez alınıp, klinik ve radyografik değerlendirme yapıldıktan sonra belirtilen kriterlere uyan hastalar çalışma gruplarına dâhil edildi.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma, Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine 12 Ocak 2022 – 12 Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası, periodontal olarak sağlıklı (n=25), gingivitisli (n=25) ve periodontitisli (n=25) toplam 75 gönüllü hastayla gerçekleştirildi.

3.1.1. Grup 1 (Periodontal olarak sağlıklı): Her dişin 6 bölgesinde yapılan sondalamada kanama indeksine göre $< \%10$ kanama görülen, ≤ 3 mm sondalama cep derinliğine sahip olan ve ataşman kaybı bulunmayan 25 bireyden oluşmaktadır.

3.1.2. Grup 2 (Gingivitisli) : Her dişin 6 bölgesinde yapılan sondalamada kanama indeksine göre $> \%10$ kanama gösteren, ≤ 3 mm sondalamada cep derinliğine sahip olan ve ataşman kaybı bulunmayan 25 bireyden oluşmaktadır.

3.1.3. Grup 3 (Periodontitisli): Her dişin 6 bölgesinde yapılan sondalamada kanama indeksine göre $\leq \%30$ sondalamada kanama gösteren, komşu olmayan en az 2 dişte >3 mm ve <5 mm sondalamada cep derinliğine sahip olan bulunan, radyografide koronal üçlüde horizontal veya vertikal kemik kayıpları $< \%30$ ve periodontal kaynaklı diş kayıpları olmayan 25 bireyden seçilmiştir (Evre I-II Periodontitis).

3.2. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- 18-45 yaş aralığında gönüllü hastalar,
- Sistemik olarak herhangi bir rahatsızlığı olmayan bireyler,

3.3. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Herhangi bir oral veya sistemik hastalığa sahip olan bireyler,
- Düzenli olarak herhangi bir medikasyon kullanan bireyler,
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan bireyler,
- Menapoz ve antropozda olan bireyler,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmüş olan bireyler,
- Günlük ortalama >10 adet sigara kullanan bireyler.

3.4. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastalar gönüllü olmayı kabul ettikten sonra İlk olarak bütün doğal dişlerin 6 yüzeylerinden sondalama cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama indeksi, doğal dişlerin 4 yüzeylerinden plak indeksi, gingival indeks ölçümleri yapıp hasta bilgi formuna kaydedildi. Tüm bu periodontal klinik ölçümlerde standardizasyonu sağlamak için tek bir klinisyen (S.T.) tarafından ölçülerek hasta formlarına kaydedildi.

3.4.1. Sondalama cep derinliği

Gönüllü bireylerin 3. molarların dışında kalan dişlerin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distolingual/palatinal, lingual/palatinal, mesiolingual/palatinal, olmak üzere 6 yüzeyinden 0,5 mm çapında bir periodontal sondla (Williams, Hu Friedy, Şikago, Amerika) ile cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep tabanından serbest dişeti kenarı ile arasındaki mesafe milimetre cinsinden ölçüldü ve hasta bilgi formlarına kaydedildi.

Her gönüllü için sondalanabilen cep derinliği ortalaması değerleri, mevcut diş yüzeylerinden ölçülen sondalanabilen cep derinliği değerlerinin toplamı, mevcut toplam diş sayısı ile indeks alınan diş yüzey sayısı ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.4.2. Klinik ataşman kaybı

Gönüllü bireylerin 3. molar dişleri hariç tüm dişlerin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distolingual/palatinal, lingual/palatinal, mesiolingual/palatinal, olmak üzere 6 yüzeyinden, bir periodontal sondla cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar sond yerleştirilip, cep tabanından mine-sement sınırına olan mesafe, dişin 6 yüzeyinden

milimetrik olarak ölçüldü. Mevcut dişlerin yüzeylerinden ölçülen KAK değerleri toplanıp, Mevcut diş sayısı toplamı ile ölçülen yüzey sayısı (6) çarpımına bölünerek ortalama KAK hesaplandı.

3.4.3. Sondalamada kanama indeksi

Gönüllü bireylerin 3. molar dişleri hariç tüm dişlerin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distolingual/palatinal, lingual/palatinal, mesiolingual/palatinal, olmak üzere 6 yüzeyinde bir periodontal sondla baskı uygulamadan gezdirildi. Sond cepten çıkarıldıktan 20 saniyede sonra kanama görülen yüzeyler için pozitif (+), kanama görülmeyen yüzeyler için negatif (-) olarak skorlanmıştır [186]. Sondalamada kanama indeksi yüzde olarak hesaplandı. SKİ yüzdesi, toplam kanayan bölge sayısının, incelenen diş sayısının 6 ile çarpımına bölünerek 100 ile çarpılmasıyla elde edildi.

3.4.4. Plak indeksi

Gönüllü bireylerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı 3. molar dişler hariç tüm dişlerin ile ağızda bulunan dişlerin 4 yüzeyinden (mesial, bukkal, distal, palatinal/lingual) bir periodontal sondla plak indeksi skorları aşağıdaki gibi kaydedilmiştir.

Tablo 3. 1. Plak İndeks Skorları [187]

0	Bakteri plağı yok.
1	Gözle fark bakteri plağı yok ancak sond sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak mevcuttur.
2	Gözle görülen, dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta düzeyde plak varlığı mevcuttur.
3	Dişetinde ve diş yüzeyinde yoğun olarak, sulkusu doldurur şeklinde plak mevcuttur.

Her gönüllü için plak indeksi ortalama değerleri, mevcut dişlerin yüzeylerinden ölçülen plak indeksi değerleri toplamı, mevcut diş sayısının, diş yüzey sayısı ile çarpımına bölünmesiyle bulundu.

3.4.5. Gingival indeks

Gönüllü bireylerin diş eti sağlık durumlarını belirleyip gruplandırmak için bir periodontal sond kullanılarak, sondun diş eti oluşunda gezdirilmesi ile her dişin 4

bölgesinden (mesial, distal, bukkal, lingual/palatinal) gingival indeks değerleri hesaplanıp hasta formlarına aşağıdaki gibi kaydedilmiştir[188].

Tablo 3.2. Gingival İndeks Skorları [188]

0	Dişeti rengi normal
1	Hafif enflamasyon, hafif renkte değişiklik, hafif ödem, sondalamada kanama yok
2	Orta dereceli enflamasyon, kızamıklık, parlaklık, ödem, sondalamada ile kanama var
3	Şiddetli enflamasyon, dişeti belirgin kızamıklık, ödem ve sondalamada kanamaya eğilimlidir

Her gönüllü için gingival indeksi değerlerinin ortalaması, mevcut dişlerin yüzeylerinden ölçülen gingival indeksi değerleri toplamı, mevcut toplam diş sayısının, diş yüzey sayısı ile çarpımına bölünmesiyle bulundu.

3.5. DOS Örneklerin Elde Edilmesi

DOS örneklerinde standardizasyon sağlamak adına gönüllü bireylere randevuya gelmeden önce ez az 2 saat içinde herhangi bir şey tüketmemeleri tembih edildi, örnekler sabah saat 9-11 aralığında alındı. Örnekler genel olarak 26 numaralı dişten toplandı, bu dişin eksikliğinde 25 numaralı dişten alındı. 25 numaralı diş eksikliği durumunda 24 numaralı dişlerden alındı. Örneklerin toplandığı tükürük kontaminasyonunu engellemek amacıyla pamuk rulolar yardımıyla izole edildi. Örnek alınacak bölgede yumuşak veya sert eklendiler varsa bunlar dişetinde herhangi bir travma oluşturmaktan uzaklaştırıldı. Daha sonra hava spreyi yardımıyla bölge kurutuldu. DOS örnekleri özel olarak hazırlanmış kağıt stripler (Periopaper®, Ora Flow Inc., Amityville, NY, Amerika) dişeti tabanında hafif direnç hissedilecek şekilde yerleştirildi. Kan veya tükürükle kontamine olan örnekler dahil edilmeyip izolasyon önlemleri sağlanarak örnekler tekrarlandı. Kâğıt stripler sulkusta 30sn bekletildikten sonra eppendorf tüpünün içerisine konularak ağızları kapatıldı. Örnekler önce -20°C doldurucuya konuldu ve en geç 24 saat içerisinde -80 °C dolduruculara taşındı. Numuneler analiz gününe kadar muhafaza edildi.



Şekil 3.1. DOS örneğinin elde edilişi

3.6. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan bireylerden örnek alınma işlemler sabah saat 9-11 aralığında gerçekleştirildi. Gönüllülerden randevu saatinden en az 2 saat öncesinde herhangi bir besin almamaları ve fırçalama gibi oral temizlik yapmamaları telkin edildi. Örnekler alınmadan 5 dk önce ağızları su ile ağızları çalkatıldı, alınan örnekler eppendorf tüplerine yerleştirilerek ağızları kapatıldı. Örnekler önce -20°C doldurucuya konuldu ve en geç 24 saat içerisinde -80 °C dolduruculara taşındı. Numuneler analiz gününe kadar muhafaza edildi.

3.7. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan hastaların ölçümleri yapılarak örnek alınması için randevu oluşturuldu. Serum analizi için antekübital fossadan hemogram tüpleriyle (Vacutainer®, İngiltere) 5 ml kan alınarak, 3000 rpm 8 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak önce -20°C doldurucuya konuldu ve en geç 24 saat içerisinde -80 °C dolduruculara taşındı. Numuneler analiz gününe kadar muhafaza edildi.

3.8. Biyokimyasal Analiz

DOS, tükürük ve serum örneklerinden asprosin ve TNF- α 'nın seviyelerinin belirlenmesi ELISA yöntemi ile Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında, Asprosin (USCN Wuhan, Hantsın, Amerika, Lot: L220428094), TNF- α

(USCN Wuhan, Hantsın, Amarika, Lot: L220428079) ELISA ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Analizlerin tüm aşamaları üretici firmanın kullanım talimatlarında belirttiği gibi steril bir ortamda sağlandı.

3.8.1. DOS örneklerinin ELISA için hazırlanması

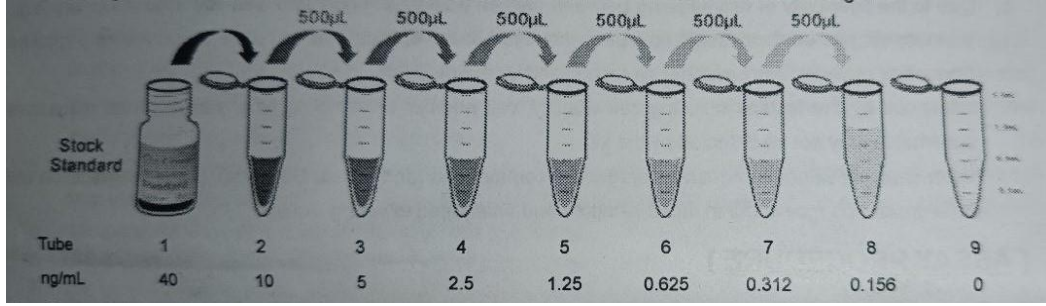
DOS örnekleri bir gece öncesinden -80 °C'den çıkartılıp 200 mikrolitre(μ l) PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Phosphate-Buffered Saline karışımı) eklendikten sonra 175 rpm'de 15 dakika orbital çalkalayıcı karıştırıldı. 1 gün sonra 13.000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi. Son olarak vorteks yardımıyla karıştırılıp ELISA kitin içindeki 96 kuyucuklu plaka şablonuna standart ve örnekler yerleştirildi.

3.8.2 Serum ve tükürük örneklerinin ELISA için hazırlanması

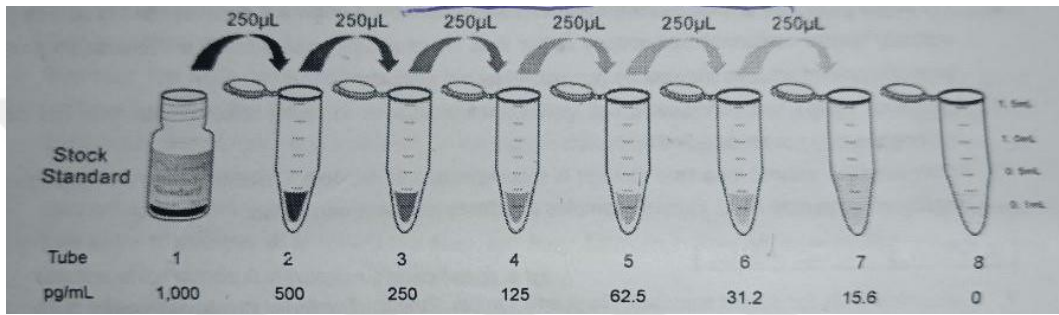
Serum ve tükürük örnekleri bir gece öncesinde -80 °C'den çıkartılıp 1 gece +4 °C'de bekletildi. Örnekler vorteks yardımıyla karıştırılıp ELISA kitinin içindeki 96 kuyucuklu plaka şablonuna standart ve örnekler yerleştirildi.

