



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, PERİODONTİTİSLİ VE  
PERİODONTİTİSLİ DİYABETLİ YETİŞKİN BİREYLERİN  
DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÖRNEKLERİNDE ASPROSİN VE  
APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Canan AKDENİZ

UZMANLIK TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU

DİYARBAKIR- 2025



T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uzman Öğrencisi Canan AKDENİZ'in "Periodontal Olarak Sağlıklı, Periodontitisli ve Periodontitisli Diyabetli Yetişkin Bireylerin Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinde Asprosin ve Apelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Diş Hekimliği Fakültesi Uzmanlık Bitirme Tezi olarak kabul edilmiştir.

DİYARBAKIR / 22.04.2025

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU**  
**İmzası**

**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU**  
**İmzası**

Yukarıdaki tez, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı tarafından .....tarihinde onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Özkan ADIGÜZEL**  
**Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı**  
**İmzası**

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir 'Uzmanlık' tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

**İmzası**

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU   | ..... |
| Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU     | ..... |
| Doç. Dr. Devrim Deniz ÜNER      | ..... |
| Dr. Öğr. Üyesi Ebru Ece SARIBAŞ | ..... |
| Dr. Öğr. Üyesi Fikret İPEK      | ..... |

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

Tarih

Canan AKDENİZ

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgileriyle bana yol gösteren, bir hekim olarak örnek aldığım, her daim yardımını ve desteğini hissettiğim, tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU'ya,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana olan desteklerini ve güvenlerini hissettiğim değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Ela Tules KADİROĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet DAĞ'a, Prof.Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Ebru ECE SARIBAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Fikret İPEK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, akademik alanda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melek ATİLLE' ye

Uzmanlık eğitimimi keyifli hale getiren başta Uzm. Dt. Deniz SARIDOĞAN, Uzm. Dt. Bedriye İBİŞ, Dt. Bülent ULAŞTAN, Dt. Fırat YILMAZ, Dt. Hilal SARIBAŞ, Dt. Müzeyyen KANDEMİR olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezim için gerekli hasta örneklerinin biyokimyasal analizlerinin yapılmasının sağlanmasındaki katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Revşa Evin Canpolat Erkan'a ve Özgür KARTAL'a,

Beni her zaman her anlamda destekleyen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, benim bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Yıldız AKDENİZ'e, babam Mehmet Derviş AKDENİZ'e,

Doğumuyla hayatıma giren, evimi yuvaya çeviren, sevgisi başka sevgilere benzemeyen, gülüşüyle baharı getiren, en büyük güç kaynağım canım kızım Zehra ARSLAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından DİŞ.24.001 numaralı proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| BEYAN.....                                        | ii  |
| TEŞEKKÜR.....                                     | iii |
| İÇİNDEKİLER .....                                 | iv  |
| KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....              | vii |
| TABLolar LİSTESİ.....                             | ix  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                             | x   |
| ÖZET.....                                         | 1   |
| ABSTRACT .....                                    | 3   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                             | 5   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                            | 8   |
| 2.1. Periodonsiyum.....                           | 8   |
| 2.1.1. Diş eti (Gingiva).....                     | 8   |
| 2.1.2. Periodontal ligament (PDL) .....           | 8   |
| 2.1.3. Alveoler kemik.....                        | 8   |
| 2.1.4. Sement.....                                | 9   |
| 2.2. Periodontal Hastalık Sınıflaması.....        | 9   |
| 2.2.1. Periodontal ve gingival sağlık .....       | 13  |
| 2.2.2. Gingivitis.....                            | 14  |
| 2.2.3. Periodontitis .....                        | 16  |
| 2.2.3.1. Periodontitisin evreleri (Stage) .....   | 17  |
| 2.2.3.2. Periodontitisin dereceleri (Grade) ..... | 19  |
| 2.3. Periodontal Hastalık Etyolojisi .....        | 21  |
| 2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi .....        | 22  |
| 2.5. Diyabet Mellitus.....                        | 26  |
| 2.5.1. Diyabet mellitusun sınıflandırılması ..... | 26  |
| 2.5.1.1. Tip 1 diyabet mellitus (Tip 1 DM).....   | 26  |
| 2.5.1.2. Tip 2 diyabet mellitus (Tip 2 DM).....   | 27  |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.2. Diyabet mellitusun tanısı .....                                | 27        |
| 2.5.3. Diyabet mellitusun komplikasyonları .....                      | 28        |
| 2.5.4. Diyabet mellitus periodontal hastalık ilişkisi.....            | 30        |
| 2.6. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) .....                                  | 32        |
| 2.6.1. Vücut kitle indeksi (VKİ) periodontal hastalık ilişkisi .....  | 33        |
| 2.6.2. Vücut kitle indeksi (VKİ) diyabet mellitus ilişkisi .....      | 34        |
| 2.7. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) .....                                  | 36        |
| 2.7.1 Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri .....                    | 38        |
| 2.7.1.1. Emici kâğıt şeritler .....                                   | 38        |
| 2.7.1.2. Kapiller tüp veya mikropipetler .....                        | 39        |
| 2.7.1.3. Dişeti oluğu yıkama yöntemi .....                            | 40        |
| 2.8. Apelin.....                                                      | 40        |
| 2.8.1. Apelinin diyabet mellitus (DM) ve obezite ile ilişkisi.....    | 42        |
| 2.8.2. Apelin ve periodontal hastalık ilişkisi.....                   | 45        |
| 2.9. Asprosin .....                                                   | 46        |
| 2.9.1. Asprosinin diyabet mellitus (DM) ve obezite ile ilişkisi ..... | 48        |
| 2.9.2. Asprosin ve periodontal hastalık ilişkisi .....                | 50        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                        | <b>52</b> |
| 3.1. Etik Kurul Onayı.....                                            | 52        |
| 3.2. Araştırma Kapsamı .....                                          | 52        |
| 3.3. Çalışma Grupları .....                                           | 52        |
| 3.3.1. Grup 1 (Periodontal olarak sağlıklı).....                      | 52        |
| 3.3.2. Grup 2 (Periodontitisli) .....                                 | 52        |
| 3.3.3. Grup 3 (Diyabet mellitusu bulunan periodontitisli).....        | 52        |
| 3.4. Dahil Edilme Kriterleri .....                                    | 52        |
| 3.5. Hariç Tutma Kriterleri .....                                     | 53        |
| 3.6. Araştırmanın Aşamaları .....                                     | 53        |
| 3.7. Periodontal Klinik İndekslerin Değerlendirilmesi .....           | 53        |
| 3.7.1. Plak indeksi (Pİ, Silness & Loe, 1964) .....                   | 53        |

|                                                          |            |
|----------------------------------------------------------|------------|
| 3.7.2. Gingival indeks (Gİ, Loe ve Sillness, 1963) ..... | 54         |
| 3.7.3. Sondalama Derinliği (SD).....                     | 54         |
| 3.7.4. Klinik ataçman kaybı (KAK) .....                  | 54         |
| 3.8. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Belirlenmesi .....     | 55         |
| 3.9. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi .....                | 55         |
| 3.10. DOS Hacminin Hesaplanması.....                     | 56         |
| 3.11. Biyokimyasal ELISA Analizi .....                   | 57         |
| 3.11.1. Apelin ELISA analizi .....                       | 58         |
| 3.11.2. Asprosin ELISA analizi .....                     | 58         |
| 3.12. İstatistiksel Analiz .....                         | 61         |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                 | <b>62</b>  |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                 | <b>82</b>  |
| <b>6. SONUÇ.....</b>                                     | <b>95</b>  |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                 | <b>97</b>  |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                  | <b>127</b> |
| <b>9. EKLER.....</b>                                     | <b>128</b> |
| EK 1. Etik Kurul Onay Yazısı.....                        | 128        |
| Ek 2. Periodontal İndeks Formu.....                      | 129        |
| <b>10. BENZERLİK RAPORU .....</b>                        | <b>131</b> |

## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

**AAP:** American Academy of Periodontology (Amerikan Periodontoloji Akademisi)

**ADA:** Amerikan Diyabet Derneği

**AGE:** İleri glikasyon son ürünleri

**APG:** Açlık plazma glukozu

**CRP:** C-reaktif protein

**DKA:** diyabetik ketoasidoz

**DM:** Diyabet mellitus

**DOS:** Diş eti oluşu sıvısı

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EFPP:** European Federation of Periodontology (Avrupa Periodontoloji Federasyonu)

**ELISA:** Enzim Bağlı İmmün Absorbans Yöntemi

**Gİ:** Gingival İndeks

**IL-6:** İnterlökin-6

**NGSP:** National Glycohemoglobin Standardization Programme

**OGTT:** oral glukoz tolerans testi

**PDL:** Periodontal ligament

**PG:** plazma glukozu

**PMNL:** Polimorfonükleer lökositler

**Pİ:** Plak İndeksi

**RAGE:** ileri glikasyon son ürünü reseptörü

**SD:** Sondalama derinliği

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü alfa

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VKİ:** Vücut kitle indeksi



## TABLolar LİSTESİ

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Periodontal sağlık ve gingivitis.....                                                              | 16 |
| <b>Tablo 2.</b> Periodontitisin Evreleri .....                                                                     | 18 |
| <b>Tablo 3.</b> Periodontitis dereceleri .....                                                                     | 20 |
| <b>Tablo 4.</b> DSÖ'nün obezite için önerdiği klinik evreleme sistemi. ....                                        | 33 |
| <b>Tablo 5.</b> Katılımcıların demografik özellikleri ve vücut kitle indeksi dağılımları .....                     | 62 |
| <b>Tablo 6.</b> Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeks değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması .....             | 63 |
| <b>Tablo 7.</b> Tüm ağız klinik periodontal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması .....                   | 65 |
| <b>Tablo 8.</b> Örnek alınan bölgelerin klinik periodontal parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması .....  | 68 |
| <b>Tablo 9.</b> Apelin değeriinin gruplara göre karşılaştırılması.....                                             | 70 |
| <b>Tablo 10.</b> Apelin değeriinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....                                           | 71 |
| <b>Tablo 11.</b> Apelin değışkeninin periodontitis grubunun evrelerine göre karşılaştırılması .....                | 72 |
| <b>Tablo 12.</b> Apelin değışkeninin periodontitis+DM grubunun evrelerine göre karşılaştırılması .....             | 72 |
| <b>Tablo 13.</b> Apelin değışkeninin tüm periodontitis hastalarının evrelerine göre karşılaştırılması (n=60) ..... | 73 |
| <b>Tablo 14.</b> HbA1c değeri ile DOS apelin konsantrasyonunun karşılaştırılması...                                | 74 |
| <b>Tablo 15.</b> Klinik periodontal parametreler, DOS hacmi ve apelin konsantrasyonunun korelasyonu .....          | 75 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumların sınıflaması .....                                                                                                        | 9  |
| Şekil 2. Periodontal sağlıktan periodontitise geçiş patogenezi .....                                                                                                                      | 23 |
| Şekil 3. Apelinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri .....                                                                                                                        | 42 |
| Şekil 4. Apelinin diyabet mellitus ve obezitedeki metabolik etkileri. ....                                                                                                                | 43 |
| Şekil 5. Pro-fibrillin 1'in parçalanarak asprosin üretmesi .....                                                                                                                          | 47 |
| Şekil 6. Asprosinin vücuttaki etkileri.....                                                                                                                                               | 48 |
| Şekil 7. Asprosin ile indüklenen karaciğerden glukoz salınımı.....                                                                                                                        | 49 |
| Şekil 8. Asprosinin diyabet ve obezitedeki etkileri.....                                                                                                                                  | 50 |
| Şekil 9. DOS örneğinin toplanması .....                                                                                                                                                   | 56 |
| Şekil 10. A: Hamilton şırıngası B: Peiotron 8000 .....                                                                                                                                    | 57 |
| Şekil 11. A: Orbital çalkalayıcı B: Eppendorf tüp santrifüj cihazı C: Vortex karıştırıcı.....                                                                                             | 57 |
| Şekil 12. Apelin referans standart solüsyonu hazırlanması .....                                                                                                                           | 58 |
| Şekil 13. Asprosin referans standart solüsyonu hazırlanması.....                                                                                                                          | 59 |
| Şekil 14. A: İnkübasyon fırını B: Substrat Reaktif eklendikten sonra kuyucuklarda mavi renk oluşumu C: Durdurma solüsyonu eklendikten sonra kuyucukların sarıya doğru renk değişimi ..... | 60 |
| Şekil 15. A: Durdurma solüsyonu sonrası kuyucukların tamamen sarı renge dönmesi B: ELISA mikrolaka okuyucu .....                                                                          | 60 |
| Şekil 16. Asprosinin mikrolaka okuyucu sonrası sonuçları (ng/ml).....                                                                                                                     | 60 |
| Şekil 18. Periodontal klinik indekslerin gruplara göre dağılımı .....                                                                                                                     | 67 |
| Şekil 19. DOS hacminin gruplara göre dağılımı.....                                                                                                                                        | 70 |
| Şekil 20. Apelin değerinin gruplara göre dağılımı.....                                                                                                                                    | 71 |
| Şekil 21. Apelin değişkeninin tüm periodontitis hastalarının evrelerine göre karşılaştırılması .....                                                                                      | 74 |

# PERİODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, PERİODONTİTİSLİ VE PERİODONTİTİSLİ DİYABETLİ YETİŞKİN BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÖRNEKLERİNDE ASPROSİN VE APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Öğrenci:** Canan AKDENİZ

**Danışmanı:** Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU

**Anabilim Dalı:** Periodontoloji

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; periodontal açıdan sağlıklı, periodontitisli ve diyabetli periodontitisli bireylerin diş eti oluşu sıvısı (DOS) örneklerinde diyabet, obezite ve periodontitis hastalıklarında önemli rolleri olduğu düşünülen asprosin ve apelin seviyelerinin tespit edilmesi ve klinik parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma tasarımına uygun olarak 90 kişi her grupta 30 kişi olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Sistemik hastalığı olmayan ve periodontal sağlıklı bireyler 1. grubu, sistemik hastalığı olmayan periodontitisli bireyler 2. grubu, diyabeti olan ve periodontitisi bulunan bireyler 3. grubu oluşturdu. Her hastada plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalama derinliği (SD) ve klinik ataçman kaybı (KAK) ölçülüp kaydedildi. Her hastadan DOS örneği Periopaper strip ile toplandı ve ELISA yöntemi ile analiz edildi.

**Bulgular:** DOS apelin değeri sağlıklı, periodontitis ve periodontitis+DM gruplarında benzer olup anlamlı değildir. Periodontal klinik indeks değerleri sağlıklı grupta en azdır ( $p<0,001$ ). KAK değeri periodontitis+DM grubunda en yüksektir ( $p=0,012$ ). DOS hacmi sağlıklı grupta en düşük olup, anlamlıdır ( $p<0,001$ ). DOS hacmi ile apelin konsantrasyonu arasında ters yönlü bir korelasyon mevcuttur ( $r_s = -0.39$ ;  $p < 0.001$ ). DOS asprosin seviyelerini tespit etmek için ELISA kiti (Elabscience® Biotechnology Co., Ltd.) kullanıldı. Çalışmamızda elde edilen DOS asprosin değerleri Elabscience® kitinin standart kalibrasyon eğrisinin altında kaldığı için (Şekil 16), ELISA okuyucu sonuçlarımız sayısal bir değere çevrilemedi. Bu sebeple asprosin hormonuyla ilgili istatistiksel bir analiz yapılamadı.

**Sonuç:** DOS apelin düzeyleri çalışma grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Apelin konsantrasyonu ile lokal inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olan DOS hacmi arasındaki ters korelasyon, lokal inflamatuvar durumla bir ilişkiyi yansıtır olabilir. Bu bulgular, DOS apelin düzeylerinin tek başına periodontitis+DM bireyleri ayırt etmede sınırlı klinik değere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar metabolik durumlar ile periodontal inflamasyon arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Apelinin periodontal dokulardaki kökenini ve düzenlenmesini netleştirmek ve biyobelirteç ya da terapötik hedef olarak potansiyel rolünü belirlemek için ileriye dönük, uzunlamasına ve mekanistik alışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Apelin, Asprosin, Diyabet, DOS, Periodontitis

# EVALUATION OF ASPROSINE AND APELIN LEVELS IN GINGIVAL CREVICULAR FLUID SAMPLES OF PERIODONTALLY HEALTHY, WITH PERIODONTITIS AND WITH PERIODONTITIS DIABETIC ADULTS

**Student's Surname and Name:** Canan AKDENİZ

**Adviser of Thesis:** Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU

**Department:** Periodontology

## ABSTRACT

**Aim:** The objective of this study was to investigate the levels of asprosin and apelin adipokines considered to play pivotal roles in diabetes, obesity, and periodontitis in gingival crevicular fluid (GCF) samples obtained from periodontally healthy individuals, patients with periodontitis, and patients with periodontitis and diabetes, and to assess their associations with clinical periodontal parameters.

**Material and Method:** In accordance with the study design, 90 participants were divided into three groups, each consisting of 30 individuals. Systemically healthy and periodontally healthy subjects constituted group 1, systemically healthy individuals with periodontitis constituted group 2, and patients with both diabetes and periodontitis constituted group 3. For each participant, plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), and clinical attachment loss (CAL) were measured and recorded. Gingival crevicular fluid (GCF) samples were collected from each subject using Periopaper strips and analyzed by the ELISA method.

**Results:** GCF apelin levels were similar among the healthy, periodontitis, and periodontitis+DM groups and were not statistically significant. Periodontal clinical index values were lowest in the healthy group ( $p<0.001$ ). CAL values were highest in the periodontitis+DM group ( $p=0.012$ ). GCF volume was lowest in the healthy group and this difference was significant ( $p<0.001$ ). There was an inverse correlation between GCF volume and apelin concentration ( $r_s = -0.39$ ;  $p < 0.001$ ). An ELISA kit (Elabscience® Biotechnology Co., Ltd.) was used to determine GCF asprosin levels.

Since the GCF asprosin values obtained in our study were below the standard calibration curve of the Elabscience® kit (Figure 16), the ELISA reader results could not be converted into numerical values. Therefore, no statistical analysis could be performed regarding the asprosin hormone.

**Conclusion:** GCF apelin levels did not differ significantly among the study groups. The inverse correlation between apelin concentration and GCF volume, an indirect indicator of local inflammation, may reflect a relationship with local inflammatory status. These findings suggest that GCF apelin levels alone have limited clinical value in distinguishing individuals with periodontitis+DM. Nevertheless, these results contribute to understanding the relationship between metabolic conditions and periodontal inflammation. Further longitudinal and mechanistic studies are needed to clarify the origin and regulation of apelin in periodontal tissues and to determine its potential role as a biomarker or therapeutic target.

**Key Words:** Apelin, Asprosin, Diabetes, GCF, Periodontitis

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis; dişi destekleyen periodontal dokularda yıkıma neden olan enfeksiyon kaynaklı enflamatuvar bir hastalıktır (1). Bakteriler diş eti iltihabına neden olan inflamasyonun başlıca nedeni olsa da gingivitisin periodontitise ilerleyip ilerlemeyeceğini konak yanıtı belirler (2). Bu nedenle periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde mikrobiyal patojenlerin yanı sıra immünolojik ve genetik mekanizmalar, diyet ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörler yer alır (3).

Periodontal hastalık ve diyabet mellitus (DM), insanlarda en sık görülen kronik hastalıklardan olup birbirleriyle bağlantılıdır. Periodontal hastalık ve diyabet arasındaki ilişki çift yönlüdür (4). Kontrolsüz diyabet hastalarında periodontitis riski üç kat artar ve şiddetli periodontitis kontrolsüz metabolik durumu daha da kötüleştirebilir. Üstelik başarılı periodontal tedavi tip 2 DM’de HbA1c düzeylerini ortalama %0,4 oranında azaltır ve periodontitis ile diyabet arasındaki ilişkinin doğası gereği bu ilişkinin nedensel olduğunu gösterir (5).

Obezite; VKİ artışı ile karakterize, multifaktöriyel etyolojiye sahip bir hastalıktır (6). Obezite durumunda yağ dokusunda sentezlenen esterlenmemiş yağ asitleri, hormonlar ve pro-enflamatuvar sitokinlerin miktarı artar ve insülin direncine katkı sağlar. Ayrıca obezite insülin salgılanmasından sorumlu olan pankreas  $\beta$  hücrelerinin disfonksiyonuna yol açabilir. Obezite bu mekanizmalarla kan glukoz regülasyonunu bozduğu için tip 2 DM’nin açığa çıkmasında önemli bir faktördür (7).

Obezite ve periodontitis arasındaki ilişki periodontolojinin yeni araştırma alanlarından biridir ve altta yatan olası biyolojik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Ancak yağ dokusu tarafından salgılanan adipokinler, sitokinler ve hormonların iki hastalık arasında benzer bir patofizyoloji oluşturduğu düşünülmektedir (8).

Kronik enflamatuvar hastalıklar olan periodontitis, diyabet ve obezite arasındaki ilişki son otuz yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve kabul edilmiştir. Diş hekimleri için oldukça önemli olan bu üç hastalık arasındaki etkileşim sistemik inflamasyon, insülin direnci ve metabolik işlev bozukluğu gibi ortak biyolojik mekanizmalar ve ortak yaşam tarzıyla ilgili risk faktörleri tarafından belirlenir. Bu nedenle, sağlıklı

yaşam tarzlarının genel olarak sistemik inflamasyonu ve insülin direncini artırdığı, bağışıklık fonksiyonunu azalttığı, dolayısıyla bu hastalıkların ortaya çıkma riskini ve çoklu morbiditenin gelişimini artırdığı düşünülür (9).

Asprosin 2015 yılında keşfedilen, esas olarak açlık sırasında beyaz yağ dokusundan salgılanan, iştah, glukoz metabolizması, insülin direnci, hücre apoptozu gibi konularda önemli rol oynayan bir adipokindir. Diyabet, obezite, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik durumla ilişkilidir (10,11).

Deneyisel periodontitis ve obezite oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada periodontal dokulardaki asprosin seviyeleri kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca asprosin seviyesi ile alveoler kemik rezorpsiyonu arasında güçlü pozitif korelasyon görülmüştür. Bu sebeple asprosin; obezite ve periodontitisteki inflamasyon süreçleriyle ilişkilendirilmiştir (12).

Apelin; anjiyogenez, kardiyovasküler fonksiyonlar, sıvı dengesi ve enerji metabolizması gibi farklı fizyolojik süreçlerde rol oynayan peptit yapıda bir hormondur. Bunların yanı sıra glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyip insülin salgısını düzenleyen, diyabet ve obezite karşıtı özelliklere sahip faydalı bir adipokin olarak kabul edilir (13).

Yapılan deneysel çalışmalarda, apelinin bakteriyel kaynaklı pro-enflamatuvar ve proteolitik moleküllerin sentezini artırdığı görülmüştür. Bu sonuç apelinin hem etyolojide hem de patogeneze önemli bir rol oynadığını gösterir. Apelinin serum seviyelerinin diyabet ve/veya obezite durumlarında yükseldiği göz önüne alındığında, metabolik sendrom hastalıklarının apelin aracılığıyla periodontitisin gelişimini ve ilerlemesini tetikleyebileceği düşünülebilir. Ayrıca, periodonsiyumdan salgılanan apelinin de bu tür sistemik hastalıkları etkileyebileceği olasılığı mevcuttur (14).