3.8.3 Serum, tükürük ve DOS örneklerinin asprosin ve TNF- α analizi

Asprosin parametresi kendine ait standartı, 1 ml standart, TNF- α parametresi kendine ait standartı 0,5 ml seyreltici ile sulandırıldı, köpük oluşturmada nazıkçe 10 dk çalkalandı. Hazırlanan asprosin standart konsantrasyonu 40 ng/mL, TNF- α 1,000 pg/mL'dir. Stok solüsyon olarak hazırlanan standart konsantrasyonlardan seri dilüsyon yapıldı. Asprosin için ilk kuyu 750 diğerler kuyularda 500 μ l olacak şekilde standart solüsyonu içeren 7 kuyu hazırlandı ve TNF- α için kuyularda 250 μ l olacak şekilde standart solüsyonu içeren 7 kuyu hazırlandı aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi (Şekil 4 ve Şekil 5) seri dilüsyon gerçekleştirildi. Her kuyunun transferinde konsantrasyonların sağlanabilmesi için ayrı pipet uçları kullanıldı ve transferler sırasında kuyulardaki sıvıların iyice karışması sağlandı. Standart seyreltinin son kuyudaki konsantrasyonu TNF- α ve asprosin için sırasıyla, 0 pg/mL ve 0 ng/mL'dir.



Şekil 3.2. Asprosin standart hazırlaması



Şekil 3.3. TNF- α standart hazırlaması

Her bir parametre için firmanın belirttiği şekilde aşağıdaki aşamalar tekrarlandı.

Aşama 1: Antikor içerikli plakada seyreltilmiş standart, kör ve numune için kuyuları yerleştirildi. Standart için 7 kuyucuk, kör için 1 kuyucuk hazırlandı. Diğer uygun kuyucuklara numuneler yerleştirildi. Daha sonra standart, kör solüsyonları ve numunelerin her bir dilüsyonunun 100 µl olarak eklendi. Plaka kapatıcı ile kapatıldıktan sonra ETÜV’de 37°C’de 1 saat inkübe edildi.

Aşama 2: İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklardaki sıvılar çıkartıldı, firmanın belirttiği şekilde kuyucuklar yıkanmadı.

Aşama 3: Her kuyucuğa 100 µl Saptama Reaktif A çalışma solüsyonu eklenildi, kuyuları plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C’de 1 saat inkübe edildi.

Aşama 4: İnkübasyon sonrası Saptama Reaktif A kuyulardan uzaklaştırıldı. 8 kanallı pipet aracılığıyla her kuyu 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kalan sıvı tamamen uzaklaştırıldı. Her yıkama arası 1-2 dakika bekletildi ve bu işlem 3 defa

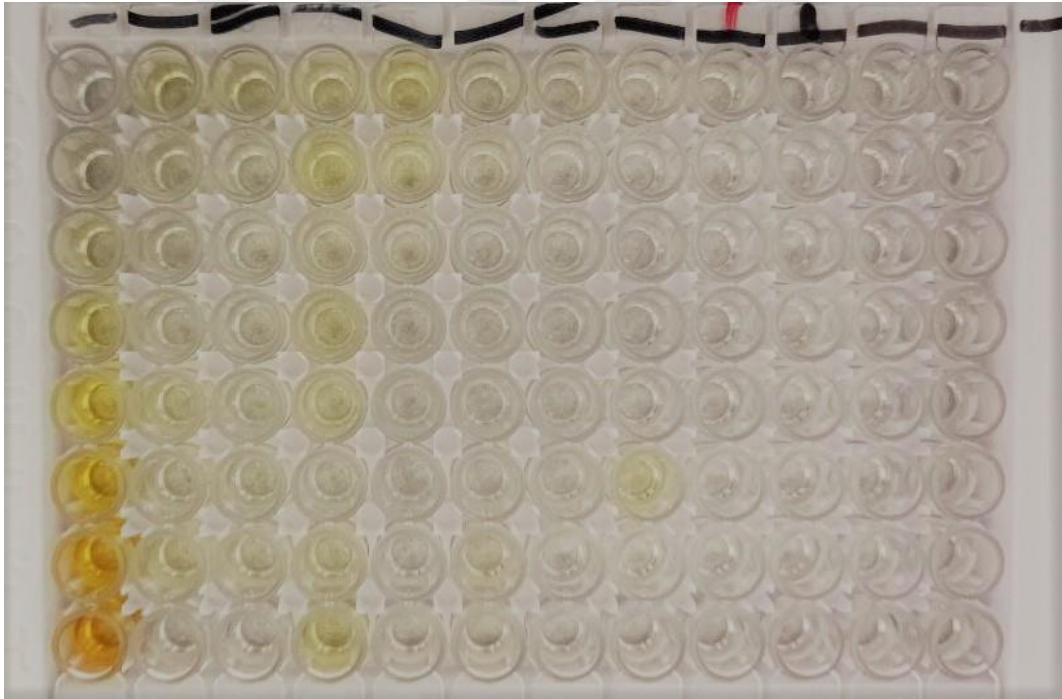
tekrarlandı. Son yıkamadan sonra plaka boşaltılıp, ters çevrilerek emici bir kâğıt üzerinde bekletildi.

Aşama 5: Her kuyucuğa 100 µl Saptama Reaktifi B çalışma solüsyonu eklendi, kuyular, plaka kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

Aşama 6: Yıkama işlemini 4. adımda olduğu gibi firma talimatlarına uygun şekilde toplam 5 kez tekrarlandı.

Aşama 7: Her kuyucuğa 90 µl Substrat Solüsyonu eklendi. Sıvının, substrat çözeltisinin eklenmesiyle maviye doğru renk değişimi gözlenmeye başladı. Plaka kapatıcı değiştirilerek örtüldü. 37°C'de 30 dakikayı aşmayacak şekilde 10-20 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi.

Aşama 8: Her kuyuya 50 µl Stop Solution eklendi. Plakanın kenarına nazıkçe vurularak sıvının karışması sağlandı. Kuyulardaki sıvıların sarıya doğru renk değişirdi (Şekil 6).



Şekil 3.4. Stop solüsyonu sonrası kuyulardaki sıvının sarıya doğru renk değişimi

Aşama 9: Plakanın altındaki herhangi bir su damlasını, parmak izi veya kabarcık olup oluşmadığı kontrol edildi ve zaman kaybetmeden 450 nm'de spektrofotometrik

mikroplaka okuyucu ile kuyuların absorbands değerleri ölçüldü (Thermo Scientific Varioskan® Flash User Manual, Finlandiya).

Ölçüm sonrası numunelerin absorbands değerlendiren bir program (Curve Expert, Versiyon 1.4, Amerika) yardımıyla asprosin ve TNF- α konsantrasyonları hesaplanıp, non-lineer regresyon modeli kullanılarak protein konsantrasyonları ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bir paket programı (SPSS, Versiyon 25, Amerika) kullanılarak yapılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Elde edilen verilerin normallik dağılımları basıklık ve çarpıklık değerlerine göre incelenmiş, normal dağılım gösterdiği tespit edilmiş ve aynı zamanda parametrik testlerin, parametrik olmayan testlere göre daha geçerli sonuçlar vermesi nedeniyle parametrik testler uygulanmıştır [189]. Gruplar arasındaki verileri karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi ANOVA kullanılmış ve anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. ANOVA istatistiğindeki F değerinin anlamlı çıkması durumunda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için ise Bonferonni post-hoc testi uygulanmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare(X^2) testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Çalışmamıza 19-45 yaş aralığında 75 birey dahil edildi. Bu çalışmada bireyler sağlıklı bireyler (% 33,3), gingivitis olan hastalar (% 33,3), başlangıç (Evre I-II) seviyede periodontitis hastaları (% 33,3) olarak tanımlandı. Katılımcıların yaş ortalaması $27,89 \pm 5,28$ olarak belirlenmiştir. Katılımcıların % 48’i (n=36) kadın, %52,0’ı (n=39) erkektir.

Tablo 4. 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Değişkenler	N (%)
Gruplar	Sağlıklı 25 (33,33)
	Gingivitis 25 (33,33)
	Periodontitis 25 (33,33)
Cinsiyet	Kadın 36 (48)
	Erkek 39 (52)
Eğitim Durumu	İlkokul 4 (5,33)
	Ortaokul 5 (6,67)
	Lise 17 (22,67)
	Ön Lisans 9 (12)
	Lisans 31 (41,33)
	Yüksek Lisans 9 (12)
Yaş (Ort $\pm$ SS) (min-maks)	27,89 $\pm$ 5,28 (19 -45)

N: Katılımcı sayısı, Ort: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks:Maksimum

Periodontal teşhisin cinsiyet ve eğitim durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Çalışma grupları ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,852$). Buna karşın çalışma gruplarının eğitim seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Sağlıklı grupta üniversite düzeyinde eğitime sahip bireyler diğer gruplara göre daha fazladır.

Tablo 4.2. Periodontal teşhisin cinsiyet ve eğitim durumuna göre karşılaştırılması

		Sağlıklı	Gingivitis	Periodontitis	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Kadın	12 (48)	11 (44)	13 (52)	0,852
	Erkek	13 (52)	14 (56)	12 (48)	
Eğitim Durumu	İlköğretim	0 (0)	6 (24)	3 (12)	0,006*
	Lise	2 (8)	6 (24)	9 (36)	
	Üniversite	23(92)	13 (52)	13 (52)	

N: Katılımcı sayısı, * $p < 0,05$; Ki-kare testi

Grupların yaş ve klinik periodontal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te belirtilmiştir. Çalışma gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,987$). SCD, SKİ, Pİ ve Gİ değerleri çalışma gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). Buna göre periodontitis grubunda SCD, SKİ, Pİ ve Gİ skorları en yüksek değere sahipken, sağlıklı grupta SCD, SKİ, Pİ ve Gİ skorları en düşük değere sahip olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3. Grupların yaş ve klinik periodondal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sağlıklı	Gingivitis	Periodontitis	F	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
Yaş	27,76 $\pm$ 5,37	28 $\pm$ 5,66	27,92 $\pm$ 5,01	0,013	0,987
SCD	1,4 $\pm$ 0,14 ^c	1,97 $\pm$ 0,13 ^b	3,16 $\pm$ 0,48 ^a	222,844	0,001*
KAK	0	0	1,03 $\pm$ 0,34	-	-
SKİ	3,68 $\pm$ 1,59 ^c	48,23 $\pm$ 5,7 ^b	73,19 $\pm$ 6,51 ^a	1199,89	0,001*
Pİ	0,5 $\pm$ 0,17 ^c	1,23 $\pm$ 0,21 ^b	1,99 $\pm$ 0,25 ^a	305,138	0,001*
Gİ	0,22 $\pm$ 0,11 ^c	0,98 $\pm$ 0,19 ^b	1,85 $\pm$ 0,26 ^a	438,718	0,001*

F: Farkın büyüklüğü, N: Katılımcı sayısı, Ort: Aritmetik Ortalama, SS=Standart Sapma, * $p < 0,05$; Varyans Analizi (ANOVA); a,b,c: Farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı simgelemektedir (Bonferonni)

Katılımcıların asprosin ve TNF- α düzeylerinin basıklık ve çarpıklık değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Katılımcıların çarpıklık değerleri +/- 1,5; basıklık değerleri ise +/-3 arasında olduğu ve normallik dağılıma uyduğu tespit edilmiştir [189] .

Tablo 4.4. Katılımcıların asprosin ve TNF- α düzeylerinin basıklık ve çarpıklık değerleri

	N	Ort	SS	Çarpıklık	Basıklık
Asprosin (Serum)	75	0,188	0,125	-0,342	-1,368
Asprosin (Tükürük)	75	0,126	0,079	-0,260	-1,183
Asprosin (DOS)	75	0,088	0,053	0,146	-0,509
TNF-α (Serum)	75	13,370	10,337	0,913	-0,046
TNF-α (Tükürük)	75	7,372	4,759	0,972	-0,047
TNF-α (DOS)	75	5,346	3,216	1,347	2,228

N: Katılımcı sayısı, Ort: Aritmetik Ortalama, SS=Standart Sapma, DOS: Dişeti oluğu sıvısı

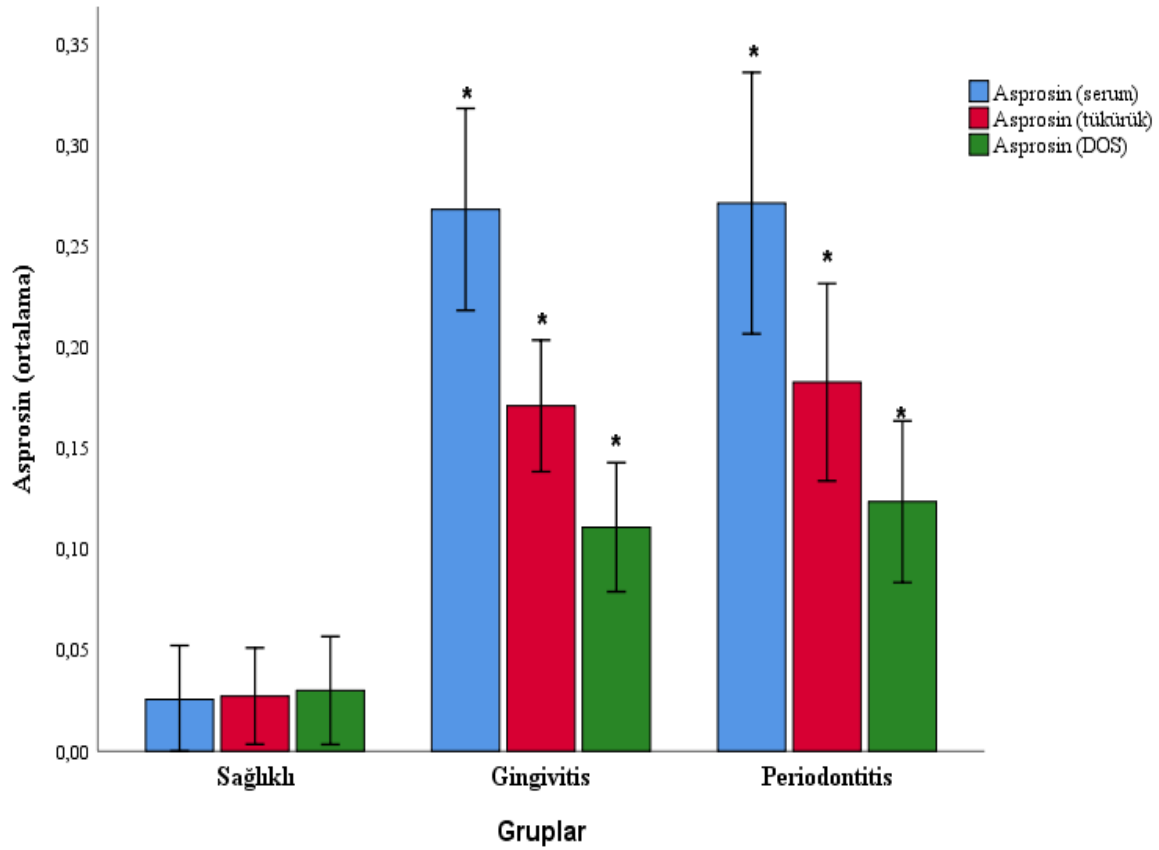
Grupların farklı sınıflardan elde edilen asprosin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Yapılan ANOVA analizine göre, serum, tükürük ve DOS yöntemleriyle elde edilen Asprosin değerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Farkın kaynağını belirlemek için yapılan post-hoc analizi sonucuna göre Asprosin değeri; Periodontitis ve Gingivitis gruplarında, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($p<0,001$), ancak Periodontitis ve Gingivitis grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların farklı sıvılardan elde edilen asprosin değerleri

		Ort	SS	F	P*	Fark
Asprosin (Serum)	Sağlıklı	0,025	0,026	201,45	<0,001*	g, p > s (p<0,001)
	Gingivitis	0,268	0,049			
	Periodontitis	0,271	0,064			
Asprosin (Tükürük)	Sağlıklı	0,027	0,023	139,69	<0,001*	g, p > s (p<0,001)
	Gingivitis	0,170	0,032			
	Periodontitis	0,182	0,048			
Asprosin (DOS)	Sağlıklı	0,029	0,026	57,82	<0,001*	g, p > s (p<0,001)
	Gingivitis	0,110	0,031			
	Periodontitis	0,123	0,039			

*p** : İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır

F: Farkın büyüklüğü, *s*: Sağlıklı grup, *g*: Gingivitis grubu, *p*: periodontitis grubu, *DOS*: Dişeti Oluğu Sıvısı



Şekil 4.1. Grupların, farklı sıvılardan elde edilen asprosin değerlerinin grafiksel olarak gösterimi

* : İstatistiksel olarak test grupları, sağlıklı gruptan daha yüksek ($p < 0,05$), DOS: Dişeti oluğu sıvısı

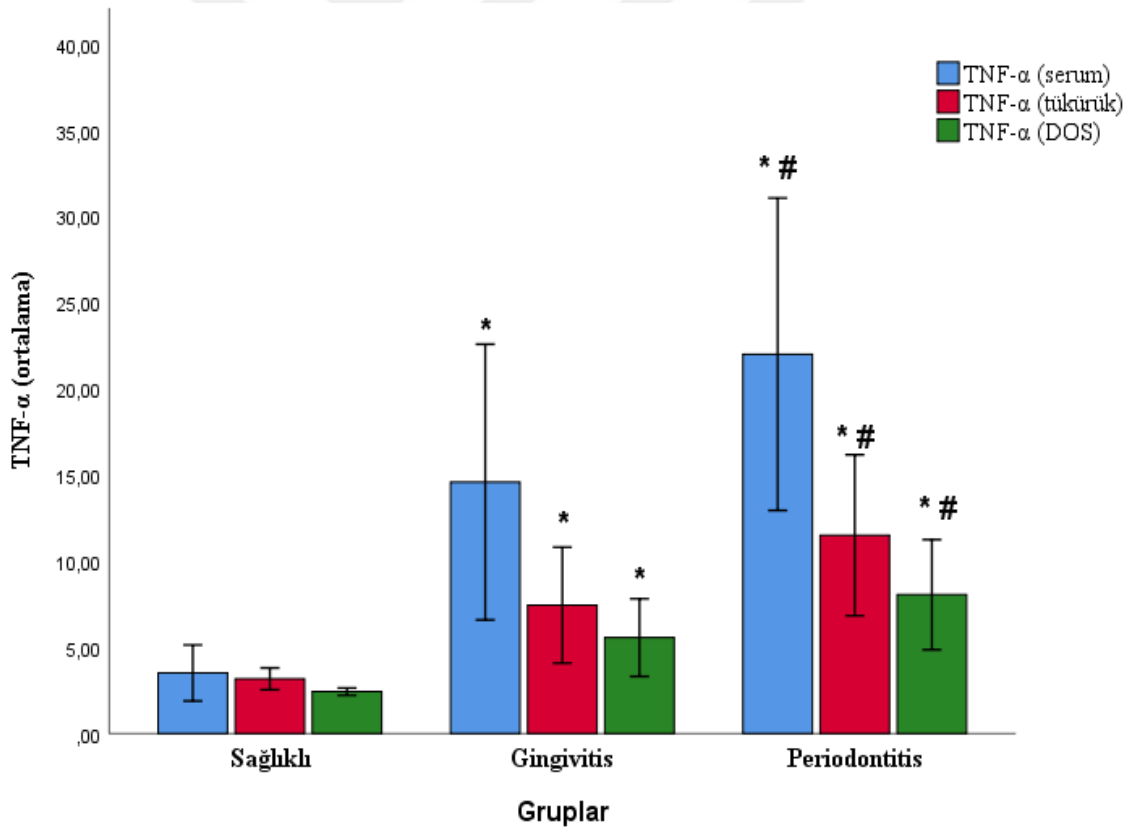
Grupların farklı sıvılardan elde edilen TNF- α değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Serum, tükürük ve DOS sıvılardan elde edilen TNF- α değerleri gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Farkın kaynağını belirlemek için yapılan bonferonni post-hoc analizi sonucuna göre TNF- α değerleri; Periodontitis ve Gingivitis gruplarında, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. Ayrıca periodontitis grubundan elde edilen TNF- α değerlerinin de, Gingivitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,001$).

Tablo 4.6. Grupların farklı sıvılardan elde edilen TNF- α değerleri

		Ort	SS	F	P*	Fark
TNF- α (Serum)	Sağlıklı	3,509	1,626	43,676	<0,001*	g, p > s (p<0,001) p > g (p=0,001)
	Gingivitis	14,591	7,998			
	Periodontitis	22,011	9,069			
TNF- α (Tükürük)	Sağlıklı	3,164	0,633	38,858	<0,001*	g, p > s p > g (p<0,001)
	Gingivitis	7,445	3,366			
	Periodontitis	11,506	4,674			
TNF- α (DOS)	Sağlıklı	2,424	0,214	38,923	<0,001*	g, p > s (p<0,001) p > g (p=0,001)
	Gingivitis	5,561	2,253			
	Periodontitis	8,053	3,194			

p* : İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır

F: Farkın büyüklüğü, s: Sağlıklı grup, g: Gingivitis grubu, p: periodontitis grubu, DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı



Şekil 4.2. Grupların, sıvılardan elde edilen asprosin değerlerinin grafiksel olarak gösterimi

* : İstatistiksel olarak test grupları, sağlıklı gruptan daha yüksek (p<0,05), #:İstatistiksel olarak Gingivitis grubundan daha yüksek, DOS: Dişeti oluğu sıvısı

Aynı zamanda tüm verilerin istatistikleri, parametrik olmayan yöntem olan Kruskal Wallis testi ile de doğrulanmış olup, yukarıdaki ANOVA sonuçlarında olduğu gibi TNF- α ve Asprosin için tüm yöntemlerle elde edilen değerlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).



5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, dişler üzerindeki bakteri birikimlerine yanıt olarak periodontal dokularda meydana gelen enflamatuvar süreci ifade eder ve patojenik bakteri birikimlerinin oluşturduğu enflamatuvar yanıtlar dişin destek dokularında kayıplara hatta kontrol altına alınmazsa, dişin kaybına neden olur [38]. Periodontitisin oluşması için, mikrobiyal dental plağın varlığı şart olsa da bu tek başına hastalığın oluşması için yeterli değildir. Hastalık, biyofilm ve inflamasyona ve konak savunma sisteminin arasındaki kompleks etkileşimden kaynaklanır ve bu etkileşimler periodontal dokuların esas yıkım sebebidir [190].

Mikroorganizmalar kendilerine ait virülans faktörleri ile doğrudan konak yıkımına neden olurken salgıladıkları enzimler sonucu konak dokunun uyarılmasıyla konaktan salgılanan doku yıkıcı enzimlerle de dolaylı yoldan etki ederler. Periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi veren SCD, SKİ, KAK, Pİ ve Gİ gibi klinik parametrelere ek olarak konaktan salgılanan mediyatörlerin tükürük ve DOS gibi oral biyolojik sıvıların incelenmesine ihtiyaç duyulmuştur [191].

Hastalık yapıcı patojenlerde, konak savunmasını nötralize etmek ve periodonsiyumunu yıkıma uğratan pek çok güçlü virulans faktörleri bulunmakta ve bu virulans faktörlerin yıkıcı etkilerinin yanı sıra, salgıladıkları enzimler aracılığıyla konağı uyarak konak dokularından doku yıkımına sebep olabilecek çeşitli mediatörlerin salınmasını sağlamaktadır [47]. Bu durum bize, doku yıkımında sadece patojen türlerin rol almadığını, aynı zamanda konak savunma sisteminde patojenler arasındaki dengenin çok önemli olduğunu göstermektedir [2].

Konak savunma hattı, subgingival biyofilmden gelen patojenik bakteri ve ürünlerini kontrol altına alabilmek için kronik immüno-enflamatuvar bir yanıt oluşturur [192]. Bu konak yanıtı, periodontal dokuları bir taraftan patojenlerin derin dokulara yayılmasını engellerken, diğer taraftan da çevresindeki hücrelere ve ekstrasellüler matrikse zarar veren enzimler, sitokinler ve prostaglandinler gibi enflamatuvar moleküller ortama salınmaktadır [193, 194]. Bu sebepten dolayı günümüzde periodontal hastalıklara sebep olan bakterilerin patolojisini anlamaya yönelik araştırmalar, yerini konağın bu patojenlere karşı oluşturduğu cevabın mekanizmalarını anlamaya bırakmıştır [2].

Periodontal dokularda üretilen sitokinler ve diğer enflamatuvar mediyatörlerin yüksek miktarda ve uzun süre üretilmesi, doku hasarına ve klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olur [2]. Bu tür sitokinlerin varlığı tükürük, serum ve DOS gibi içeriklerde değişimler meydana getirebilmektedir ve hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde bu örnekler sıklıkla kullanılmaktadır [195–197].

Çalışmamızda bireylerden alınan kan, tükürük ve DOS örneklerinde Asprosin ve TNF- α seviyelerini hem lokal hem de sistemik olarak değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık. Bu markır seviyelerini etkileyebilecek sistemik hastalığa sahip bireyler çalışma dışı tutuldu. Çeşitli sistemik hastalıklarda periodontal hastalık görülme riskinin normalden fazla olduğu veya periodontal hastalığın şiddeti üzerine etkili olduğu belirtilmiştir [198].

Yaşlılık, vücudun geriye dönüşü olmayan şekilde yıpranması ve işlevlerinin bozulmaya başlaması şeklinde tanımlanmaktadır. İnsan vücudunda yaşlanmanın etkisi bütün doku ve organlarda izlenmektedir. Yaşlanmanın etkileri fizyolojik, immünolojik, psikolojik ve çevresel faktörler olduğu bilinmektedir [199, 200]. Yaşlanmayla birlikte ağız ve ağız çevreleyen dokularda çok önemli değişiklikler meydana gelmektedir [201]. Tükürük akış hızında azalma, ağız mukozasında ve kaslarda atrofi, dokuların yenilenme kapasitesinde azalma ve hücre geçirgenliğinde değişiklik gözlenmektedir [202].

Yaş ilerledikçe periodonsiyum üzerinde birçok değişikliğe sebep olmakla birlikte, periodontal hastalıkların sıklığını ve şiddetini arttırdığı bildirilmiştir [203, 204]. Yaşlanmayla birlikte periodontal ligamentin kalınlığı, dişeti ve periodontal ligament hücrelerinin sayısı, mitotik aktivite, kollagen lifler ve kollagen sentezinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir [205]. Bu nedenle çalışmamızın popülasyonu gönüllü bireyler arasında standardizasyonu sağlamak için birbirine yakın yaş gruplarından oluşturuldu.

Periodontitis, en yaygın immünoinflamatuvar hastalıklarından biri olarak kabul edilmiştir. Patojenik bakteri-konak etkileşiminden kaynaklanmakta ve periodontal doku harabiyetine neden olmaktadır. Periodontal dokuların klinik olarak değerlendirilmesinde sıklıkla, sondalama cep derinliği, sondalamada kanama indeksi, klinik ataşman kaybı, gingival indeks ve periodontal hastalık indeksi kullanılmaktadır [41, 206]. Bu klinik ölçümler, ayrıca erken teşhis ve tedavi planlamasında daha başarılı sonuçlar elde edilmesinde referans olarak kabul edilmektedir [207, 208].