Vücut sıvılarında tespit edilebilen adipokinlerin, bu sıvılardaki düzeyinin artması veya azalması diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların ve periodontitisin şiddetinin bir göstergesi olabilir. Ayrıca adipokinler ile bu hastalıklar birlikte, bu tür çoklu bir morbiditenin gelişmesini ve ilerlemesini karşılıklı teşvik ediyor olabilirler (14). Bu nedenle; bir adipokin olan apelinin ve asprosinin, diyabet ve obezitedeki serum/plazma konsantrasyonlarındaki artış çekicidir.

Asprosin ve apelin yakın zamanda keşfedilmiş, periodontal hastalıklarla ve diyabet ve obezite ile ilişkili hormonlardır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız DOS apelin ve asprosin düzeylerinin periodontitis ve diyabet ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu konuyla ilgili periodontoloji alanında yeterli çalışma yapılmamış olması bizi bu araştırmaya yönlendirmiştir.

Bu çalışmanın amacı; periodontal açıdan sağlıklı, periodontitisli ve diyabetli periodontitisli bireylerin diş eti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinde diyabet ve periodontitis hastalıklarında önemli rolleri olduğu düşünülen asprosin ve apelin seviyelerinin tespit edilmesi ve klinik parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Periodonsiyum**

Periodonsiyum mineralize ve mineralize olmayan dokulardan oluşan kompleks bir yapıdır (15). Bu yapı sement, periodontal ligament (PDL), alveoler kemik ve diş eti dokusu olmak üzere dört bileşenden oluşur (16).

Periodonsiyumun işlevleri arasında diş desteklemek, onu ağız mikroflorasına karşı korumak ve dişin kemiğe bağlanmasını sağlamak yer alır (16).

#### **2.1.1. Diş eti (Gingiva)**

Diş eti anatomik olarak; serbest diş eti, yapışık diş eti ve interdental diş eti olmak üzere üç bölümde incelenir. Serbest diş eti; dişi bir yaka gibi sarar ve yapışık diş etinden serbest diş eti oluşu ile ayrılır. Serbest diş eti ortalama 1mm genişliğindedir ve marjinal diş etinin en apikal noktası ‘zenith noktası’ olarak adlandırılır. Yapışık diş eti; serbest diş etinin devamıdır ve altındaki periosta sıkıca bağlıdır. Serbest diş eti ve yapışık diş eti birlikte keratinize dokuyu oluştururlar. Yapışık diş eti kesici diş bölgelerinde daha geniş, posterior bölgelerde daha dardır. İnterdental diş eti; dişlerin kontak noktalarının altındaki alanı doldurur. Üçgen ya da col şeklinde olabilir (17).

#### **2.1.2. Periodontal ligament (PDL)**

Periodontal ligament; sement tabakasıyla alveoler kemik arasında uzanan, periodontal aralıkta konumlanan yoğun fibröz bağ dokusu liflerinden oluşan yapıdır. Periodontal ligamentin devamlılığı periodontitis ve gingivitis ayrımında önemlidir. PDL; diş ve alveoler kemik arasındaki bağlantı dokusudur. PDL, dişi yerinde tutar ve aşırı okluzal kuvvetleri dağıtarak dişi korur. Hücreleri alveoler kemiği ve sementi oluşturur ayrıca onları korur ve onarır. Periodontal ligament alveoler kemik ve diş etinin beslenmesinde görev alır. Mekanoreseptörleri ile çiğnemenin nörolojik kontrolünde rol oynar (18).

#### **2.1.3. Alveoler kemik**

Alveoler kemik, mandibular ve maksiller kemiklerin dişler için primer destek yapısını oluşturan özel bir parçasıdır. Alveoler kemik dişin apiko- koronal yönüne paralel olarak seyreden, katmanlar halinde oluşan demet kemikten meydana gelmiştir. Yeni kemik yapımında osteoblastlar, matürasyonunda osteositler ve kemiğin

yıkımında osteoklast hücreleri görev alır. Tip I ve tip III kollajen ile osteokalsin, bone sialoprotein, osteonektin gibi kollajen olmayan proteinler birlikte kemik matriksini meydana getirirler (19).

#### 2.1.4. Sement

Diş sert dokularından biri olan sement; mine ve dentinin tanınmasından uzun süre sonra keşfedilen bir dokudur. Kök yüzeyinde bulunan sement ile alveoler kemik arasında periodontal ligament ile bağlantı sağlanır. İnsan dişleri, konum ve işlev bakımından farklı olan, hücreli ve hücreli sement olarak adlandırılan iki ana sement türü içerir. Hücreli sement, periodontal ligamentin ana liflerini servikal kök yüzeyine bağlar. Ayrıca dişin kemiğe bağlanmasında da kritik öneme sahiptir. Hücreli sement, kökün apikal kısmını sarar ve dişin oklüzal pozisyonunun korunmasında önemli bir rol oynar (20) .

#### 2.2. Periodontal Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalıkların etyo-patogenezinin belirlenmesinde, ayrıca doğru teşhis ve tedavisinin gerçekleştirilmesinde 1999 sınıflaması yetersiz kaldığı için 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından yeni bir sınıflama sistemi ortaya konmuştur (21). (Şekil 1)



**Şekil 1.** 2017 periodontal ve peri-implant hastalık ve durumların sınıflaması

## 1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumları

### a) Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık

- Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda klinik gingival sağlık
- Azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık
  - Stabil periodontitis hastası
  - Periodontitis olmayan hasta

### b) Gingivitis

- Dental Biyofilme Bağlı Olan Gingivitis
  - Sadece dental biyofilme bağlı gingivitis
  - Sistemik veya lokal risk faktörlerinin etkilediği gingivitis
  - İlaçlara bağlı gelişen diş eti büyümeleri
- Dental Biyofilme Bağlı Olmayan Gingivitis
  - Genetik veya gelişimsel bozukluklar
  - Spesifik enfeksiyonlar
  - Enflamatuvar ve immün durumlar
  - Neoplazmlar
  - Reaktif oluşumlar
  - Endokrin, beslenme ve metabolik 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) Periodontitisler

➤ Evre (Stage)

▪ Evre 1: Hafif periodontitis (periodontitis başlangıcı)

▪ Evre 2: Orta periodontitis

▪ Evre 3: Diş kayıpları öngörülen, şiddetli periodontitis

▪ Evre 4: Dentisyon kaybı potansiyeli olan, periodonsiyumda ciddi hasar görülen şiddetli periodontitis

➤ Kapsam ve tutulum

▪ Lokalize

▪ Generalize

▪ Molar- keser

➤ Derece (grade): Hızlı ilerleme riski veya bulguları, tedaviye beklenen cevap

▪ Derece A: Yavaş hızla ilerleyen

▪ Derece B: Orta hızla ilerleyen

▪ Derece C: Hızlı ilerleyen

### 3. Periodontal Dokuları Etkileyen Diğer Durumlar (22)

a) Periodontal dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar

➤ Periodontal inflamasyona etki ederek periodontal dokuların kaybına majör etkisi olan sistemik düzensizlikler

- Genetik hastalıklar
- Kazanılmış immün yetmezlik hastalıkları
- İnflamatuvar hastalıklar

➤ Periodontal hastalıkların patogenezi etkileyen diğer sistemik düzensizlikler

- Diyabet mellitus
- Obezite
- Osteoporoz
- Artrit
- Emosyonel stres ve depresyon
- Sigara (nikotin bağımlılığı)
- Kullanılan ilaçlar

➤ Periodontitisten bağımsız olarak periodontal dokuların kaybıyla sonuçlanan sistemik düzensizlikler

- Neoplazmlar
- Periodontal dokuları etkileyen diğer hastalıklar

b) Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar

c) Mukogingival deformiteler ve periodonsiyumun durumları

- Gingival fenotip
- Gingival/ yumuşak doku çekilmesi
- Diş eti eksikliği
- Azalmış vestibüler derinlik

- Anormal frenulum
- Diş eti fazlalığı
- Anormal renk
- Ekspoze kök yüzeyinin durumu
- d) Travmatik okluzal kuvvet
  - Primer okluzal travma
  - Sekonder okluzal travma
  - Ortodontik kuvvetler
- e) Plağa bağlı diş eti hastalıkları/periodontitisi modifiye eden veya yatkınlık oluşturan protez ve diş ile ilişkili faktörler
  - Lokalize dişle ilgili faktörler
  - Lokalize dental protezlerle ilgili faktörler

#### 4. Peri-implant Sağlık, Hastalık ve Durumları

- a) Peri-implant Sağlık
- b) Peri-implantitis
- c) Peri-implant mukozitis
- d) Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri

##### 2.2.1. Periodontal ve gingival sağlık

Periodontal sağlık, histolojik olarak, periodontal inflamasyonun histolojik kanıtının bulunmaması ve periodonsiyumda anatomik değişiklik olduğuna dair kanıt olmaması olarak tanımlanabilir. Ancak, yetişkinlerin büyük bir kısmında bunun mümkün olmadığı bilinmektedir (23). Tüm ağız sondalama kanama skoru  $\leq 10\%$ , sondalama derinlikleri  $\leq 3$  mm, yeni ataçman ve kemik kaybının olmadığı hastalar klinik olarak periodontal sağlıklı kabul edilir. Ancak tedavi edilmiş stabil bir periodontitis hastasında klinik sağlık sondalama eşik değeri  $\leq 4$  olarak kabul edilir(24).

2017 periodontal hastalık sınıflamasında periodontal sağlık terimi; bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda klinik gingival sağlık veya azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık olarak değerlendirilir. Azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık; stabil periodontitis hastası ve periodontitis olmayan hastada azalmış periodonsiyum olarak ikiye ayrılır (21).

Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda mutlak klinik gingival sağlık; sondalamada kanama olmaması, eritem ve ödem yokluğu, klinik ataçman kaybı (KAK) ve kemik kaybının olmaması ile karakterize edilir. Fizyolojik kemik seviyesi mine sement sınırının (MSS) 1.0- 3.0 mm apikalindedir (24).

Azalmış periodonsiyumda mutlak klinik gingival sağlık; klinik ataçman kaybı ve kemik kaybı varlığında, sondalamada kanama olmaması, eritem ve ödem yokluğu ile karakterizedir. Ancak, başarılı bir şekilde tedavi edilmiş stabil periodontitis hastalarının, periodontitis tekrarı açısından yüksek risk altında olduğu bilinmelidir (24).

Periodontal dokulardaki sağlık ve inflamasyon durumu en iyi ve en erken sondalamada kanama ile anlaşılır. Ancak yanlış pozitif değerlerin önüne geçmek için periodontal sonda 0.25 N'dan fazla kuvvet uygulanmamalıdır (25).

### **2.2.2. Gingivitis**

Gingivitis 2017 sınıflamasında; dental biyofilme bağlı olan gingivitis ve dental biyofilme bağlı olmayan gingivitis olarak 2 ana başlık altında ele alınmıştır (21). Dental plak kaynaklı gingivitis; dental plak biyofilmine karşı konağın immün-enflamatuvar cevabından kaynaklanan, diş eti içinde kalan ve periodontal ataçmana uzanmayan enflamatuvar bir lezyon olarak tanımlanmaktadır. Bu inflamasyon diş etiyle sınırlı kalır ve mukogingival birleşimin ötesine uzanmaz ve diş eti sınırındaki ve apikalindeki dental plak seviyelerinin azaltılmasıyla geri döndürülebilir (24).