Dede ve ark. [209] 2016 yılında yapmış olduğu çalışmasında periodontitisli ve gingivitisli bireyleri, periodontal olarak sağlıklı bireylerle ile kıyaslandığında Pİ, Gİ, SCD, SKİ ve KAK parametrelerin değerleri istatistiksel olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Shojaee ve ark. [210] 2013 yılında sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli 90 hastada yapmış olduğu çalışmada Gİ, KAK, SCD ve SKİ değerleri; periodontitisli bireylerde gingivitis ve sağlıklı gruba göre yüksek bulunurken, gingivitisli bireyler, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bahsedilen parametrelere ilişkin çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bu iki çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Periodontal hastalıkların klinik teşhisinde sıklıkla kullanılan SCD, SKİ, KAK, Pİ ve Gİ gibi klinik parametreler, periodontal hastalıkların şiddetinin, prognozunun ve tedavi sonrası iyileşme durumunun değerlendirilmesinde yeterince hassas ölçüm sağlayamamaktadır. Bu sebeple, dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serum örneklerinde tespit edilebilen bazı markırlar, periodontal hastalıkların hem lokal hem de sistemik etkileri hakkında daha değerli sonuçlar elde edilmektedir [211].

Diş hekimleri oral enfeksiyonun sistemik etkilerini yönetmek için geleneksel tanı araçlarıyla birlikte güncel tanı ve teşhis metodlarını uygulaması gerekmektedir. Oral enfeksiyondan olan periodontitisle ilişkili sistemik riski azaltmak için yeni teşhis ve tedavi protokolü oluşturmak, yapılacak işlemlerin sadece oral bölge ile sınırlı olmadığına bilincinde olmalıdır. Ayrıca periodontitisin sistemik etkileri için çeşitli hormon ve biyokimyasal markırların analizinin hekimler tarafından yapılması ve bu doğrultuda hasta tedavi protokolü ve motivasyonu geliştirilmelidir [212].

Son yıllarda Romere ve ark. [17] 2016 yılında keşfettiği, esas salınım yeri beyaz adipoz dokular olan asprosin, açlık durumunda salgılanarak karaciğerde glikoz üretimini etkiler. Sonuç olarak kan şekerinin düzenlenmesinde ve insülin direncinde önemli rol oynamaktadır [17, 19, 21]. Asprosin hormon seviyeleri açlık, tokluk ve sirkadiyen ritim gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle literatürde kesin bir referans aralığı bulunmamaktadır [17].

Bu hormon üzerinde daha önce yapılan bazı çalışmalarda yara iyileşmesini etkilediği, miyokard etkileri olduğu ve sol ventrikül fonksiyonlarını önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir [161, 214, 215]. Başka bir çalışmada elde edilen veriler serum asprosin

düzeyi ile koronal arteriyel hastalık şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir [214].

Asprosinin kan beyin bariyerinden geçerek beyinde cAMP yolağı vasıtasıyla iştah artışına sebep olduğu ve yağ doku miktarında artış meydana geldiği tespit edilmiştir [17]. cAMP ikinci haberci sisteminin kullanımı, karaciğerde asprosin reseptörü olarak bir G-protein-bağlı reseptör anlamına gelir. Li ve ark. [162] 2019 yılında asprosinin, OR4M1 olarak adlandırılan rodopsin ailesindeki bir GPCR aracılığıyla hepatik glukoz salınımını arttırdığı bulunmuştur. İnsanda bulunan OR4M1'un faralerdeki karşılığı, Olfr734'tür. Bu reseptörler, olfaktör epitel, olfaktör bulb, karaciğer, böbrek ve testis mevcuttur [162]. Olfaktör epitelyumdaki OR dış ortamı tespit ederken, periferik dokulardaki OR'lerin iskelet kası gelişimi, sperm kemotaksisi, prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonu, bağırsakta metabolit algılaması ve böbrekte glikoz kullanımı ile ilgili olduğu bilinmektedir [162].

Literatürde serum asprosin seviyesinin periodontal hastalıklar üzerindeki etkisini konu alan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Wang ve ark. [216] 2019 yılından yapmış olduğu bir çalışmada obez olmayan sağlıklı gruptaki serum asprosin seviyelerini 0.96 ± 0.48 ng/ml olarak bulmuştur. Diğer bir çalışmada Alan ve ark. [217] yapmış olduğu çalışmada Polikistik over sendromu ile sağlıklı bireylerin serum asprosin miktarlarını karşılaştırmıştır. Sağlıklı bireylerin asprosin düzeyi $3,69 \pm 1,22$ ng/ml bulunmuştur. Bir başka çalışmada Zhang ve ark. [20] diabetik bireylerle sağlıklı bireylerin serum asprosin seviyelerini karşılaştırdığı çalışmada sağlıklı bireylerin asprosin seviyeleri 1,77 ng/ml bulunmuştur. 2019 yılında Gazi Üniversitesinde yapılan bir çalışmada obez bireylerle sağlıklı bireylerin serum asprosin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bireylerin serum asprosin düzeyi 0,18 ng/ml bulunmuştur [218].

Bizim çalışmamızda serum Asprosin seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, periodontitis grubunda 0,271 ng/ml, gingivitis grubunda 0,268 ng/ml ve periodontal olarak sağlıklı grupta ise 0,025 ng/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda tüm bireylerin serum Asprosin seviyesi 0,188 ng/ml bulunmuştur. Periodontitis ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Literatürde çalışmamıza benzer bir çalışma bulunmadığından, yapılan çalışmaların sistemik olarak sağlıklı gruplarla yaptığımız çalışmanın bütün bireylerin serum asprosin

düzeyi (katılımcıların tümü sistemik olarak sağlıklı olduğundan) karşılaştırdığımızda, Özbay [218] adlı yazar tarafından yapılan çalışma ile bizim çalışma sonuçlarımız benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın periodontal olarak sağlıklı grubu ile literatürdeki sistemik olarak sağlıklı grupları arasındaki farkın; literatürdeki sağlıklı grupların periodontal hastalıklara göre sınıflandırılmaması, örnek toplama aşamasındaki farklılıklardan veya kullanılan kitlerin özelliklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tükürük asprosin seviyelerini periodontal hastalıklar açısından sınıflandırılarak yapılan herhangi bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Yousef ve ark. [219] yapmış olduğu bir çalışma tükürük asprosin seviyesini sistemik olarak sağlıklı grupta $1,07 \pm 0,9$ ng/ml bulunmuştur. Bir başka çalışmada Uğur ve ark. [220] obeziteli bireylerle sağlıklı bireylerin tükürüklerindeki asprosin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Sağlıklı bireylerde tükürük asprosin seviyesi $23,86 \pm 2,22$ ng/ml bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tükürük asprosin seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, periodontitis grubunda 0,182 ng/ml, gingivitis grubunda 0,170 ng/ml ve periodontal olarak sağlıklı grupta 0,027 ng/ml bulunmuştur. Periodontitis ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

Literatürde çalışmamıza benzer bir çalışma bulunmadığından, periodontal hastalıklar dışındaki yapılan bazı çalışmalar ile yaptığımız çalışmanın tükürük düzeyi arasında farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın literatürdeki sistemik olarak sağlıklı grupların periodontal hastalıklara göre sınıflandırılmaması olabileceğini düşünüyoruz.

DOS asprosin seviyesini periodontal hastalıklar açısından sınıflandırılarak yapılan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda DOS asprosin seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, periodontitis grubu ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Periodontitis grubu ile gingivitis grubu arasından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

TNF- α genellikle sağlıklı bireylerde çok az miktarda ya da hiç bulunmazken, enfeksiyon durumlarında serum ve dokularda miktarının arttığı gözlemlenmiştir [221]. TNF- α seviyesinin enflamasyon dokusunda ve periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve DOS'da artış gösterdiği belirtilmiştir. Bu nedenle TNF- α ekspresyon seviyelerinin

periodontal durumların tespitinde kullanılan bir biyomarkır olabileceği ileri sürülmüştür [222].

Literatürde, periodontal hastalıkların serumunda TNF- α seviyelerinin karşılaştırılması ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri Zhang ve ark. [223] sağlıklı, gingivitis ve periodontitis olmak üzere 64 hastanın serum örnekleri PCR biyokimyalsal analizi yöntemiyle toplamıştır. Çalışmasında, periodontitis ve gingivitis grubundaki TNF- α ekspresyonunun sağlıklı grubuna göre önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. Ayrıca TNF- α ekspresyonu, gingivitis grubu periodontitis grubundan önemli ölçüde daha düşük miktarda bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, Androkhov ve ark. [224] 50 hastanın serum örnekleri ile yapmış olduğu çalışmada, periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında TNF- α seviyeleri bakımında farklılık bulunmuştur. Benzer bir çalışma Gorska ve ark. [225] yapmış olduğu bir çalışmada kronik periodontitisli bireyler ile periodontal olarak sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, TNF- α seviyesinin kronik periodontitisli bireylerde önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Gokul ve ark.[226] Yapmış oldukları bir çalışmada, gingivitis ve periodontitisli bireylerin serum ve tükürük numunelerindeki TNF- α seviyesinin sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda serum TNF- α seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, periodontitis ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmesi Zhang ve ark. [223], Andukhov ve ark. [224], Gorska ve ark. [225] ve Gokul ve ark. [226] yapmış olduğu çalışmaların sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Periodondal hastalıklar ile tükürük TNF- α seviyelerinin karşılaştırılması ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Singh ve ark. [184] yapmış olduğu bir araştırmada, periodontitisli grupların sağlıklı grubuna göre daha yüksek seviyede TNF- α seviyesi olduğu açıkça gözlemlenmiştir. Benzer bir çalışma Gümüş ve ark. [227] serum ve tükürükteki TNF- α , seviyeleri, periodontitis gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada agresif ve kronik periodontitis grupları, tükürük ve DOS'da TNF- α seviyesi, gingivitis ve sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gingivitis grubunda TNF- α seviyesi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek ve biyobelirteçlerin DOS ve tükürük konsantrasyonları her iki periodontitis grubunda benzer olduğu bildirilmiştir [228]. Bir başka çalışmada Afacan ve

ark. [229] kronik periodontitis, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin tükürük TNF- α seviyelerinin araştırıldığı çalışmada, gingivitis ve periodontitisli bireylerin tükürük TNF- α seviyesi sağlıklı bireylerden yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da tükürük TNF- α seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde; periodontitis grubu ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmesi Singh ve ark. [184], ve Afacan ve ark. [229] yapmış olduğu çalışmaların sonuçlarıyla benzerdir. Ayrıca periodontitis grubu ile gingivitis grubu arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmesi Gümüş ve ark. [227] yaptığı çalışmaların bulguları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Periodontal hastalıkların teşhisi için DOS'taki TNF- α seviyelerinin karşılaştırılması ile ilgili Zhang ve ark. [213] yapmış olduğu çalışmada, kronik periodontitis ve agresif periodontitisin DOS'taki TNF- α seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 2019 yılında Afacan ve ark. [230] çalışmasında generalize agresif periodontitis, kronik agresif periodontitis, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DOS'taki TNF- α seviyelerini karşılaştırmıştır. Periodontitis gruplarındaki TNF- α seviyeleri, gingivitis ve sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada gingivitis grubundaki TNF- α seviyeleri, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada Leishman ve ark. [185] deneysel gingivitiste inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için sekiz kadın hastada yaptığı çalışmada, 21 gün oral hijyen uygulanmadan gingivitis oluşturulmuş ve 21 gün sonunda örnekler alınarak profesyonel tedavi ile birlikte normal ağız hijyeni sağlanıp 14 gün iyileşme fazı oluşturuldu. Çalışmanın başlangıcında, gingivitis esnasında ve iyileşme sonrasında, DOS örnekleri toplandı. Deneysel fazda DOS'ta TNF- α seviyesinin seviyesinde başlangıçta $0,98 \pm 0,19$ pg/mL, 21. Gün sonunda $1,75 \pm 0,57$ pg/mL'e yükseldiği ve tedavileri yapıldıktan 14 gün sonra ise $0,11 \pm 0,11$ pg/mL düzeylerinde indiği tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda DOS'taki TNF- α seviyelerinin periodontal hastalık seyrine göre değiştiğini ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda DOS'taki TNF- α seviyeleri ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde, periodontitis grubu ve gingivitis grubu, periodontal olarak sağlıklı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmesi Zhang ve ark. [213], Afacan ve ark. [230] ve Leishman ve ark. [185] yaptığı çalışma ile uyumludur. Ayrıca

periodontitis grubu ile gingivitis grubu arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmesi Afacan ve ark. [230] yaptığı çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli bireylerden alınan kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısında Asprosin ve TNF- α seviyeleri değerlendirildi.

1. Periodontal klinik ölçümlerinde (SCD, KAK, SKİ, Gİ, Pİ) gingivitis ve periodontitis gruplarında, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca periodontitis grubu, gingivitis grubuna göre tüm klinik ölçümlerde yüksek bulundu ($p<0,05$).
2. Katılımcılardan alınan kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı örneklerinde asprosin seviyeleri gingivitis ve periodotitis gruplarında, periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Fakat periodontitis grubu ile gingivitis grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı.
3. Asprosin seviyesinin periodontal hastalıklara sahip bireylerde sistemik ve lokal olarak artış gösterdiği tespit edildi. Bu sonuçlar Asprosin seviyelerinin periodontal hastalıkla ilişkisinin hem lokal hem de sistemik olduğunu gösterebilir.
4. Katılımcılardan alınan kan, tükürük ve diş eti oluğu sıvısı örneklerinde TNF- α seviyeleri gingivitis ve periodotitis gruplarında periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Bununla birlikte periodontitis grubu, gingivitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.
5. TNF- α seviyelerinin periodontal hastalıkla doğrudan ilişkili olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar bize TNF- α seviyesinin periodontal hastalıklarda hem lokal hem sistemik olarak ilişkili olduğunu göstermektedir.