Plak kaynaklı gingivitis diş eti marjiniinden başlar ve diş eti boyunca apikale yayılabilir. Gingivitis hastalarında; diş fırçalama esnasında diş eti kanaması, tükürükte kan, diş etinde şişlik ve kızarıklık ve ağız kokusu gibi semptomlar mevcut olabilir (26).

Günlük ağız hijyeni uygulamaları sırasında plağın uzaklaştırılmasını zorlaştırarak plak birikimi artışına neden olan dişin anatomik yapısı, subgingivale uzanan

restorasyon kenarları, uyumsuz dolgu ve restorasyonlar gingivitis için lokal risk faktörü olarak tanımlanır (26). Bir diğer lokal risk faktörü tükürük miktarının azlığı ile karakterize ağız kuruluşudur. Düşük tükürük akış oranı diş yüzeylerinin temizlenebilirliğini azaltarak periodontal hastalık riskini artırır. Ağız kuruluşunun nedenleri arasında ağız solunumu, sjögren sendromu, diyabet mellitus, anti-parasempatik etkiye sahip ilaçların kullanımı sayılabilir (27).

Sistemik risk faktörleri mevcut diş plağına karşı olan konak yanıtını olumsuz yönde etkileyerek abartılı bir inflamasyona neden olur (24). Sigara; periodonsiyumun yıkımına neden olan proteolitik enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığından, yıkıma neden olan enflamatuvar sitokinlerin yükselmesini sağladığından ve periodonsiyumun onarım fonksiyonlarını baskıladığından dolayı sistemik bir risk faktörü olarak değerlendirilir (28). Hiperglisemi, C vitamini eksikliği, farmakolojik ilaçlar, ergenlik ve hamilelik gibi cinsiyet hormonlarında meydana gelen değişiklikler, lösemi ve trombositopeni gibi hematolojik durumlar da gingivitis için diğer risk faktörlerindendir (29–33).

Plak kaynaklı gingivitis; son çalışmalardan sonra şu şekilde de sınıflandırılabilir: (24).

- **Sağlam periodonsiyumda gingivitis:** KAK ve kemik kaybı yoktur, sondalama cep derinliği  $\leq 3\text{mm}$ , tüm ağız sondalama skoru  $\geq \%10$  ve radyolojik kemik kaybı yoktur.
- **Periodontitis olmayan bir hastada azalmış periodonsiyum üzerinde gingivitis** (örnek; diş eti çekilmesi, kron boyu uzatma): KAK vardır, kemik kaybı olabilir, sondalama cep derinliği  $\leq 3\text{mm}$ , tüm ağız sondalama skoru  $\geq \%10$  ve radyolojik kemik kaybı olabilir.
- **Başarıyla tedavi edilmiş stabil bir periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum üzerinde gingivitis:** KAK ve kemik kaybı vardır, sondalama cep derinliği  $\leq 3\text{mm}$ , tüm ağız sondalama skoru  $\geq \%10$  ve radyolojik kemik kaybı vardır.

**Tablo 1.** Periodontal sağlık ve gingivitis  
(34)

| <b>BOZULMAMIŞ<br/>PERİODONSİYUM</b>              | <b>SAĞLIKLI</b> | <b>GİNGİVİTİS</b>                                                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| Ataçman kaybı                                    | -               | -                                                                 |
| Sondalamada kanama                               | <%10            | >%10                                                              |
| Sondalama derinliği                              | ≤3 mm           | ≤3 mm                                                             |
| Radyolojik kemik kaybı                           | -               | -                                                                 |
| <b>AZALMIŞ PERİODONSİYUM</b>                     | <b>SAĞLIKLI</b> | <b>GİNGİVİTİS</b>                                                 |
| Ataçman kaybı                                    | +               | +                                                                 |
| Sondalama derinliği                              | ≤3 mm           | ≤3 mm                                                             |
| Sondalamada kanama                               | <%10            | >%10                                                              |
| Radyolojik kemik kaybı                           | +/-             | +/-                                                               |
| <b>TEDAVİ EDİLMİŞ (STABİL)<br/>PERİODONTİTİS</b> | <b>SAĞLIKLI</b> | <b>PERİODONTİTİS<br/>HİKAYESİ OLAN<br/>GİNGİVİTİS<br/>HASTASI</b> |
| Ataçman kaybı                                    | +               | +                                                                 |
| Sondalama derinliği                              | ≤4 mm           | ≤3 mm                                                             |
| Sondalamada kanama                               | <%10            | >%10                                                              |
| Radyolojik kemik kaybı                           | +               | +                                                                 |

### 2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, dişı destekleyen periodontal dokularda görölen enfeksiyöz kaynaklı enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde, genetik, çevresel risk faktörleri ve oral hijyen alışkanlıkları rol oynar. Periodontitisin en karakteristik özelliği kemik yıkımının yapımdan fazla olması sonucunda alveoler kemiğin yıkımı ve periodontal desteğin azalmasıdır (1) .

Periodontitis; 1999 sınıflamasında; kronik periodontitis, agresif periodontitis, sistemik bir hastalığın belirtisi olarak periodontitis ve nekrotizan periodontal hastalıklar olarak 4 grupta ele alınmıştır (35). Ancak halen güncel olan 2017 sınıflamasında agresif ve kronik ayrımı kaldırılmıştır, evre ve derecelendirme sistemine geçilmiştir (21).

Periodontitis değerlendirilirken KAK, sondalama derinliği, radyografik olarak gözlemlenebilen alveoler kemik kaybı, diş kayıpları, furkasyon defektleri, kemik kayıplarının molar keser dağılımları, çiğneme fonksiyonu, sigara ve diyabet gibi risk faktörleri, hastanın yaşı göz önünde bulundurulmalıdır. Evre belirlenirken KAK değeri referans olarak alınır ve bilinmemesi durumunda radyografik kemik kaybı kullanılır. Periodontitis kaynaklı diş kayıplarının mevcudiyeti, periodontitisin evresini değiştirebilir. Sınıf II-III furkasyon tutulumu, çiğneme fonksiyonu kaybı, diş hipermobilitesi, sekonder okluzal travma komplekslik faktörleridir. Bu faktörlerin bulunması durumunda evre seviyesi yukarıya kayar. Komplekslik faktörleri tedaviyle ortadan kaldırılsa bile periodontitisin evresi değişmez, ilk hali esas alınır (36).

Periodontitis tanısı koyulabilmesi için; komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) belirlenmesi ya da en az 2 dişte olmak üzere bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği  $\geq 3$  mm ile, KAK  $\geq 3$  mm olması gerekir. Ancak tespit edilen KAK; travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan çürük, 3. molar dişin çekimi veya malpozisyonuna bağlı 2. molar distalinde KAK olması, marjinal periodonsiyuma drene olan endodontik lezyon, vertikal kök kırığı oluşumu gibi periodontal olmayan nedenlere bağlı olmamalıdır (37).

#### **2.2.3.1. Periodontitisin evreleri (Stage)**

##### **a. Evre I periodontitis (Hafif periodontitis)**

Evre I periodontitis, gingivitis ve periodontitis arasındaki sınırı oluşturup ataçman kaybının erken dönemini gösterir. Bu bakımdan evre I periodontitisli hastalar, inflamasyonun ve biyofilm değişikliğinin devam etmesine yanıt olarak periodontitis geliştirmiştir. Periodontitis hastalarının evre 1'de tespiti halinde, hastalığın seyri değiştirilebilir ve daha az maliyetli tedaviler yapılabilir. Başlangıç periodontitiste; en fazla 1-2 mm interdental KAK vardır, sondalama derinliği  $\leq 4$ mm, radyografik kemik kaybı koronal üçlüde olmak üzere  $<15\%$ , periodontitis kaynaklı diş kaybı yoktur ve kemik kaybı genellikle horizontaldir (36).

**Tablo 2.** Periodontitisin Evreleri  
(37)

| Periodontitisin evreleri |                                                                      | Evre 1                                                                     | Evre 2                                                                     | Evre 3                                                                                                                                            | Evre 4                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Şiddet</b>            | <b>En fazla kayıp olan alandaki interdental klinik ataçman kaybı</b> | 1-2 mm                                                                     | 3-4 mm                                                                     | ≥5 mm                                                                                                                                             | ≥5 mm                                                                                                                                                                                                                    |
|                          | <b>Radyografik kemik kaybı</b>                                       | Koronal üçlü (<%15)                                                        | Koronal üçlü (<%15-33)                                                     | Kökün ortası veya apikal üçlüsüne uzanan                                                                                                          | Kökün ortası veya apikal üçlüsüne uzanan                                                                                                                                                                                 |
|                          | <b>Diş kaybı</b>                                                     | Periodontal kaynaklı diş kaybı yok                                         |                                                                            | Periodontal kaynaklı ≤4 diş                                                                                                                       | Periodontal kaynaklı ≥5 diş                                                                                                                                                                                              |
| <b>Komplekslik</b>       | <b>Lokal</b>                                                         | Maximum sondalama derinliği ≤4 mm<br><br>Genellikle horizontal kemik kaybı | Maximum sondalama derinliği ≤5 mm<br><br>Genellikle horizontal kemik kaybı | Evre II'ye ek olarak sondalama derinliği ≥6mm<br><br>Vertikal kemik kaybı ≥3 mm<br><br>Sınıf II-III furkasyon defektleri<br><br>Orta kret defekti | Evre III'e ek olarak; kompleks rehabilitasyon ihtiyaç nedenleri;<br><br>Çiğneme disfonksiyonu<br>Sekonder oklüzal travma (mobilité ≥2)<br>Şiddetli kret defekti<br>Isırma bozuklukları<br>20'den az diş (10 karşıt çift) |
| <b>Boyut ve dağılımı</b> | <b>Tamamlayıcı olarak evreye ekle</b>                                | Lokalize <%30<br>Generalize >%30<br>Molar/Keser dağılımı                   |                                                                            |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                          |

#### **b. Evre II periodontitis (Orta periodontitis)**

Evre II periodontitiste hastalık iyice yerleşmiştir. Evre II periodontitis tedavisinde kişisel ve profesyonel olarak bakteri yükünü uzaklaştırmaya yönelik standart tedavi protokolü uygulanır. Evre II periodontitis hastalarının standart tedaviye verdiği yanıt dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ve ihtiyaca göre yeni planlamalar yapılabilirdir. Orta periodontitiste; en fazla 3-4 mm interdental KAK vardır, sondalama derinliği ≤5mm, radyografik kemik kaybı koronal üçlüde olmak üzere <%15-%33, periodontitis kaynaklı diş kaybı yoktur ve kemik kaybı genellikle horizontaldir (36).

### **c. Evre III periodontitis (Diş kayıpları öngörülen, şiddetli periodontitis)**

Evre III periodontitiste, periodontal ataçmanda ilerlemiş hasar söz konusudur ve tedavi edilmediği takdirde artan diş kayıpları görülebilir. Evre III'te kökün orta kısmına kadar uzanan derin periodontal lezyonlar, implant yapımını zorlaştıran lokalize kret defektleri mevcuttur. Diş kaybı olasılığına rağmen, çiğneme fonksiyonu korunur ve periodontitis tedavisi karmaşık fonksiyon rehabilitasyonu gerektirmez. Periodontitisin bu formunda;  $\geq 5\text{mm}$  interdental KAK, kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı, periodontitis kaynaklı diş kaybı  $\leq 4$ , sondalama derinliği  $\geq 6\text{mm}$ 'dir. Vertikal kemik kaybı görülebilir ve sınıf II veya sınıf III furkasyon defektleri mevcuttur (36).

### **d. Evre IV periodontitis (Dentisyon kaybı potansiyeli olan, periodonsiyumda ciddi hasar görülen şiddetli periodontitis)**

Evre IV periodontitiste periodontal destek önemli ölçüde hasar görmüştür. Periodontitis kaynaklı diş kaybı sayısı 5 veya daha fazladır. Komplekslik faktörleri de eklendiğinde; dişlerde migrasyon, ısırma kuvvetinde azalma, çiğneme fonksiyonu kaybı, dentisyonun kaybı, posterior çapraz kapanış, sekonder okluzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi, şiddetli kret defektleri görülebilir. Bu evrede periodontitisin uygun şekilde kontrol altına alınması sağlanmalı ve eksik dişler yerine konularak çiğneme fonksiyonu iyileştirilmelidir. Evre IV periodontitiste; kökün apikal kısmına kadar uzanan derin periodontal cepler, kökün orta ya da apikal üçlüsüne uzanan radyografik kemik kaybı varlığı,  $\geq 5\text{mm}$  interdental KAK mevcuttur (36).

#### **2.2.3.2. Periodontitisin dereceleri (Grade)**

Periodontitisin ilerleme hızı tanı konulduğu andaki evreden bağımsız olarak kişilerde farklılık gösterir. Hatta geçmişteki bazı periodontitis sınıflamaları hastalığın ilerleme hızına göre yapılmıştır. Hızlı ilerleyen, erken yaşta başlayan ya da biyofilm ile uyumlu olmayan periodontitislerin patofizyolojik olarak birbirinden farklı periodontitis olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu sebeple 2017 çalıştayında ilerleme hızına göre bir sınıflandırma yapılmayıp derecelendirme ile periodontitisin ilerleme hızı dikkate alınmıştır. Sigara, diyabet gibi risk faktörlerinin periodontitisin ilerlemesi üzerindeki etkisi derecelendirme ile sınıflandırma kapsamına dahil edilmiştir. Ayrıca periodontitise yatkın bireylerde görülen erken yaşta başlayan periodontitisin ilerleme

tahmini için hastanın yaşı derecelendirme siteminde kullanılmıştır. Derecelendirme yapılırken; periodontitis ilerleme hızının bir göstergesi olan direkt ve indirekt kanıtlar kullanılır. Direkt kanıtlar 5 yıldan uzun süreli eski radyografilerin varlığında kullanılır. İndirekt kanıtlar; kemik kaybının en fazla olduğu dişteki radyografik kemik kaybının kök uzunluğundaki yüzdesi hesaplanıp, hastanın yaşına bölünerek ifade edilir. Derece sistemi A, B ve C olarak üçe ayrılır (36,37).

**Tablo 3.** Periodontitis dereceleri  
(37)

| Periodontitisin derecesi         |                          |                                                   | Derece A:<br>Yavaş<br>hızda<br>ilerleme      | Derece B:<br>Orta hızla<br>ilerleme | Derece C: Hızlı<br>ilerleme                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer kriter                    | Direkt ilerleme kanıtı   | Radyografik kemik kaybı veya klinik ataçman kaybı | 5 yıl sonunda bir kayıp yok                  | 5 yıl sonunda <2 mm kayıp           | 5 yıl sonunda $\geq 2$ mm kayıp                                                                                                                                                                         |
|                                  | İndirekt ilerleme kanıtı | Kemik kaybı % /yaş                                | <0.25                                        | 0.25 –1.0                           | > 1.0                                                                                                                                                                                                   |
|                                  |                          | Vaka fenotipi                                     | Düşük düzeyde yıkım, fazla miktarda biyofilm | Biyofilm miktarı ile uyumlu yıkım   | Biyofilm miktarına göre abartılı yıkım. Hızlı ilerleyen ve erken başlangıçlı spesifik hastalık dönemlerini düşündüren modeller (örn. Molar-kesici paterni, standart tedaviye beklenen yanıtın olmaması) |
| Dereceyi modifiye eden faktörler | Risk faktörleri          | Sigara                                            | Sigara içmiyor                               | Günde <10 adet sigara               | Günde $\geq 10$ adet sigara                                                                                                                                                                             |
|                                  |                          | Dişabet                                           | Normal                                       | HbA1c<7                             | HbA1c $\geq 7$                                                                                                                                                                                          |

#### a. Derece A

Direkt kanıt olan radyografik olarak 5 yıldan fazla bir zamanda kemik kaybı yoktur. Radyografik kemik kaybı / yaş yüzdesi 0,25’ ten azdır. Mevcut plak birikimi fazla olmasına rağmen kemik ve ataçman kaybı azdır. Dereceyi modifiye eden sigara kullanma ve diyabet hastası olma gibi risk faktörleri yoktur (36).

#### b. Derece B

Radyografik olarak incelendiğinde 5 yıldan fazla bir zamanda kemik kaybı ya da KAK 2 mm’den azdır. Radyografik kemik kaybı / yaş yüzdesi 0,25 -1 arasındadır.

Mevcut plak birikimi ile uyumlu kemik ve ataçman kaybı görülür. Sigara içen hastalarda günde 10 taneden az sigara kullanımı görülür. Diyabet hastalarının HbA1c değeri  $<7$ 'dir (36).

### c. Derece C

Radyografik olarak incelendiğinde 5 yıldan fazla bir zamanda kemik kaybı ya da KAK  $\geq 2\text{mm}$ 'dir. Radyografik kemik kaybı / yaş yüzdesi 1'den fazladır. Mevcut plak birikimi ile uyumlu olmayan fazla miktarda kemik ve ataçman kaybı vardır. Bu derece hızlı ilerleyen veya erken başlayan periodontitisin spesifik klinik paternini oluşturur. Sigara kullanan hastalarda günde 10 taneden fazla sigara kullanımı görülür. Diyabet hastalarının HbA1c değeri  $\geq 7$ 'dir (36).

## 2.3. Periodontal Hastalık Etiyolojisi

Gingivitis ve periodontitis enfeksiyöz karakterli enflamatuvar hastalıklardır. Dental plak birikiminin periodontal hastalık gelişimindeki rolü çok uzun zaman önce ispatlanmıştır. Gingivitis, marjinal diş etinin plak birikimine karşı gösterdiği geri dönüşümlü enflamatuvar bir reaksiyon iken periodontitis, alveoler kemiğin ve periodontal ataçmanın kaybıyla sonuçlanan ve nihayetinde ilgili dişlerin kaybına yol açan yıkıcı, geri dönüşümsüz bir durumdur. Mevcut kanıtlar gingivitisin periodontitis başlangıcından önce geliştiğini göstermektedir; ancak tüm gingivitis vakaları periodontitise dönüşmemektedir. Çünkü plak bakterilerinin birikmesi periodontitis gelişimi için gerekli olup tek başına yeterli değildir. Aynı zamanda periodontitise duyarlı bir konak gereklidir (38).

Diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi, periodontitis etiyolojisi ile ilişkili mikrobiyal patojenlerin tanımlanması, etkili terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yönelik ilk adımdır. Bir mikroorganizmanın gerçek bir patojen olabilmesi için 2 özelliği taşıması gerekir (39).

- Mikroorganizma hastalık durumunda sağlık durumuna göre daha yüksek miktarda bulunmalıdır.
- Patojenin baskılanması veya ortadan kaldırılması durumunda hastalığın ilerlemesi azalmalı veya durmalıdır.

Socransky ve ark. DNA-DNA hibridizasyon tekniğini kullanarak subgingival biyofilmde yeşil (Capnocytophaga türleri), sarı (Streptococcus türleri), mor

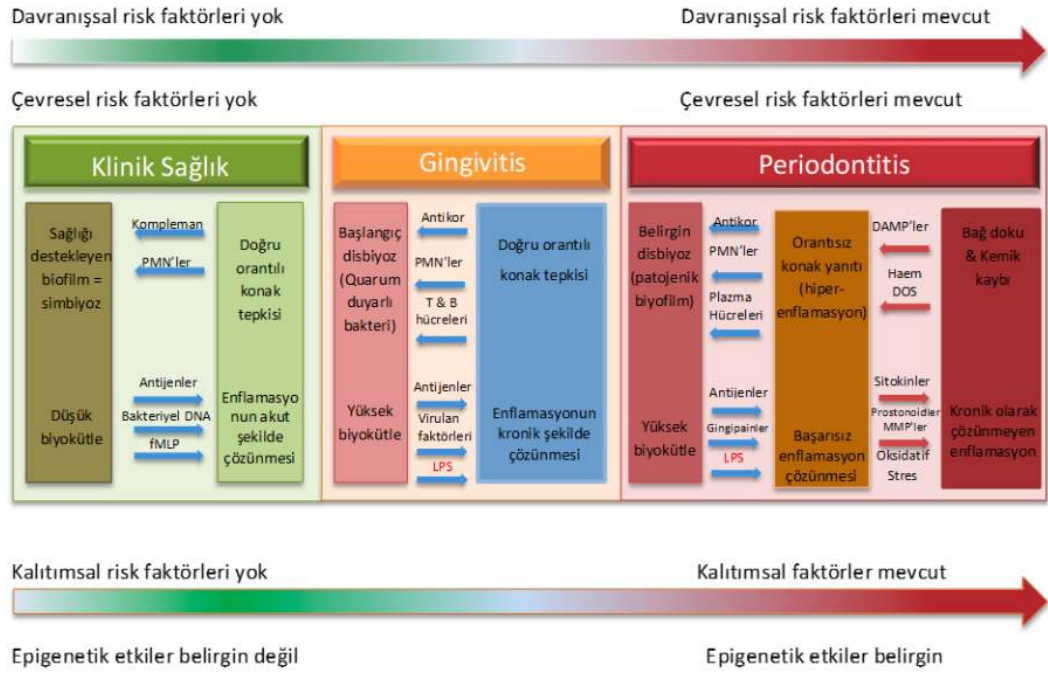
(*Veillonella parvula* ve *Actinomyces odontolyticus*), kırmızı (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) ve turuncu (*Fusobacterium*, *Prevotella* ve *Campylobacter* türleri) olmak üzere 5 ana mikrobiyal kompleksi göstermiştir. Sarı ve mor kompleksler periodontal sağlıkla ilişkiliyken, kırmızı ve turuncu kompleksler periodontal hastalıkla yakından ilişkilidir (40).

Löe ve arkadaşları periodontal olarak sağlıklı gönüllü bireylere 28 gün boyunca diş fırçalamayı bıraktırıp dental plağın gingivitise neden olduğunu göstermişlerdir. Fırçalama bırakıldığında dişlerde hızla plak birikimi oluşup tüm gönüllülerde 10-21 gün içinde gingivitis gelişmiştir. Gönüllüler diş fırçalamaya tekrar başlayıp dental plak eliminasyonu sağlandığında gingivitisin ortadan kalktığı görülmüştür. 28 günlük süre boyunca mikroorganizma kolonizasyonu incelendiğinde; başlangıçta gram pozitif kokların sonra gram negatif kokların, daha sonra fusobakterilerin ve son olarak spiroketlerin baskın grup olduğu tespit edilmiştir (41).

Risk faktörleri, bireyin periodontal enfeksiyona verdiği yanıtta önemli bir rol oynar. Bu risk faktörlerinin tanımlanması ve değiştirilmesi periodontal hastalığın kontrolü için kritik öneme sahiptir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara içme ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri, diyabet, obezite, metabolik sendrom, osteoporoz kalsiyum ve D vitamini eksikliği gibi sistemik sağlıkla ilgili faktörler yer almaktadır. Genetik faktörler de periodontal hastalıkta rol oynayan değiştirilemez risk faktörleri arasındadır (42).