Asprosin son zamanlarda keşfedilen bir hormon olması nedeniyle periodontal hastalıklarla ilişki mekanizması kanıtlanamamıştır. Bu konu daha geniş örneklemlemlerle çalışılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- [1] Tsuchida,S. Satoh, M. Takiwaki, M. ve Nomura, F. (2019). “Current Status of Proteomic Technologies for Discovering and Identifying Gingival Crevicular Fluid Biomarkers for Periodontal Disease”. international journal of molecular sciences, c. 20, 86
- [2] Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R. ve Carranza, F. A. (2016). “Newman and Carranza’s clinical periodontology”, Amsterdam: Elsevier
- [3] Lang, N. P. ve Bartold, P. M. (2018). “Periodontal health”, J. Periodontol., c. 89 , ss. 9–16,
- [4] Page, R. C. (1991). “The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease”. J. Periodontal Res., c. 26, sayı 3, ss. 230–242
- [5] Theilade, E., Wright, H., Jensen, B. ve L  e, H. (1967). “Experimental gingivitis in man”, J. Periodontal . c. 2, sayı 4, ss. 282–289
- [6] Tonetti, M. S. ve Claffey, N. (2005). “Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research: Group C Consensus report of the 5th European workshop in periodontology”, J. Clin. Periodontol., c. 32, sayı 6, ss. 210–213
- [7] Page, R. C. (1986). “Gingivitis*”. J. Clin. Periodontol., c. 13, sayı 5, ss. 345–355
- [8] American Academy of Periodontology. (2000). “Parameter on Plaque-Induced Gingivitis”. Journal of Periodontol 2000.
- [9] Page, R. C. ve Kornman, K. S. (1997). “The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.” Journal of Periodontol 2000. c. 14, ss. 9–11
- [10] Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. ve Kent, R. L. (1998). “Microbial complexes in subgingival plaque”, J. Clin. Periodontol., c. 25, sayı 2, ss. 134–144
- [11] Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., İnce, D., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D.F., Kirkwood, K. L., Ko  er, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B. G., Machtei, E., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R. ve Tonetti, M. S., (2018). “Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions”, J. Periodontol 2000., c. 89 Suppl 1, ss. S173–S182,
- [12] Armitage, G. C. (1999). “Development of a classification system for periodontal diseases and conditions”, Ann. Periodontol., c. 4, sayı 1, ss. 1–6,
- [13] Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Thornton-Evans, G. O. ve Genco, R. J. (2012). “Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010”, J. Dent. Res., c. 91, sayı 10, ss. 914–920,

- [14] Mealey, B. L. ve Rose, L. F. (2008). "Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases", *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, c. 15, sayı 2, ss. 135–141,
- [15] Michalowicz, B.S., Hodges, J.S., DiAngelis, A.J., Lupo, V.L., Novak, M.J., Ferguson, J.E., Buchanan, W., Bofill, J., Papapanou, P.N., Mitchell, D.A. ve Matseoane, S. (2006). "Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth", *N. Engl. J. Med.*, c. 355, sayı 18, ss. 1885–1894,
- [16] Scannapieco, F. A., Bush, R. B. ve Paju, S. (2003). "Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review", *Ann. Periodontol.*, c. 8, sayı 1, ss. 54–69,
- [17] Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., Saha, P.K., Solar, M.D., Zhu, B., York, B., Sarkar, P., Rendon, D.A., Gaber, M.W., LeMaire, S.A., Coselli, J.S., Milewicz, D.M., Sutton, V.R., Butte, N., Moore, D. ve Chopra, A.R. (2016). "Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone", *Cell*, c. 165, sayı 3, ss. 566–579,
- [18] Silistre, E.S. ve Hatipoğlu, H. U. (2020). "Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity", *Pediatr. Int.*, c. 62, sayı 4, ss. 467–476,
- [19] Duerschmid, C., He, Y., Wang, C., Bournat, J. C., Saha, P. K., Lee, M. E., Phillips, K. J., Jain, M., Jia, P., Zhao, Z., Farias, M., Wu, Ç., Milewicz, D. M., Sutton, R., Moore, D. D., Butte, N. F., Krashes, M. J., ve Chopra, A. R. (2017). "Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone", *Nat. Med.*, c. 23, sayı 12, ss. 1444–1453,
- [20] Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y. ve Cheng, X. (2019). "Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride", *Clin. Chim. Acta*, c. 489, ss. 183–188,
- [21] Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H. ve T. W. Jung. (2019). "Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation", *Mol. Cell. Endocrinol.*, c. 486, ss. 96–104
- [22] Araujo, M., Burkhardt, R., Bashutski, J. D., Carnevale, G., Baur, H. R., Belser, U. C., Catley, D., Bergenholts, G., Cooper, L. F., Cortellini, P., Bosshardt, D. D., Marsh, P. D., Kaigler, D., Jontell, M., Ericson, I., Mayfield, L. H., Jacobs, R., Loos, B. G., Salvi, G. E., Zucchelli, G., Vignotelli, F., Zehnder, M., Winkelhoff, A. J., Teles, P. R., Berlundh, T., Ricucci, D., Raperine, G., Rios, H. F., Mombelli, A., Lalla, E., Curtis, M., Kinane, D., Koong, B., Giannobile, W. V., Lang, N. P., Lindhe, J. ve Sanz, M. (2017). "Lindhe's clinical periodontology and implant dentistry", Ankara: Nobel Tıp Kitapevi
- [23] Demmer, R. T. ve Papapanou, P. N. (2010). "Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis", *J Periodontol.* 2000, c. 53, sayı 1, s. 28
- [24] Bartold, P. M., Walsh, L. J. ve Narayanan, A. S. (2000). "Molecular and cell biology of the gingiva",

Periodontol. 2000, c. 24, sayı 1, ss. 28–55

- [25] Sato, H., Tavera, H., Yamaguchi, S., Lee, J., Ishikawa, I., Masunaga H., Nishibori, M., Hirota, Y. ve Matsue, M. (1989). “Morphological study of periodontal tissues in the initial stage of periodontal disease. Part 2. Analysis of morphological measurement and status of periodontal disease]”, Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi, c. 31, sayı 2, ss. 704–716
- [26] Ainamo, J. ve Löe, H. (1966). “Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva”, J. Periodontol., c. 37, sayı 1, ss. 5–13
- [27] Saffar, J. L., Lasfargues, J. J. ve Cherruau, M. (1997). “Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable”, Periodontol. 2000, c. 13, sayı 1, ss. 76–90
- [28] Schroeder, H. E. (1992). “Biological problems of regenerative cementogenesis: synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces”, Int. Rev. Cytol., c. 142, sayı C, ss. 1–59
- [29] Bartold, P. M., McCulloch, A. G., Narayanan, A. S. ve Pitaru, S. (2000). “Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology”, Periodontol. 2000, c. 24, sayı 1, ss. 253–269
- [30] Pitaru, S., Pritzki, A., Bar-Kana, I., Grosskopf, A., Savion, N. ve Narayanan, A. S. (2002). “Bone morphogenetic protein 2 induces the expression of cementum attachment protein in human periodontal ligament clones”, Connect. Tissue Res., c. 43, sayı 2–3, ss. 257–264
- [31] Shimono, M., Ishikawa, T., Ishikawa, H., Matsuzaki, H., Hashimoto, S., Muramatsu, T., Shima, K., Matsuzaka, K. ve Inoue, T. (2003). “Regulatory mechanisms of periodontal regeneration”, Microsc. Res. Tech., c. 60, sayı 5, ss. 491–502
- [32] Diekwisch, T. (2001). “Developmental biology of cementum. Int J Dev Biol”, The International Journal of Developmental Biology 45(5-6) ss. 695-706
- [33] Nanci, A. ve Bosshardt, D. D. (2006). “Structure of periodontal tissues in health and disease”, Periodontol. 2000, c. 40, sayı 1, ss. 11–28
- [34] Menicanin, D., Hynes, K., Han, J., Gronthos, S. ve Bartold, P. M. (2015). “Cementum and Periodontal Ligament Regeneration”, Adv. Exp. Med. Biol., c. 881, ss. 207–236
- [35] Selvig, K. A. (1965). “The fine structure of human cementum”, Acta Odontol. Scand., c. 23, sayı 4, ss. 423–441
- [36] Bilgin, E., Gürkan, C. A., Arpak, M. N., Bostanci, H. S. ve Güven, K. (2003). “Morphological Changes in Diseased Cementum Layers: A Scanning Electron Microscopy Study”, Calcif. Tissue Int., c. 74, sayı 5, ss. 476–485

- [37] Araujo, M., Burkhardt, R., Bashutski, J. D., Carnevale, G., Baur, H. R., Belser, U. C., Catley, D., Bergenholts, G., Cooper, L. F., Cortellini, P., Bosshardt, D. D., Marsh, P. D., Kaigler, D., Jontell, M., Ericson, I., Mayfield, L. H., Jacobs, R., Loos, B. G., Salvi, G. E., Zucchelli, G., Vignotelli, F., Zehnder, M., Winkelhoff, A. J., Teles, P. R., Berlundh, T., Ricucci, D., Raperine, G., Rios, H. F., Mombelli, A., Lalla, E., Curtis, M., Kinane, D., Koong, B., Giannobile, W. V., Lang, N. P., Lindhe, J. ve Sanz, M. (2017). “Lindhe’s clinical periodontology and implant dentistry”, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi
- [38] Loesche, W. J. ve Grossman, N. S. (2001). “Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment”, *Clin. Microbiol. Rev.*, c. 14, sayı 4, ss. 727–752
- [39] Araujo, M., Burkhardt, R., Bashutski, J. D., Carnevale, G., Baur, H. R., Belser, U. C., Catley, D., Bergenholts, G., Cooper, L. F., Cortellini, P., Bosshardt, D. D., Marsh, P. D., Kaigler, D., Jontell, M., Ericson, I., Mayfield, L. H., Jacobs, R., Loos, B. G., Salvi, G. E., Zucchelli, G., Vignotelli, F., Zehnder, M., Winkelhoff, A. J., Teles, P. R., Berlundh, T., Ricucci, D., Raperine, G., Rios, H. F., Mombelli, A., Lalla, E., Curtis, M., Kinane, D., Koong, B., Giannobile, W. V., Lang, N. P., Lindhe, J. ve Sanz, M. (2017) “Lindhe’s clinical periodontology and implant dentistry”, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi
- [40] Greenstein, G. (2000). “Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review”, *J. Am. Dent. Assoc.*, c. 131, sayı 11, ss. 1580–1592
- [41] Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. ve Kent, R. L. (1998). “Microbial complexes in subgingival plaque”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 25, sayı 2, ss. 134–144
- [42] Lang, N. P. ve Tonetti, M. S. (1996). “Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Why, when and how to use clinical parameters”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 23, sayı 3 Pt 2, ss. 240–250
- [43] Polson, A. M. ve Goodson, J. M. (1985). “Periodontal diagnosis. Current status and future needs”, *J. Periodontol.*, c. 56, sayı 1, ss. 25–34
- [44] Caton J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M. ve Tonetti, M. S.(2018). “A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 45 Suppl 20, ss. 1–8
- [45] Chapple I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemonları, L., Romito, G. A., Shapira, L., Tatakis, D. N., Teughels, W., Trombelli, L., Walter, C., Wimmer, G., Xenoudi, P. ve Yoshie, H. (2018). “Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions”, *J. Periodontol.*, c. 89, ss.

- [46] Huang S., Li, Z., He, T., Bo, C., Chang, J., Li, L., He, Y., Liu, J., Charbonneau, D., Li, R. ve Xu, J. (2016). "Microbiota-based Signature of Gingivitis Treatments: A Randomized Study", *Sci. Rep.*, c. 6
- [47] Amano, A. (2010). "Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity", *Periodontol. 2000*, c. 54, sayı 1, ss. 9-14
- [48] Schätzle, M., Löe, H., Bürgin, W., Ånerud, Å., Boysen, H. ve Lang, N. P. (2003). "Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis", *J. Clin. Periodontol.*, c. 30, sayı 10, ss. 887-901
- [49] Zambon, J. J., Reynolds, H. S., Dunford, R. G., DeVizio, W., Volpe, A. R., Berta, R., Tempore, J. P. ve Bonta, Y. (1995). "Microbial alterations in supragingival dental plaque in response to a triclosan-containing dentifrice", *Oral Microbiol. Immunol.*, c. 10, sayı 4, ss. 247-255
- [50] Sheiham, A. (1997). "Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis?", *Periodontol. 2000*, c. 15, sayı 1, ss. 15-24
- [51] Haffajee, A. D., Socransky, S. S. ve Goodson, J. M. (1992). "Subgingival temperature, Relation to baseline clinical parameters", *J. Clin. Periodontol.*, c. 19, sayı 6, ss. 401-408
- [52] Mühlemann, H. R. ve Son, S. (1971). "Gingival sulcus bleeding-a leading symptom in initial gingivitis.", *Helv. Odontol. Acta*, c. 15, sayı 2, ss. 107-113
- [53] Löe, H., Theilade, E. ve Jensen, S. B. (1965). "Experimental gingivitis in man", *J. Periodontol.*, c. 36, ss. 177-187
- [54] Löe, H. ve Holm-pedersen, P. (1965). "Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae.", *Periodontics*, c. 149, ss. 171-177, Tem.
- [55] Araujo, M., Burkhardt, R., Bashutski, J. D., Carnevale, G., Baur, H. R., Belser, U. C., Catley, D., Bergenholts, G., Cooper, L. F., Cortellini, P., Bosshardt, D. D., Marsh, P. D., Kaigler, D., Jontell, M., Ericson, I., Mayfield, L. H., Jacobs, R., Loos, B. G., Salvi, G. E., Zucchelli, G., Vignotelli, F., Zehnder, M., Winkelhoff, A. J., Teles, P. R., Berlundh, T., Ricucci, D., Raperine, G., Rios, H. F., Mombelli, A., Lalla, E., Curtis, M., Kinane, D., Koong, B., Giannobile, W. V., Lang, N. P., Lindhe, J. ve Sanz, M. (2017). "Lindhe's clinical periodontology and implant dentistry", Ankara: Nobel Tıp Kitapevi
- [56] Trombelli, L., Scapoli, C., Orlandini, E., Tosi, M., Bottega, S. ve Tatakis, D. N. (2004). "Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. III. Response of 'high responders' and 'low responders' to therapy", *J. Clin. Periodontol.*, c. 31, sayı 4, ss. 253-259
- [57] Lang, N. P., Kiel, R. A. ve Anderhalden, K. (1983). "Clinical and microbiological effects of subgingival restorations with overhanging or clinically perfect margins", *J. Clin. Periodontol.*, c. 10, sayı 6, ss. 563-578.