#### **2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi**

Dental plak biyofilmi; mikroorganizmaların organize bir şekilde bir araya geldiği yapıdır. Ayrıca periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi için birincil etyolojik ajan olarak kabul edilir. Spesifik olmayan plak hipotezi, dental biyofilmin periodontal hastalıkların patogenezindeki rolünü açıklayan ilk hipotezdir. Ancak, tanı yöntemlerinin ve laboratuvar analizlerinin gelişmesi sonucunda, gingivitisin periodontitise dönüşmesinde dental plak artışından daha fazlasının gerektiği anlaşılmıştır. Periodontitis gelişiminde disbiyotik biyofilm ile konak arasındaki immün-enflamatuvar etkileşimler rol alır (43). (Şekil 2)



**Şekil 2.** Periodontal sağlıktan periodontitise geçiş patogenezi (44)

Genellikle, subgingival biyofilmdeki birkaç bakteri türü hastalıklı periodontal dokularla ilişkilendirilmiş ve olası patojenler olarak tanımlanmıştır. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ve *Tannerella forsythia*'nın (*T. forsythia*) periodontal hastalığa duyarlı konaklarda yeterli sayıda bulunduklarında periodontitis oluştuğuna dair güçlü kanıtlar vardır (45).

*P. gingivalis*, çeşitli virülans faktörleri aracılığıyla periodontal dokularda yıkıma neden olarak, periodontitise katkıda bulunan başlıca etyolojik ajandır (46). *P. gingivalis* hareketsiz, asakkarolitik, gram-negatif, çubuk şeklinde, siyah pigmentli koloniler oluşturan zorunlu anaerobik bir bakteridir. Yaşayabilmesi için demir gereksinimi vardır. Bu bakteri, periodontitisli hastalardan alınan subgingival plak örneklerinin %85,75'inde bulunmuştur (47).

*P. gingivalis*'in periodontitise neden olma yeteneği, virülans faktörleri sayesinde gerçekleşir. Bu virülans faktörleri; lipopolisakkaritler, sistein proteazlar, gingipain olarak adlandırılan enzimlerdir. Ayrıca çeşitli yüzeylere tutunmasını ve büyümesini sağlayan, fimbrialar, hemaglutininler ve proteinazlarda virülans faktörlerindendir. *P.*

gingivalis, T yardımcı hücreleri (CD4) üzerinden IL-1  $\beta$  ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinleri indükleyerek agresif periodontitisin patogenezeine katkıda bulunabilir. Ek olarak, P. gingivalis'in K1 ve K2 serotipleri Th1 ve Th17'yi güçlü bir şekilde uyarır. Bu P. gingivalis serotipleri, Th17 ile ilişkili olarak RANKL üretiminin artması sonucunda osteoklast aktivasyonunu arttırır (48).

Page ve Schroeder tarafından 1976 yılında gingivitis ve periodontitisin histolojik değişimleri; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş lezyon ve ilerlemiş lezyon olarak dört evreye ayrılmıştır (49).

Başlangıç lezyonu; mikrobiyal dental plak birikimine yanıt olarak 2-4 gün içinde gelişir. Bu aşamada, klinik inflamasyon belirtisi yoktur, ancak dokulardaki değişiklikler histolojik olarak gözlemlenir. Bakterilerin metabolik ürünleri, birleşim epitel hücrelerini sitokin üretmeleri için uyarır, bu da kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olur. Nötrofiller damarı terk ederek inflamasyon bölgesine göç eder. Erken lezyon; nötrofil, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin bağ dokusunda artışıyla 4-10 gün içinde gelişir. Epitelde, histolojik olarak görülebilen retepegler oluşur ve DOS miktarı artar. Klinik olarak diş eti kanaması inflamasyonun belirtisi olarak görülebilir (49).

Yerleşmiş lezyon; mikrobiyal dental plak birikimini takiben 2-3 hafta içinde gelişir. Bu aşama nötrofillerin baskın olduğu doğal bağışıklıktan, plazma hücrelerinin baskın olduğu kazanılmış bağışıklığa geçiş dönemi gibi düşünülebilir. Bu evrede vaskülerite bozulur, kollajen üretimi artar. Klinik olarak diş eti kanaması, renk ve kontur değişiklikleri ile gingivitis şeklinde gözlenir. İnsanlarda son derece yaygın olan yerleşmiş lezyon, yıllarca stabil kalabilir veya yıkıcı bir aşama olan ilerlemiş lezyona dönüşebilir. Başlangıç, erken ve yerleşmiş lezyon, gingivitiste görülen ardışık aşamalardır. Son aşama periodontitise geçiş olan ilerlemiş lezyondur. Enflamatuvar lezyon daha derinlere uzanarak alveoler kemiği etkiler. Histolojik ve klinik olarak geri dönüşümsüz ataçman kaybı ve kemik kaybı görülür (49).

Periodontal hastalıkların patogenezi, dental biyofilmdeki bakterilere karşı gelişen enflamatuvar yanıt tarafından düzenlenir. Periodontitisteki immün enflamatuvar yanıt hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı içerecek şekilde karmaşıktır (50). Oral epitel hücreleri, fibroblastlar, odontoblastlar, polimorfonükleer lökositler (PMNL),

monositler, makrofajlar, mast hücreleri, dendritik hücreler ve Th17 hücreleri doğal bağışıklık hücreleridir (51). B lenfositleri, CD8+ sitotoksik T lenfositleri ve CD4+ T lenfositleri kazanılmış bağışıklıkta görevlidir (52).

T ve B hücrelerinin hâkim olduğu yerleşmiş lezyondan ilerlemiş lezyona (periodontitis) geçiş iyi anlaşılamamıştır. Mekanizma tam olarak anlaşılamamış olsa bile doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin enflamatuvar yanıt ve doku yıkımına koordineli olarak dahil olduğu açıktır. Bağışıklık sisteminin tüm unsurlarının dahil olduğu periodontal hastalık durumunda, enflamatuvar mekanizmalar ve sinyaller düzensizdir. Örneğin, hastalıklı periodontal dokulardan elde edilen T-hücreleri, uyaranlara karşı azalmış bir yanıt sergilemektedir, bu da periodontal hastalığı olan bireylerde hücre aracılı bağışıklık yanıtının baskılandığını gösterir. Periodontal tedaviyi takiben, lenfosit aktivitesi normale döner (50).

Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL); tümör nekroz faktörü (TNF) ligand süper ailesinin bir üyesidir. RANKL; osteoblastlar, fibroblastlar, T lenfositler ve B lenfositler tarafından üretilen hücre membranına bağlı olarak bulunan bir faktördür. Osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunun uyarılmasından sorumludur. RANKL, pre-osteoklastların yüzeyindeki RANK reseptörünü aktive ederek olgun osteoklastlara farklılaşmasını uyarıp kemik rezorpsiyonunu aktive eder (53).

Osteoprotegerin (OPG); RANKL için bir tuzak reseptörü olarak işlev gören TNF ligand süper ailesinin bir üyesidir (54). RANKL ve OPG'nin kemik modülasyonu üzerinde zıt etkileri vardır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada RANKL molekülü deneysel olarak ortadan kaldırıldığında osteopetrozis görülmüştür (55). Başka bir çalışmada OPG'nin genetik olarak silinmesi sonucunda şiddetli osteoporoz görülmüştür (56). Tükürükte RANKL ve RANKL/OPG oranının değerlendirildiği bir çalışmada; periodontitisten etkilenen hastaların RANKL/OPG oranının önemli ölçüde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür (57).

RANKL/OPG oranı, periodontitisin teşhisi, hastalığın ilerlemesi ve tekrarlama riskinin değerlendirilmesi için bir biyobelirteç görevi görebilir (58). Bu biyobelirteçlerin izlenmesi, periodontal tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasında faydalı olabilir (59). Pro-

enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki denge, RANKL ve OPG seviyelerini düzenleyerek periodontal hastalığın şiddetini ve ilerlemesini etkiler. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-17 gibi pro-enflamatuvar sitokinler, RANKL üretimini artırarak kemik yıkımını şiddetlendirir (60). IL-10 ve IL-4 gibi antienflamatuvar sitokinler, OPG üretimini artırarak potansiyel kemik kaybını azaltabilir (61).

## **2.5. Diyabet Mellitus**

Diyabet mellitus (DM), çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkili bir hastalıktır ve başlıca özelliği yetersiz insülin etkisinden kaynaklanan kronik hiperglisemidir. Patogeneğinde hem genetik hem de çevresel faktörler yer alır. Metabolik bozuklukların uzun süreli devam etmesi, ateroskleroz gibi bazı hastalıklara yatkınlığa neden olabilir. DM, klinik olarak metabolik bozukluğun derecesine bağlı olarak asemptomatik olmaktan, ketoasidoz veya komaya kadar değişebilen çok çeşitli şekillerde görülebilir (62).

### **2.5.1. Diyabet mellitusun sınıflandırılması**

Glukoz metabolizması bozukluklarının sınıflandırılması esas olarak etyolojiye dayanır ve insülin etkisinin eksikliğinin derecesine göre patofizyolojinin evrelemesini içerir. Bu bozukluklar; tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik mekanizmalara veya hastalıklara bağlı DM ve gestasyonel DM olarak dört gruba ayrılır (62).

#### **2.5.1.1. Tip 1 diyabet mellitus (Tip 1 DM)**

Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM), otoimmün diyabet olarak da bilinir. Pankreas  $\beta$  hücresi yıkımına bağlı insülin eksikliği ile karakterize, hiperglisemiye yol açan kronik bir hastalıktır (63). Tip 1 DM; diyabetlilerin yalnızca %5-10'unu oluşturur. Pankreasın  $\beta$  hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkım oranı oldukça değişkendir. Genellikle bebekler ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde de yavaş  $\beta$  hücresi yıkımı görülür. Çocuklar ve ergenlerde ketoasidoz koması hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bazı bireylerde de enfeksiyon veya diğer stres durumlarında hızla şiddetli hiperglisemiye veya ketoasidoza dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi ile kendini gösterir. Bazı yetişkinlerde  $\beta$ -hücreleri fonksiyonunu yıllarca koruyabilir. Tip 1 DM'li bireyler ketoasidoz riski altındadır ve hayatta kalmak için çoğunlukla insüline bağımlıdırlar. Ayrıca, tip 1 DM'li bireylerin DQA ve DQB genleriyle bağlantılı güçlü HLA ilişkileri olduğu ve DRB genlerinden etkilendiği bilinmektedir (64).

### 2.5.1.2. Tip 2 diyabet mellitus (Tip 2 DM)

Tip 2 Diyabet mellitus (tip 2 DM), dünya çapındaki en yaygın metabolik bozukluklardan biridir. Tip 2 DM gelişimi temel olarak iki ana faktörün birleşiminden kaynaklanır: pankreas  $\beta$ -hücreleri tarafından hatalı insülin salgılanması ve insüline duyarlı dokuların insüline yanıt vermemesi. Diyabet mellitus hastalarının %90'ından fazlasını tip 2 DM vakaları oluşturur (65).

Hiperglisemi, bireyleri tip 2 DM gelişimine yatkın hale getiren yüksek riskli bir durum olan prediyabetten önce ortaya çıkar. Prediyabet; bozulmuş açlık glukoz seviyeleri, bozulmuş glukoz toleransı veya artmış HbA1c seviyeleri ile karakterize edilir. Tip 2 DM patofizyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra obezite, sağlıklı beslenme ve fiziksel hareketsizlik gibi çevresel faktörler de rol oynar. Vücut kitle indeksi (VKİ) seviyelerinin yüksek olması, Tip 2 DM için en önemli risk faktörüdür. Zaman içinde diyabetli kişi sayısında görülen hızlı artış; yeni genetik mutasyonlarla açıklanamamakta olup obezitenin artışıyla açıklanmaktadır (66).