- [58] Schätzle, M., Lang, N. P., Ånerud, Å., Boysen, H., Bürgin, W. ve Loe, H. (2001). "The influence of margins of restorations of the periodontal tissues over 26 years", *J. Clin. Periodontol.*, c. 28, sayı 1, ss. 57–64
- [59] Chapple I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemonları, L., Romito, G. A., Shapira, L., Tatakis, D. N., Teughels, W., Trombelli, L., Walter, C., Wimmer, G., Xenoudi, P. ve Yoshie, H. (2018). "Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions", *J. Periodontol.*, c. 89, ss. 74–84
- [60] Emrich, L. J., Shlossman, M. ve Genco, R. J. (1991). "Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus", *J. Periodontol.*, c. 62, sayı 2, ss. 123–131
- [61] Silva, A. M., Oakley, D. A., Newman, H. Nohl. F. ve Lloyd. H. (1996). "Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis", *J. Clin. Periodontol.*, c. 23, sayı 8, ss. 789–794
- [62] Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M. ve Tonetti, M. S. (2018). "A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification", *J. Clin. Periodontol.*, c. 45 Suppl 20, ss. 1–8
- [63] D'Alessandria, C., Braesch-Andersen, S., Bejo, K., Reder, S., Blechert, B., Schwaiger, M. ve Bartolazzi, A. (2017). "Noninvasive In Vivo Imaging and Biologic Characterization of Thyroid Tumors by ImmunoPET Targeting of Galectin-3", *Cancer Res.*, c. 77, sayı 15, ss. 4204–4204
- [64] Brown, L. J. ve Loe, H. (1993). "Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease", *Periodontol. 2000*, c. 2, sayı 1, ss. 57–71
- [65] Lang, N., Bartold, P. M., Cullinan, M., Jeffcoat, M., Mombelli, A., Murakami, S. ve Dyke, T. V. (1999). "Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontology*", *Ann. Periodontol.*, c. 4, ss. 53–53
- [66] Flemmig, T. F. (1999). "Periodontitis", *Ann. Periodontol.*, c. 4, sayı 1, ss. 32–38
- [67] Greenstein, G. (2000). "Nonsurgical periodontal therapy in 2000: A literature review", *J. Am. Dent. Assoc.*, c. 131, sayı 11, ss. 1580–1592
- [68] Williams, R. C. (1990). "Periodontal Disease", *N. Engl. J. Med.*, c. 322, sayı 6, ss. 373–382
- [69] Tonetti, M. S., Greenwell, H. ve Kornman, K. S. (2018). "Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition", *J. Periodontol.*, c. 89 Suppl 1,

ss. 159–172

- [70] O'Reilly P. G. ve Claffey, N. M. (2000). "A history of oral sepsis as a cause of disease", *Periodontol.* 2000, c. 23, sayı 1, ss. 13–18
- [71] Billings, F. (1912). "Chronic fokal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis", *Arch. Intern. Med.*, sayı 9, ss. 484–498
- [72] Külekçi, G. ve Gökbuget, A. (2009). "Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi*", *Ankem Derg.* c. 23, sayı 3, ss. 137–145
- [73] Ödevoğlu, E. (2007). "Perodontal Hastalık ile Romatoid artrit Arasındaki İlişki", *SÜ. Dişhek. Fak. Derg.*, sayı 16, ss. 23–28
- [74] Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P. S. ve Offenbacher, S. (1996). "Periodontal Disease and Cardiovascular Disease.", *J. Periodontol.*, c. 67 Suppl 10S, sayı 10 Suppl, ss. 1123–1137
- [75] Bodur A. ve Turgut, Z. (2009). "Periodontitis; kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü müdür? Periodontitis; is it a risk factor for cardiovascular diseases?", *GÜ Diş Hek Fak Derg.* c. 26, sayı 3, ss. 195–199
- [76] Mercanoglu, F., Oflaz, H., Oz, O., Gökbuget, A. Y., Genchellac, H., Sezer, M., Nişanci, Y. ve Umman, S. (2014). "Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy", *J. Periodontol.*, c. 75, sayı 12, ss. 1694–1700
- [77] Daly, C., Mitchell, D., Grossberg, D., Highfield, J. ve Stewart, D. (1997). "Bacteraemia caused by periodontal probing", *Aust. Dent. J.*, c. 42, sayı 2, ss. 77–80
- [78] Emingil, G., Buduneli, E., Aliyev, A., Akilli, A. ve Atilla, G. (2000). "Association Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction", *J. Periodontol.*, c. 71, sayı 12, ss. 1882–1886
- [79] Özer D. Ö. ve Demiralp, B. (2005). "Periodontitis kardiyovasküler hastalığa neden olur mu?", *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim. Fakültesi Derg.*, c. 2005, sayı 2, ss. 62–70
- [80] Dietrich T. ve Garcia, R. I. (2005) "Associations Between Periodontal Disease and Systemic Disease: Evaluating the Strength of the Evidence.", *J. Periodontol.*, c. 76 Suppl 11S, sayı 11 Suppl, ss. 2175–2184
- [81] Glurich, I., Grossi, S., Albini, B., Ho, A., Shah, R., Zeid, M., Baumann, H., Genco, R. J. ve De Nardin E. (2002). "Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study", *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, c. 9, sayı 2, ss. 425–432
- [82] Beck J. D. ve Offenbacher, S. (2005). "Systemic Effects of Periodontitis: Epidemiology of Periodontal Disease and Cardiovascular Disease", *J. Periodontol.*, c. 76, sayı 11-s, ss. 2089–2100

- [83] Janket, S. J., Baird, A. E., Chuang, S. K. ve Jones, J. A. (2003). "Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke", *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, c. 95, sayı 5, ss. 559–569
- [84] Khader, Y. S., Albashaireh, Z. S. M. ve Alomari, M. A. (2004). "Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis", *J. Periodontol.*, c. 75, sayı 8, ss. 1046–1053
- [85] Pussinen, P. J., Alfthan, G., Tuomilehto, J., Asikainen, S. ve Jousilahti, P. (2004). "High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction", *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, c. 11, sayı 5, ss. 408–411
- [86] Teles R. ve Wang, C. Y. (2011). "Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease", *Oral Dis.*, c. 17, sayı 5, ss. 450–461
- [87] Baltacıoğlu, E., Yuva, P., Aydın, G., Alver, A., Kahraman, C., Karabulut, E. ve Alev Akalın, F. (2014). "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.*, c. 85, sayı 10, ss. 1432–1441
- [88] Mustapha, I. Z., Debrey, S., Oladubu, M. ve Ugarte, R. (2007). "Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis", *J. Periodontol.*, c. 78, sayı 12, ss. 2289–2302
- [89] Ali Dena, K. C. (2011). "Diabetes Mellitus: Update and Relevance for Dentistry", *Dent. Today*, c. 30(12), sayı :45-6, ss. 8–23
- [90] Satman. I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B. ve Tuomilehto, J. (2013). "Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults", *Eur. J. Epidemiol.*, c. 28, sayı 2, ss. 169–180
- [91] Boyle, J. P., Thompson, T. J., Gregg, E. W., Barker, L. E. ve Williamson, D. F. (2010). "Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence", *Popul. Health Metr.*, c. 8
- [92] Szopa, T. M., Titchener, P. A., Portwood, N. D. ve Taylor, K. W. (1993). "Diabetes mellitus due to viruses — some recent developments", *Diabetol.* 1993 368, c. 36, sayı 8, ss. 687–695
- [93] Yoon, J. W. (1990). "The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes", *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, c. 164, ss. 95–123
- [94] Yoon, J. W. (1991). "Role of viruses in the pathogenesis of IDDM", *Ann. Med.*, c. 23, sayı 4, ss. 437–445

- [95] Smith, U. (1987). "Insulin Action—Biochemical and Clinical Aspects", *Acta Med. Scand.*, c. 222, sayı 1, ss. 7–13
- [96] Rees, T. D. (1994). "The diabetic dental patient", *Dent. Clin. North Am.*, c. 38, sayı 3, ss. 447–463
- [97] Atkinson, M. A. (1990). "What causes diabetes", *Sci Am* 263, c. 263, sayı 62–63, ss. 66–71
- [98] Emrich, L. J., Shlossman, M. ve Genco, R. J. (1991). "Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus", *J. Periodontol.*, c. 62, sayı 2, ss. 123–131
- [99] Cianciola, L. J., Park, B. H., Bruck, E., Mosovich, L. ve Genco, R. J. (1982). "Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes)", *J. Am. Dent. Assoc.*, c. 104, sayı 5, ss. 653–660
- [100] Southerland, J. H., Taylor, G. W., Moss, K., Beck, J. D. ve Offenbacher, S. (2006). "Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease", *Periodontol.* 2000, c. 40, sayı 1, ss. 130–143
- [101] Iacono, V. J., Singh, S., Golub, L. M., Ramamurthy, N. S. ve Kaslick, R. (1985). "In Vivo Assay of Crevicular Leukocyte Migration: Its Development and Potential Applications.", *J. Periodontol.*, c. 56, sayı 11 Suppl, ss. 56–62
- [102] Manouchehr-Pour, M., Spagnuolo, P. J., Rodman, H. M. ve Bissada, N. F. (1981). "Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease", *J. Periodontol.*, c. 52, sayı 8, ss. 410–415
- [103] Nassar, H., Kantarci, A. ve Van Dyke, T. E. (2007). "Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation", *Periodontol.* 2000, c. 43, sayı 1, s. 233,
- [104] Taylor, G. W. (2001). "Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective", *Ann. Periodontol.*, c. 6, sayı 1, ss. 99–112
- [105] Chávarry, N. G. M., Vettore, M., Sansone, C. ve Sheiham, A. (2009). "The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis.", *Quintessence Journals*, ss. 107-127
- [106] Khader, Y. S., Dauod, A. S., El-Qaderi, S. S., Alkafajei, A. ve Batayha, W. Q. (2006). "Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis", *J. Diabetes Complications*, c. 20, sayı 1, ss. 59–68
- [107] Salvi, G. E., Carollo-Bittel, B. ve Lang, N. P. (2008). "Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks", *J. Clin. Periodontol.*, c. 35, sayı 8 Suppl, ss. 398–409
- [108] Mealey B. L. ve Ocampo, G. L. (2007). "Diabetes mellitus and periodontal disease", *Periodontol.*

2000, c. 44, sayı 1, ss. 127–153,

- [109] Tsai, C., Hayes, C. ve Taylor, G. W. (2002). “Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population”, *Community Dent. Oral Epidemiol.*, c. 30, sayı 3, ss. 182–192
- [110] Gillett, M. J. (2009). “International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327–1334”, *Clin. Biochem. Rev.*, c. 30, sayı 4, s. 197
- [111] Al-Mubarak S., Ciancio, S., Aljada, A., Awa, H., Hamouda, W., Ghanim, H., Zambon, J., Boardman, TJ., Mohanty, P., Ross, C. ve Dandona, P. (2002). “Comparative evaluation of adjunctive oral irrigation in diabetics”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 29, sayı 4, ss. 295–300
- [112] Campus, G. Salem, A., Uzzau, S., Baldoni, E. ve Tonolo, G. (2005). “Diabetes and periodontal disease: a case-control study”, *J. Periodontol.*, c. 76, sayı 3, ss. 418–425
- [113] Vestbo, J., Hurd, S. S., Agustí, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., Barnes, P. J., Fabbri, L. M., Martinez, F. J., Nishimura, M. ve Rodriguez-Roisin, R. (2013). “Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, c. 187, sayı 4, ss. 347–365
- [114] Barnes, P. J. (2014). “Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease”, *Clin. Chest Med.*, c. 35, sayı 1, ss. 71–86
- [115] Gea, J., Casadevall, C., Pascual, S., Orozco-Levi, M. ve Barreiro, E. (2016). “Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease patients with muscle dysfunction”, *J. Thorac. Dis.*, c. 8, sayı 11, s. 3379
- [116] Göçmen, H., Ediger, D., Uzaslan, E. Ve Ege, E. (2009). “Stabil KOAH’lı Hastalarda Hastanede Yatış Anamnezi ile Spirometrik Değerler ve Amfizem Paterni Arasındaki İlişki”, *Fırat Tıp Derg.*, c. 14, sayı 4, ss. 254–259
- [117] Bourbeau, J., Julien, M., Maltais, F., Rouleau, M., Beaupre A., Begin, R., Renzi, P., Nault, D. ve Borycki E. (2003). “Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention”, *Arch. Intern. Med.*, c. 163, sayı 5, ss. 585–591
- [118] Scannapieco F. A. ve Genco, R. J. (1999). “Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases”, *J. Periodontal Res.*, c. 34, sayı 7, ss. 340–345
- [119] Pauwels, R. A., Löfdahl, C.-G., Laitinen, L. A., Schouten, J. P., Postma, D. S., Pride, N. B., & Ohlsson, S. V. (1999). “Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on

Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, N. Engl. J. Med., c. 340, sayı 25, ss. 1948–1953

- [120] Scannapieco, F. A. (1999). “Role of oral bacteria in respiratory infection”, J. Periodontol., c. 70, sayı 7, ss. 793–802
- [121] Scannapieco F. A. ve Ho, A. W. (2001). “Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III”, J. Periodontol., c. 72, sayı 1, ss. 50–56
- [122] Scannapieco, F. A., Papandonatos, G. D. ve Dunford, R. G. (1998). “Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population”, Ann. Periodontol., c. 3, sayı 1, ss. 251–256
- [123] Finegold, S. M. (1991). “Aspiration Pneumonia”, Rev. Infect. Dis., c. 13, sayı Supplement_9, ss. 737–742
- [124] Morris J. F. ve Sewell, D. L. (1994). “Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Actinomyces israelii*: case report and review”, Clin. Infect. Dis., c. 18, sayı 3, ss. 450–452
- [125] Scannapieco FA, H. (1999). “Association of periodontal disease and chronic lung disease Analysis of NHANES III.”, J Dent Res, c. 78, ss. 1777–1782
- [126] Finegold, S. M. (1991). “Aspiration Pneumonia”, Rev. Infect. Dis., c. 13, sayı Supplement_9, ss. 737–742
- [127] Murphy T. F. ve Sethi, S. (1992). “Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease”, Am. Rev. Respir. Dis., c. 146, sayı 4, ss. 1067–1083
- [128] Scannapieco, F. A., Wang, B. ve Shiau, H. J. (2011). “Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production”, Ann. Periodontol., c. 6, sayı 1, ss. 78–86
- [129] Duvall, E., Wyllie, A. H. ve Morris, R. G. (1985). “Macrophage recognition of cells undergoing programmed cell death (apoptosis).”, Immunology, c. 56, sayı 2, s. 351
- [130] Savill, J. S., Wyllie, A. H., Henson, J. E., Walport, M. J., Henson, P. M. ve Haslett, C. (1989) “Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages”, J. Clin. Invest., c. 83, sayı 3, ss. 865–875
- [131] Yucel-Lindberg T. ve Båge, T. (2013). “Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis”, Expert Rev. Mol. Med., c. 15 ss. 1-22
- [132] Hotamisligil, G. S. (2006). “Inflammation and metabolic disorders”, Nature, c. 444, sayı 7121, ss. 860–867

- [133] Medzhitov, R. (2010). "Inflammation 2010: new adventures of an old flame", *Cell*, c. 140, sayı 6, ss. 771–776
- [134] Genco, R. J. (1992). "Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts.", *J. Periodontol.*, c. 63 Suppl 4S, sayı 4 Suppl, ss. 338–355
- [135] Tatakis D. N. ve Kumar, P. S. (2005). "Etiology and pathogenesis of periodontal diseases", *Dent. Clin. North Am.*, c. 49, sayı 3, ss. 491–516
- [136] Barros, S. P., Williams, R., Offenbacher, S. ve Morelli, T. (2016). "Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis", *Periodontol. 2000*, c. 70, sayı 1, ss. 53–64
- [137] Wallis, C. P. (1975). "The crevicular fluid: monographs in oral science," *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, c. 60, sayı 1, ss. 68–69
- [138] Hatipoğlu, H. (2010). "Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler" *EÜ Dişhek Fak Derg*, c. 31 ss. 69-81
- [139] Bass, B. D., Andors, L., Pierri, L. K. ve Pollock, J. J. (1982). "Quantitation of hepatitis B viral markers in a dental school population", *J. Am. Dent. Assoc.*, c. 104, sayı 5, ss. 629–632
- [140] Matičić M., Poljak, M., Kramar, B., Seme, K., Brinovec, V., Volkar J. M., Zakotnil, B. ve Skaleric, U. (2001). "Detection of hepatitis C virus RNA from gingival crevicular fluid and its relation to virus presence in saliva", *J. Periodontol.*, c. 72, sayı 1, ss. 11–16
- [141] Delima A. J. ve Van Dyke, T. E. (2003). "Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid", *Periodontol. 2000*, c. 31, ss. 55–76
- [142] Giannobile, W. V., Riviere, G. R., Gorski, J. P., Tira, D. E. ve Cobb, C. M. (1993). "Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O", *J. Periodontol.*, c. 64, sayı 3, ss. 186–190
- [143] Griffiths, G. S. (2003). "Formation, collection and significance of gingival crevice fluid", *Periodontol. 2000*, c. 31, ss. 32–42
- [144] Alexander. D. C. C., Martin, J. C., King, P. J., Powell, J. R., Caves, J. ve Cohen, M. E. (1996). "Interleukin-1 beta, prostaglandin E2, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy", *J. Periodontol.*, c. 67, sayı 8, ss. 755–762
- [145] Jin, L., Söder, B. ve Corbet, E. F. (2000). "Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis", *J. Periodontol.*, c. 71, sayı 6, ss. 929–939
- [146] Ozmeric, N. (2004). "Advances in periodontal disease markers", *Clin. Chim. Acta*, c. 343, sayı 1–2, ss. 1–16

- [147] Brill, N. (2009). "Removal of Particles and Bacteria from Gingival Pockets by Tissue Fluid" *Acta Odontologica Scandinavica*, c. 17, sayı 4, ss. 431–440
- [148] Brill, N. (2009). "Effect of Chewing on Flow of Tissue Fluid into Human Gingival Pockets" *Acta Odontologica Scandinavica* c. 17, sayı 3, ss. 277–284
- [149] Cimasoni G. (1983). "Crevicular fluid updated". *Monographs in Oral Science*, c. 12 ss. 1-15
- [150] Borden, S. M., Golub, L. M. ve Kleinberg, I. (1977). "The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans", *J. Periodontal Res.*, c. 12, sayı 3, ss. 160–165
- [151] Goodson, J. M. (2003). "Gingival crevice fluid flow", *Periodontol.* 2000, c. 31, sayı 1, ss. 43–54
- [152] Uitto, V. J., Overall, C. M. ve McCulloch, C. (2003). "Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid", *Periodontol.* 2000, c. 31, ss. 77–104
- [153] Sakellari, D., Goodson, J. M., Socransky, S. S., Kolokotronis, A. ve Konstantinidis, A. (2000). "Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva", *J. Clin. Periodontol.*, c. 27, sayı 1, ss. 53–60
- [154] Rotzetter, P. A., Le Liboux, A., Pichard, E. ve G. Cimasoni, (1994). "Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood", *J. Clin. Periodontol.*, c. 21, sayı 9, ss. 595–600
- [155] Al-Shammari, K. F., Giannobile, W. V., Aldredge, W. A., Iacono, V. J., Eber, R. M., Wang, H. L. ve Oringer R. J. (2001). "Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels", *J. Periodontol.*, c. 72, sayı 8, ss. 1045–1051
- [156] Al-Rowis, R., Al-Moharib, H. S., Al-Mubarak, A., Bhaskardoss, J., Preethanath, R. S. ve Anil, S. (2014). "Oral Fluid-Based Biomarkers in Periodontal Disease – Part 2. Gingival Crevicular Fluid", *J. Int. Oral Heal. JIOH*, c. 6, sayı 5, s. 126
- [157] Champagne, C. M. E., Buchanan, W., Reddy, M. S., Preisser, J. S., Beck, J. D. ve Offenbacher, S. (2003). "Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases", *Periodontol.* 2000, c. 31, ss. 167–180
- [158] Majeed, Z. N., Philip, K., Alabsi, A. M., Pushparajan, S. ve Swaminathan, D. (2016). "Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review", *Dis. Markers*, c. 2016
- [159] Keser M. G. Ve Ünüsan, N. (2021). "Asprosin ve Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri", *Turkish J. Diabetes Obes.*, c. 5, sayı 1, ss. 89–95

- [160] Shabir, K., Brown, J. E., Afzal, İ., Gharanei, S., Weickert, M. O., Barber, T. M., Kyrou, I. ve Randeva, H. S.(2021). “Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence”, *Cytokine Growth Factor Rev.*, c. 60, ss. 120–132
- [161] Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B. ve Wu, J. (2020). “Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases”, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*., c. 11, sayı February, ss. 1–7
- [162] Li, E., Shan, H., Chen, L., Long, A., Zhang, Y., Liu, Y., Deng, H. ve Wang, Y. (2019). “OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin”, *Cell Metab.*, c. 30, sayı 2, ss. 319-328
- [163] Sakai, L. Y., Keene, D. R., Renard, M. ve De Backer, J. (2016). “FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders”, *Gene*, c. 591, sayı 1, ss. 279–291
- [164] Mazur-Bialy, A. I. (2021). “Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature”, *Nutrients*, c. 13, sayı 2, ss. 1–10
- [165] Frei, K., Malipiero, U. V., Leist, T. P., Zinkernagel, R. M., Schwab, M. E. ve Fontana, A. (1989). “On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases”, *Eur. J. Immunol.*, c. 19, sayı 4, ss. 689–694
- [166] Nawroth P. P. ve Stern, D. M. (1986). “Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor”, *J. Exp. Med.*, c. 163, sayı 3, s. 740
- [167] Selvin, E., Wang, D., Matsushita, K., Grams, M. E. ve Coresh, J. (2018). “Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study”, *Ann. Intern. Med.*, c. 169, sayı 3, ss. 156–164
- [168] Ataoglu H., Alptekin, N. Ö., Haliloğlu, S., Gürsel, M., Ataoğlu, T., Serpek, B. ve Durmuş, E. (2002). “Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid”, *Clin. Oral Implants Res.*, c. 13, sayı 5, ss. 470–476
- [169] Sheikhi, M., Gustafsson, A. ve Jarstrand, C. (2000). “Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 27, sayı 10, ss. 758–762
- [170] Roach, D. R., Bean, A. G. D., Demangel, C., France, M. P., Briscoe, H. ve Britton, W. J. (2002). “TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection”, *J. Immunol.*, c. 168, sayı 9, ss. 4620–4627
- [171] Flynn, J. L., Goldstein, M. M., Chan, J., Triebold, K. J., Pfeffer, K., Lowenstein, C. J., Schreiber, R., Mak, T. W. ve Bloom, B. R. (1995). “Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice”, *Immunity*, c. 2, sayı 6, ss. 561–572

- [172] Vassalli, P. (1992). "The pathophysiology of tumor necrosis factors", *Annu. Rev. Immunol.*, c. 10, ss. 411–452
- [173] Underhill, D. M., Ozinsky, A., Smith, K. D. ve Aderem, A. (1999). "Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, c. 96, sayı 25, s. 14459
- [174] Bertolini, D. R., Nedwin, G. E., Bringman, T. S., Smith, D. D. ve Mundy, G. R. (1986). "Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors", *Nature*, c. 319, sayı 6053, ss. 516–518
- [175] Meikle, M. C., Atkinson, S. J., Ward, R. V., Murphy, G. ve Reynolds, J. J. (1989). "Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases", *J. Periodontal Res.*, c. 24, sayı 3, ss. 207–213
- [176] Heasman, P. A., Collins, J. G. ve Offenbacher, S. (1993). "Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 beta, leukotriene B4, prostaglandin E2, thromboxane B2 and tumour necrosis factor alpha in experimental gingivitis in humans", *J. Periodontal Res.*, c. 28, sayı 4, ss. 241–247
- [177] Stashenko, P., Jandinski, J. J., Fujiyoshi, P., Rynar, J. ve Socransky, S. S. (1991). "Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease", *J. Periodontol.*, c. 62, sayı 8, ss. 504–509
- [178] Graves, D. T., Delima, A. J., Assuma, R., Amar, S., Oates, T. ve Cochran, D. (1998). "Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Antagonists Inhibit the Progression of Inflammatory Cell Infiltration Toward Alveolar Bone in Experimental Periodontitis", *J. Periodontol.*, c. 69, sayı 12, ss. 1419–1425
- [179] Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S. ve Graves, D. T. (1998). "Experimental Periodontitis Inflammatory Response and Bone Loss in IL-1 and TNF Antagonists Inhibit the", *J. Immunol.*, c. 69 ss. 1419-1425.
- [180] Zou C. ve Shao, J. (2008). "Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance", *TheJournal of Nutritional Biochemistry*, c.19 ss. 277-286
- [181] J Lee, H., Kang, I., Chung, C. ve Choi, S. M. (1995). "The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis", *J. Clin. Periodontol.*, c. 22, sayı 11, ss. 885–890
- [182] Hirose, K., Isogai, E., Miura, H. ve Ueda, I. (1997). "Levels of Porphyromonas gingivalis Fimbriae and inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid from adult human subjects", *Microbiol. Immunol.*, c. 41, sayı 1, ss. 21–26
- [183] Çanakcı C. F. ve Doğan, G. E. (2015). "Tumour necrosis factor alpha levels in gingival crevicular fluid of periodontitis patients with/without mtDNA deletion in gingival tissue", *Atatürk Üniversitesi*