### 2.5.2. Diyabet mellitusun tanısı

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyabet tanısı için; açlık plazma glukozu (APG) seviyesi, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatteki plazma glukozu (PG) seviyesi, rastgele bakılan plazma glukozu (PG) seviyesi ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinin kullanılmasını önermektedir. Diyabet tanısı aşağıdaki kriterlere bakılarak konulabilir (67).

- En az 8 saatlik açlık sonrası APG  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) olması
- 75 gram glukoz ile yapılan OGTT testi sonrası 2. saatte PG  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) olması.
- Ulusal glikohemoglobin standardizasyon programı (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Programme) tarafından sertifikalandırılmış ve sonuçları DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) testine göre standardize edilmiş bir yöntemle bakılan HbA1c değerinin  $\geq 6,5$  ( $\geq 48$  mmol/mol) olması.
- Hiperglisemi görülen veya hiperglisemik kriz semptomları gösteren bir bireyde, günün herhangi bir saatinde bakılan PG'nin  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) olması.

Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları gibi açık bir klinik tanı olmadığı sürece diyabet tanısı için aynı anda ya da farklı zamanda tekrarlanmış iki test sonucu gerekir. İki testin sonuçları uyumsuzsa tanıda doğrulayıcı tarama testi esas alınır. Örneğin, bir birey HbA1C diyabet kriterini yapılan iki testin sonucunda da karşılıyorsa ( $HbA1c \geq 6,5$ ) ancak APG'yi karşılamıyorsa ( $APG < 126$  mg/dL) bu kişinin yine de diyabet hastası olduğu düşünülmelidir (67).

### 2.5.3. Diyabet mellitusun komplikasyonları

DM komplikasyonlarının patogeneğinde; ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) çeşitli metabolik yolları aktiflemesiyle oluşan hiperglisemik bir ortama maruz kalma bulunur (68). Kronik hiperglisemi durumunda AGE ve ileri glikasyon son ürünü reseptörü (RAGE) etkileşimi, oksidatif stres ve enflamatuvar sitokin seviyelerini artırır (69). Ayrıca AGE seviyesi artışı insülin direncine ve glisemik kontrolün zayıflamasına neden olur (70). AGE'lerin damarlarda birikmesiyle normal damar yapısı bozularak mikrovasküler ve makrovasküler DM komplikasyonları görülür (68,69).

DM'li bireyler, hiperglisemi, metabolik sendrom ve insülin direnci nedeniyle hem mikrovasküler komplikasyonlar hem de makrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır (66).

Makrovasküler komplikasyonlar ağırlıklı olarak koroner kalp hastalığı olarak izlenmesine rağmen serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olarak da görülebilir. Bu hastalıklar DM'ye özgü değildir, ancak diyabetli bireyler bu hastalıkların görülmesi bakımından yüksek risk altındadır. Kalp yetmezliğinin de diyabetin bir komplikasyonu olabileceği kabul edilmektedir (63).

Uzun süre diyabet hastası olmak küçük kan damarlarını etkileyen mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için bir risktir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında, erken tedavi edilmezse körlüğe ve böbrek yetmezliğine neden olan retinopati, nefropati ve nöropati bulunur (71). DM kronik böbrek hastalığı geliştirmenin ana risk faktörlerinden biridir. Nefropati geliştirme riski yaklaşık olarak tip 1 DM'de %30 ve tip 2 DM'de %20'dir. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının en yaygın nedeni olup yeni vakaların yaklaşık %45'ine katkıda bulunduğu bilinmektedir (72).

Diyabetik retinopati, DM'nin yaygın bir komplikasyonu olup orta yaşlı ve yaşlı kişilerde görme kaybının başlıca nedenidir. Diyabetli kişilerin üçte birinde retinopati görülür. Diyabetik retinopatiyi etkileyen mekanizmalar arasında genetik ve epigenetik faktörler, serbest radikallerin artan üretimi, ileri glikozilasyon son ürünleri, enflamatuvar faktörler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bulunur. Diyabetli bireylerde kan şekeri ve kan basıncının optimum kontrolü, diyabetik retinopatinin gelişimini önlemek ve ilerlemesini durdurmak için önemlidir (73).

DM'nin akut komplikasyonları arasında acil müdahale gerektiren diyabetik ketoasidoz (DKA) bulunur (74). DKA çoğunlukla kontrolsüz tip 1 DM hastalarında görülmekle birlikte zayıf kontrollü tip 2 DM hastalarında da görülebilir. DKA, idrar yolu enfeksiyonları ve gastroenterit başta olmak üzere herhangi bir hastalık veya fizyolojik stres tarafından tetiklenebilir (75).

Hipoglisemi; Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından kişiye zarar verebilecek potansiyeldeki anormal derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonu olarak tanımlanır. DM'li hastalarda hipoglisemi teşhisi için tek bir plazma glukoz konsantrasyonu eşik değeri bulunmaz. Çünkü; sık hipoglisemi semptomları gösteren hastalarda glisemik eşik daha düşük, kontrolsüz DM'si olan ve seyrek hipoglisemi görülen hastalarda glisemik eşik daha yüksek olabilir. Bununla birlikte ADA bütün tartışmalara rağmen PG  $\leq 70$  mg/dL ( $\leq 3,9$  mmol/L) değerinin DM'li hastalarda hipogliseminin tespitinde eşik değer olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (76).

Hipoglisemi, DM'nin insülin ve sülfonilürelerle tedavi edilmesinin sonucunda ortaya çıkan, sık görülen akut komplikasyonlardan biridir. Hipoglisemi atakları tip 1 DM'de daha yaygındır (77). Ancak insülinle tedavi edilen tip 2 DM'li kişilerde de çoğunlukla uyku sırasında meydana gelen hipoglisemi atakları görülür. Koma ve nöbetler hipogliseminin iyi bilinen nörolojik sonuçları olmakla beraber, hipogliseminin aritmiler ve miyokardiyal iskemi gibi tehlikeli ve yaşamı tehdit eden kardiyak komplikasyonlara da neden olma potansiyeli vardır. Ayrıca tekrarlayan şiddetli hipogliseminin orta yaşlı ve yaşlı diyabetli kişilerde kalıcı bilişsel bozukluğa neden olup olmadığı, bilişsel gerilemeyi teşvik edip etmediği ve bunamanın başlangıcını hızlandırıp hızlandırmadığı tartışılmaktadır (78).

Hipogliseminin önlenmesi, DM tedavisinin önemli bir parçasıdır. Hipoglisemiye önleme stratejileri arasında; hasta eğitimi, kan şekeri takibi, fiziksel egzersiz, diyet ve ilaçların uygun şekilde ayarlanması, gerçek zamanlı sürekli plazma glukozu takibi, modifiye insülin pompaları ve yapay pankreas gibi yeni teknolojilerin uygulanması yer alır (78) .

DM ile ilişkili oral komplikasyonlar arasında; ağız kuruluğu, periodontal hastalık, diş çürüğü, oral kandidiyaz, enfeksiyon riskinde artış, iyi huylu parotis hipertrofisi, ağız yanması sendromu, tat alma bozuklukları, tükürük fonksiyon bozukluğu, iyi huylu parotis hipertrofisi görülür (79).

#### **2.5.4. Diyabet mellitus periodontal hastalık ilişkisi**

Şiddetli periodontitis genellikle diyabetle birlikte görülür ve hastalığın altıncı komplikasyonu olarak kabul edilir (80). Periodontitis ve DM arasında yakın ve iki yönlü bir ilişki mevcuttur. Ancak diyabet hastalarında görülen periodontitisin, diyabet olmayan hastalarda görülen periodontitisten karakteristik olarak bir farkı yoktur. DM'nin periodontitis için önemli bir risk faktörü olduğu ve periodontitisin yaygınlığını, şiddetini ve ilerlemesini artırdığı bilinmektedir. Buna karşılık periodontitis; DM hastalarında insülin direncini artırır, glisemik kontrolü ve DM'nin komplikasyonlarını kötüleştirir (81).

Diyabette etkili olan AGE'ler, mononükleer hücreler ile polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) göçünü ve fagositoz aktivitelerini etkileyebilir. Ayrıca inflamasyon aracılı sitokin sentezini ve sitokin yanıtının büyüklüğünü artırarak periodontal doku yıkımını da artırabilir (80).

Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM, iki önemli periodontal hastalık olan gingivitis ve periodontitisi etkiler (82). Çalışmalar, gingivitis oranının ve gingival indeks ortalamasının tip 1 DM'li yetişkin ve çocuk bireylerde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip 1 DM'li hastalarda daha yüksek periodontitis riski vardır (83). Tip 1 DM, normoglisemik kontrollerle karşılaştırıldığında periodontitis prevalansını 4 kat artırır (82).

DM periodontitis için ana risk faktörüdür. DM, periodontal mikrobiyotanın patojenitesini ve periodonsiyumun inflamasyona cevap olarak verdiği konak cevabını artırabilir. Hiperglisemi, reaktif oksijen radikallerinin üretimini başlatır ve oksidatif stresi artırarak periodontal doku yıkımını şiddetlendirir (84).

DM, kemik rezorpsiyonunu hızlandırır (85). Bir çalışmada; tip 1 DM'li sıçanlarda osteoprotegerinin (OPG) etkisinin azaldığı, RANKL/OPG oranının arttığı ve periodontal hastalıkta kemik rezorpsiyonunun hızlandığı gösterilmiştir. Ayrıca tip 1 DM'li sıçanlarda periapikal ve furkasyon bölgelerinde osteoklast artışı gösterilmiştir (86).

Diyabeti ve periodontitisi bulunan kişilerle sadece periodontitisi bulunan kişiler kıyaslandığında; IL-1 $\beta$ , IL-6 ve RANKL/OPG oranlarının yükseldiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Ayrıca bu sitokinler ile glisemik kontrol arasında kantitatif bir ilişki bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu tip 2 DM ile ilgilidir ancak IL-1 $\beta$ 'deki değişiklikler tip 1 DM'de de önemli olabilir. Hayvan çalışmalarından elde edilen önemli kanıtlar, diyabetli hayvan modellerinde periodontitiste TNF- $\alpha$ 'nın bir rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak TNF- $\alpha$ 'nın klinik çalışmalarından elde edilen kanıtlar kesin değildir (87).

Kanıtlar yetersiz olmak birlikte yapılan bir meta analizde; periodontitisin glisemik kontrolü ve diyabet komplikasyonlarını olumsuz yönde etkilediği ayrıca tip 2 diyabet gelişimini teşvik ettiği anlaşılmıştır (88). Diyabeti olmayan periodontitisli bireylerle diyabeti ve periodontitisi olmayan bireyler karşılaştırıldığında; DM'li periodontitisli bireylerde daha yüksek HbA1c seviyeleri görülmüştür (89). Tip 2 DM'si olan hastaların periodontal tedavi öncesi ve sonrasındaki serum HbA1c seviyelerinin karşılaştırıldığı bir sistematik incelemede, 3.ayda HbA1c'de ortalama %0,36'lık bir azalma %95 güven aralığı ile gösterilmiştir (90).

Sistematik bir incelemede AGE düzeyleri serum ve DOS'ta değerlendirilmiştir. Diyabetli ve periodontitisli bireylerde DOS'taki ortalama AGE düzeylerinin (521,9 pg/ml), periodontitisli sağlıklı bireylere (234,84 pg/ml) kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum AGE düzeyleri periodontitisli normoglisemik bireylerde (15,91 ng/ml), periodontitissiz normoglisemik bireylere (6,60 ng/ml) kıyasla daha yüksek

bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları periodontitisin hiperglisemi yokluğunda bile AGE seviyelerini lokal ve sistemik olarak modüle edebileceğini göstermiştir. Bu da periodontitis ile; prediyabet gelişimi, diyabetin başlaması, zayıf glisemik kontrol ve insülin direnci arasındaki çift yönlü ilişkiyi açıklamaktadır (70).