- [184] Singh, P., Gupta, N. D., Bey, A. ve Khan, S. (2014). “Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction”, *J. Indian Soc. Periodontol.*, c. 18, sayı 3, s. 306
- [185] Leishman, S. J., Seymour, G. J. ve Ford, P. J. (2013). “Local and Systemic Inflammatory Responses to Experimentally Induced Gingivitis”, *Dis. Markers*, c. 35, sayı 5, s. 543
- [186] Ainamo, J. ve I Bay, I. (1975). “Problems and proposals for recording gingivitis and plaque”, *Int. Dent. J.*, c. 25, sayı 4, ss. 229–235
- [187] Silness J. ve Loe, H. (1964). “Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition”, *Acta Odontol. Scand.*, c. 22, sayı 1, ss. 121–135
- [188] Loe H. ve Silness, J. (1963). “Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity”, *Acta Odontol. Scand.*, c. 21, sayı 6, ss. 533–551
- [189] Ho A. D. ve Yu, C. C. (2014). “Descriptive Statistics for Modern Test Score Distributions”, <http://dx.doi.org/10.1177/0013164414548576>, c. 75, sayı 3, ss. 365–388
- [190] Grossi, S. G., Zambón, J. J., Ho, A. W., Koch, G., Dunford, R. G., Machtei, E. E., Norderyd, O. M. ve Genco R. J. (1994). “Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss”, *J. Periodontol.*, c. 65, sayı 3, ss. 260–267
- [191] Lamster I. B. ve Novak, M. J. (1992). “Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease”, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, c. 3, sayı 1–2, ss. 31–60
- [192] Ebersole, J. L., Dawson, D., Emecen-Huja, P., Nagarajan, R., Howard, K., Grady, M. E., Kirakodu, S. ve Gonzalez, O. A. (2017). “The periodontal war: microbes and immunity”, *Periodontol. 2000*, c. 75, sayı 1, ss. 52–115
- [193] Genco, R. J. (1996). “Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases”, *J. Periodontol.*, c. 67, sayı 10s, ss. 1041–1049
- [194] Kinane D. F. ve Attström, R. (2005). “Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 32 Suppl 6, sayı. 6, ss. 130–131
- [195] Polepalle, T., Moogala, S., Boggarapu, S., Pesala, D. S. ve Palagi, F. B. (2015). “Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review”, *J. Clin. Diagn. Res.*, c. 9, sayı 11, s. 01-05
- [196] Sorsa, T., Gürsoy, U. K., Nwhator, S., Tervahartiala, M. H. T., Leppilahti, J., Gürsoy, M., Könönen, E. ve Mäntylä, P. (2016). “Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases”, *Periodontol. 2000*, c. 70, sayı 1, ss. 142–163

- [197] Arabacı, T., Kose, O., Albayrak, M., Cicek, Y. ve Kizildag, A. (2017). "Advantages of Autologous Platelet-Rich Fibrin Membrane on Gingival Crevicular Fluid Growth Factor Levels and Periodontal Healing: A Randomized Split-Mouth Clinical Study", J. Periodontol., c. 88, sayı 8, ss. 771–777
- [198] Cullinan, M. P. ve Seymour, G. J. (2013). "Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?", Periodontol. 2000, c. 62, sayı 1, ss. 271–286
- [199] Berg R. ve Morgenstern, N. E. (1997). "Physiologic changes in the elderly", Dent. Clin. North Am., c. 41, sayı 4, ss. 651–668
- [200] Masoro, E. J. (1996). "The biological mechanism of aging: Is it still an enigma?", J. Am. Aging Assoc., c. 19, sayı 4, ss. 141–145
- [201] Koopmann C. F. ve Coulthard, S. W. (1982). "The Oral Cavity and Aging", Otolaryngol. Clin. North Am., c. 15, sayı 2, ss. 293–311
- [202] Gershen, J. A. (1991). "Geriatric dentistry and prevention: research and public policy", Adv. Dent. Res., c. 5, ss. 69–73
- [203] Hansen G., (1973). "An epidemiologic investigation of The effect of biologic aging on the breakdown of periodontal tissue", J. Periodontol, c. 44(5), ss. 269–277
- [204] Hunt, R. J., Levy, S. M. ve Beck, J. D. (1990). "The prevalence of periodontal attachment loss in an Iowa population aged 70 and older", J. Public Health Dent., c. 50, sayı 4, ss. 251–256
- [205] Betts, N. J. ve Barber, H. D. (1995). "The Pathophysiology of Aging", Reconstr. Preprosthetic Oral Maxillofac. Surg., ss. 10–13
- [206] Tonetti M. S. ve Sanz, M. (2019). "Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education", J. Clin. Periodontol., c. 46, sayı 4, ss. 398–405
- [207] Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G. ve Papapanou, P. N. (2017). "Periodontal diseases", Nat. Rev. Dis. Prim., c. 3, ss. 1–6
- [208] Giannobile, W. V. (2012). "Salivary diagnostics for periodontal diseases", J. Am. Dent. Assoc., c. 143, sayı 10 Suppl, ss. 6–11
- [209] Öngöz Dede, F., Balli, U., Bozkurt D. ve Güven, B. (2017). "Interleukin-32 levels in gingival crevicular fluid and saliva of patients with chronic periodontitis after periodontal treatment", J. Periodontal Res., c. 52, sayı 3, ss. 397–407
- [210] Shojaee, M., Golpasha, M. F., Maliji, G., Bijani, A., Aghajanzpour Mir, S. M. ve Kani, S. N. M. (2022). "C - Reactive Protein Levels in Patients with Periodontal Disease and Normal Subjects", Int. J. Mol. Cell. Med., c. 2, sayı 3, s. 151

- [211] Şahin, Ö., Özkan, Y. ve Çanakçı, C. F. (2020). “periodontal enfeksiyonun teşhis ve prognozunda umut vadeden biyobelirteçler”, Atatürk Üniversitesi Diş Hekim. Fakültesi Derg., ss. 1–11
- [212] Williams R. C. ve Offenbacher, S. (2000). “Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology”, *Periodontol.* 2000, c. 23, ss. 9–12
- [213] Zhang, Q., Chen, B., Zhu, D. ve Yan, F. (2016). “Biomarker levels in gingival crevicular fluid of subjects with different periodontal conditions: A cross-sectional study”, *Arch. Oral Biol.*, c. 72, ss. 92–98
- [214] Güven C. ve Kafadar, H. (2022). “Evaluation of Plasma Asprosin Concentration in Patients with Coronary Artery Disease”, *Brazilian J. Cardiovasc. Surg. Braz J Cardiovasc Surg*, c. 37, sayı 4, ss. 493–500
- [215] Donma D. O. (2018). “Asprosin: possible target in connection with ghrelin and cytokine network expression in the post-burn treatment.”, *Med Hypotheses*, c. 118, sayı 16, ss. 3–8
- [216] Wang, M. Yin, C., Wang, L., Liu, Y., Li, H., Li, M. ve Xioa, Y. (2019). “Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity”, *Ann. Nutr. Metab.*, c. 75, sayı 4, ss. 205–212
- [217] Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I., Mehmet, C. ve Taner, A. E. (2019). “Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome”, *Gynecol. Endocrinol.*, c. 35, sayı 3, ss. 220–223
- [218] Özbay, Ü. N. (2019). “Obez Erişkin Kadınlarda Serum Asprosin Düzeyinin İncelenmesi,”, Diş Hekim. Uzm. Tezi. Ankara Gazi Ünivesitesi Sağlık Bilim. Enstitüsü.
- [219] Morcos, Y. A. T., Lütke, S., Tenbierg, A., Hanisch, F. G., Prymachuk, G., Piekarek, N., Hoffman, T., Keller, T., Janoschek, R., Niehoff, A., Zaucke, F., Dötsch, J., Hucklenbruch-Rother, E. ve Sengle, S. (2022). “Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/ saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin”, *Sci. Reports*, c. 12, s. 1340
- [220] Ugur K. ve Aydın, S. (2019). “Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity”, *Int. J. Endocrinol.*, c. 2019
- [221] Robak, T., Gladalska, A. ve Stepien, H. (1998). “The tumour necrosis factor family of receptors/ligands the serum of patients with rheumatoid arthritis”, *Eur. Cytokine Netw.*, c. 9, sayı 2, ss. 145–54
- [222] Noh, M. K., Jung, M., Kim, S. H., Lee, S. R., Park, K. H., Kim, D. H., Kim, H. H. ve Park, Y. G. (2013). “Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis”, *Exp. Ther. Med.*, c. 6, sayı 3, ss. 847–851
- [223] Zhang, F., Yang, X. Ve Jia, S. (2020). “Characteristics of neutrophil extracellular traps in patients

with periodontitis and gingivitis”, Brazilian Oral Research, c. 34, ss. 2

- [224] Andrukhov, O., Ulm, C., Reischl, H., Nguyen, P. Q., Matejka, M. ve Rausch-Fan, X. (2011). “Serum Cytokine Levels in Periodontitis Patients in Relation to the Bacterial Load”, *J. Periodontol.*, c. 82, sayı 6, ss. 885–892
- [225] Górska, R., Gregorek, H., Kowalski, J., Laskus-Perendyk, A., Syczewska, M. ve Madaliński, K. (2003). “Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis”, *J. Clin. Periodontol.*, c. 30, sayı 12, ss. 1046–1052
- [226] Gokul, K., Faizuddin, M. ve Pradeep A. R. (2012). “Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health & disease: A biochemical study”, *Indian J. Dent. Res.*, c. 23, sayı 3, ss. 348–352
- [227] Gümüş, P., Nizam, N., Lappin, D. F. ve Buduneli, N. (2014). “Saliva and Serum Levels of B-Cell Activating Factors and Tumor Necrosis Factor- α in Patients With Periodontitis”, *J. Periodontol.*, c. 85, sayı 2, ss. 270–280
- [228] Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Paőalı, Ç., Bozkurt, E., Köse, T. ve Emingil, G. (2019). “Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease”, *J. Periodontol.*, c. 90, sayı 7, ss. 788–797
- [229] Afacan, B., Keleş Yücel, Z. P., Yenisey, Ç., Nizam, N. ve Emingil, G. (2019). “Salivary Resistin and TNF- α Levels in Different Periodontal Diseases”, *J. Ege Univ. Sch. Dent.*, c. 40, sayı 3, ss. 177–184
- [230] Afacan, B., Öztürk, V. Ö., Paőalı, Ç., Bozkurt, E., Köse, T. ve Emingil, G. (2019). “Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal health and disease”, *J. Periodontol.*, c. 90, sayı 7, ss. 788–797

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Periodontal Olarak sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitisli Hastalarda Kan, Tükürük, Dişeti Oluğu Sıvısında, Aspirosin Düzeyinin İncelenmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021-22			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Adıyaman Üniv. Klinik Arş. Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Altınşehir Mah. 3005.Sok. No:13 02040, Merkez / ADIYAMAN			
	TELEFON	0 (416) 223 16 90-3781			
	FAKS				
	E-POSTA	kliniketikkurul@adiyaman.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdulsamet TANIK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Adıyaman Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gölemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Hüseyin ALMIŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periodontal Olarak sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitisli Hastalarda Kan, Tükürük, Dişeti Oluğu Sıvısında, Aspirosin Düzeyinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021-22

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	07.10.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	07.10.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	07.10.2021	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	08.12.2021			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-13-2	Tarih: 21.12.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Habip ALMIŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Habip ALMIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üys. Seval MÜSÜROĞLU	Fizyoloji	Adıyaman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mehmet ŞİRİK	Radyoloji	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mehmet Kaya ÖZER	Tıbbi Farmakoloji	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Aykut DIREKÇİ	Anestezi ve Reanimasyon	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üys. Hüseyin TANRIVERDİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üys. Ferit KAYA	Halk Sağlığı	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Habip ALMIŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Periodontal Olarak sağlıklı, Gingivitis ve Periodontitisli Hastalarda Kan, Tükürük, Dişeti Oluğu Sıvısında, Aspirosin Düzeyinin İncelenmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021-22							
Doç. Dr. Behice HAN ALMIŞ	Psikiyatri	Adıyaman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Tamer KAYIŞ	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Sema AKSU ÖZEL	Hukuk	Adıyaman Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Muhammed İKbal YETİŞ	Çocuk Cerrahisi	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Hakan KIZILET	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üys Sabri ÖZDAŞ	Genel Cerrahi	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZGAR	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Adıyaman Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Habip ALMIŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Araş. Gör. Sedat TUTUŞ
Uyruğu	
Doğum tarihi ve yeri	
e-posta adresi	

Eğitim Bilgileri

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji	-
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016
Lisans	Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016
Lise	Enver Kurttepelı Lisesi	2009

İş Deneyimi

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016	Şırnak Cizre Ağız Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi
2018	Şırnak Cizre Güçlükönak İlçe Devlet Hastanesi	Diş Hekimi
2019	İstanbul Büyükçekmece Ağız Diş Sağlığı Merkezi	Diş Hekimi
2020	Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil	İngilizce
-------------	-----------

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

Sıra No	Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler
1	
2	
3	

Ödülleri

Yıl	Derece	Ödül Adı	Yeri

Mesleki Birlik/Dernek/Kuruluş Üyelikleri:

Yıl	Birlik/Dernek/Kuruluş Adı	Yeri
	Türk Periodontoloji Derneği	Türkiye
	İnternational team for implantology	İsviçre
	European Federation of Periodontology	Avrupa