Bir çalışmada ağız biyofilminde yaygın olarak bulunan, gram negatif anaerob periodontal patojen olan Tannerella forsythia'nın diş eti dokularında metilglioksal (AGE öncüsü) ürettiği gözlemlenmiştir. Bu mikroorganizma tarafından üretilen AGE öncüsünün hem periodontal yıkım hem de diyabet için risk oluşturduğu görülmektedir (91).

## **2.6. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)**

Obezite, vücuttaki yağ depolarının artmasıyla karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Dünya çapında sadece yetişkinleri değil aynı zamanda çocukları ve ergenleri de etkileyen önde gelen sakatlık ve ölüm nedenlerinden biridir (92). Obez kişi sayısı coğrafi konum, etnik köken veya sosyoekonomik statüden bağımsız olarak her yaşta ve her iki cinsiyette artmıştır. Ancak genel olarak obezite; yaşlılarda ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (93).

Obezitenin vücut yağ oranına göre sınıflandırılması en ideal ve en doğru sonucu verir. Ancak; günlük hayatta kullanıma uygun, kesin sonuç veren, pratik ve ekonomik olan bir yöntem mevcut değildir. Bu sebeple, obeziteyi sınıflandırmak için pratikte kilo ve boy gibi basit klinik ölçümler kullanılmaktadır (94).

VKİ, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanan basit bir kilo-boy indeksidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997 yılında, VKİ'nin obezite sınıflandırılmasında kullanımını onaylayıp yetişkinlerde aşırı kilonun bir sınıflandırmasını yayınlamıştır. Tablo 4'te bu sınıflandırma özetlenmiştir (95).

VKİ, vücut ağırlığını tanımlamak ve sağlık risklerini değerlendirmek için yararlı bir ölçümdür. Ancak vücuttaki yağ oranını ölçmek için yetersizdir ve vücudun farklı bölgelerindeki yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir (96).

**Tablo 4.** DSÖ'nün obezite için önerdiği klinik evreleme sistemi.  
(95)

| Kategori                   | VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------------|--------------------------|
| Zayıf                      | <18.5                    |
| Normal                     | 18.5–24.9                |
| Aşırı kilolu               | 25.0–29.9                |
| Sınıf 1(orta) obez         | 30.0–34.9                |
| Sınıf 2(şiddetli)obez      | 35.0–39.9                |
| Sınıf 3(çok şiddetli) obez | ≥ 40                     |

#### 2.6.1. Vücut kitle indeksi (VKİ) periodontal hastalık ilişkisi

Yapılan araştırmalar, yağ dokusunun çeşitli pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar faktörlerin (örneğin leptin, adiponektin, sitokinler ve kemokinler) salınımını etkileyerek, inflamasyon ve bağışıklığın düzenlenmesinde aktif olarak yer aldığını doğrulamıştır (97).

Yağ dokusu tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-enflamatuvar sitokinleri salgılar (98). Obez bireylerde yağ hücrelerindeki artışın; leptin, resistin ve visfatin gibi pro-enflamatuvar adipokinlerin yukarı regülasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Sitokin ve adipokin miktarında görülen bu artış düşük dereceli sistemik bir inflamasyona neden olur (99,100). Obezitenin neden olduğu sistemik inflamasyon periodontal inflamasyonu şiddetlendirir ve periodontal doku yıkımını arttırır. Bu inflamasyon obeziteyi; tip 2 diyabet ve periodontitis gibi kronik hastalıklarla ilişkilendiren ortak bir yoldur (101,102).

Enflamatuvar sitokin miktarındaki bu dengesiz artış, periodontal ataşman kaybı ve kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanan matriks metalloproteinazların ve diğer proteazların yükselmesine neden olur (103,104).

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre, aşırı kilolu ve obez bireylerin normal VKİ'ye sahip olanlara göre periodontitis geliştirme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (105–

107). VKİ ile periodontitis arasındaki ilişki çocuk ve gençlerde daha belirgin görünmektedir. Yapılan çalışmalarda daha yüksek VKİ'ye sahip gençlerin ve çocukların, normal VKİ'ye sahip arkadaşlarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksek periodontal indeksler gösterdiği görülmüştür (108,109). Japonya'daki üniversite öğrencileri üzerinde yapılan VKİ ile periodontitis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre; VKİ'deki her 1 kg/m<sup>2</sup> artışa karşılık periodontitis riskinin %16 arttığı görülmüştür (108).

Literatür incelendiğinde obez kadınların obez erkeklere kıyasla periodontal hastalık gelişimi açısından daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür (105,110). Başka bir çalışmada; kadınlarda yüksek yağlanma oranı ve düşük kas kütlesinin periodontitis riskini arttırdığı bildirilmiştir (111).

#### **2.6.2. Vücut kitle indeksi (VKİ) diyabet mellitus ilişkisi**

Metabolik sendrom; insülin direnci, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörünün bir arada bulunmasıdır. Bu durumlar birbirleriyle ilişkilidir ve altta yatan araçları ve mekanizmaları paylaşırlar. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM gelişme riski yüksek olan hastaları belirlemesi bakımından önemlidir. Ayrıca metabolik sendromun bileşenleri arasındaki ilişkilerin dikkate alınması hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlar (112).

Bir zamanlar pasif bir yakıt deposu olarak kabul edilen yağ dokusunun artık iştah ve metabolizmayı düzenleyen hormonlar salgılayarak beyin ve periferik dokularla iletişim kuran endokrin bir organ olduğu kabul edilmektedir (113).

Yağ dokusunun birincil görevleri; vücut ısısının korunmasını sağlamak, sindirim sonrası açığa çıkan serbest yağ asitlerini lipoprotein lipaz ile trigliserit formunda depolamak ve açlık durumunda enerji ihtiyacını sağlamak için yağ asitlerini serbest bırakmaktır. Yağ dokusunun mobilizasyonu hormon duyarlı lipaz tarafından trigliseritlerin hidrolizi ile gerçekleşir. İnsülin; hormon duyarlı lipazın güçlü bir inhibitörü, lipoprotein lipazında önemli bir aktivatörü olduğundan yağ hücrelerinde yağ depolanmasının ana düzenleyicisidir. Sonuç olarak insülin yağ hücrelerine serbest yağ asidi alımını ve trigliserit sentezini artırır (114).

Obezite uzun zamandır tip 2 diyabetin gelişimi için önemli bir risk faktörü ve komplikasyonlar için bir katalizör olarak kabul edilmesine rağmen, obezitenin tip 1 diyabetin başlaması ve patogenezindeki rolü hakkında halen az şey bilinmektedir. Tip 1 DM’de obeziteye önemli bir katkıda bulunan faktör, yoğun insülin tedavisiyle oluşan kilo alımıdır (115). Obezitenin insülin tedavisiyle ilişkili kilo alımının bir sonucu olarak ortaya çıktığı görüşü; konvansiyonel ve yoğun insülin tedavisinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmayla ve katılımcıların 26 yıllık takip süresi boyunca kilo almaya devam ettiğini gösteren başka bir çalışma ile gösterilmiştir (116,117).

İnsülin, iskelet kaslarında, karaciğerde ve yağ dokusunda glukozun depolanmasını ve kullanımını koordine ederek enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar. İnsülin direnci, fizyolojik insülin konsantrasyonlarının etki gücünün zayıfladığı durumu ifade eder. İnsülin direnci durumunda pankreas  $\beta$  hücreleri, kan şekerini normal seviyede tutmak ve bazı dokuların insüline yanıt verme yeteneğinin azalmasının üstesinden gelmek için daha fazla insülin salgılar. İnsülin direnci, tip 2 diyabetin önemli bir özelliğidir ve genellikle obezite ile bağlantılıdır (7).

Vücut kitle indeksi, diyabet ve insülin direnciyle güçlü bir ilişkiye sahiptir. Yağ dokusunun genişlemesinin bir sonucu olan obezite, insülin direnci gelişiminin en önemli nedenlerinden biridir. Obeziteyi insülin direncine bağlayan mekanizmalardan biri yağ dokudan salgılanan adipokinlerdir. Adipokinlerin fazla veya eksik üretilmesi doğrudan insülin direncinin başlamasını teşvik edebilir (118).

Obez bireylerde, insülin direncinin gelişiminde rol oynayan esterlenmemiş yağ asitleri, gliserol, hormonlar, sitokinler, pro-enflamatuvar belirteçler ve diğer maddelerin miktarı artar ve glisemik kontrol kötüleşir (119,120). Örneğin; obezitede miktarı artan TNF-  $\alpha$  ve IL-6’nın hücre içi insülin sinyalini bozduğu ve bunun da insülin direncine yol açabileceği gösterilmiştir (98). Pankreasın  $\beta$ -adacık hücrelerinin yetmezliğine insülin direnci de eşlik ederse diyabetin gelişimi daha kaçınılmaz hale gelir. Vücut ağırlığının artması, tip 1 ve tip 2 diyabetin oluşumunda ve artan insidansında merkezi bir rol oynar (119,120).

Genel olarak artık tip 2 diyabetin insülin direnci ve pankreas  $\beta$ -hücrelerinin insülin salgılama fonksiyonunun nispeten azalması kombinasyonundan kaynaklandığı kabul edilmektedir (121). Tip 2 diyabetli bireylerde, benzer VKİ'ye sahip diyabetsiz bireylere kıyasla  $\beta$  hücre kütlesi azalmıştır. Tersine, DM'si bulunmayan obez bireylerde, yeterli insülin sağlamak ve hiperglisemiye önlemek için  $\beta$  hücre kütlesinde bir genişleme meydana gelir. Bu genişleme en azından kısmen  $\beta$  hücre çoğalmasından kaynaklanmaktadır (122). Obezite ve insülin direncine yanıt olarak  $\beta$  hücre kütlesindeki genişlemenin başarısız olması, bireyi tip 2 diyabet gelişimine yatkın hale getirebilir (114).

Obezite tedavisinin tip 2 DM'nin başlangıcını geciktirebileceği ve glisemik kontrolü iyileştirebileceği yönündeki güçlü kanıtlar nedeniyle, Amerikan diyabet derneği (ADA) hem prediyabet hem de tip 2 DM'si olan bireylerde obezitenin yönetimini vurgulamaktadır (123).

KVH ve DM'si bulunmayan yaklaşık 85000 kadın hastanın 16 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir kohort çalışmada 3300 yeni tip 2 DM hastası belgelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tip 2 DM vakalarının %61'i aşırı kiloya ve obeziteye bağlanabilir (124).

## **2.7. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)**

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), periodontal dokulardan üretilen transüda formunda bir sıvıdır. Diş eti iltihabı arttıkça, iltihabın vasküler hücresel bileşenleri ve diş eti dokularından lokal olarak üretilen molekülleri daha yüksek seviyelerde içeren enflamatuvar bir eksüdaya dönüşür (125).

DOS; serum ve doku yıkım ürünleri, enflamatuvar mediatörler ve dental plak bakterilerine karşı yönlendirilmiş antikolar gibi lokal olarak üretilen maddelerden oluşur (126). Aynı zamanda DOS; epitel, bakteri, lökosit, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri, elektrolitler, bakteriyel metabolik ürünler, konak ve bakteriyel enzimler ve asit fosfataz, alkalın fosfataz, sitokinler ve immünoglobulinler gibi enzim inhibitörleri gibi hücresel bileşenleri de içerir (127).

DOS, birleşim epitelinin yapısının korunmasında ve periodonsiyumun antimikrobiyal savunmasında özel bir rol oynar (126). DOS'ta seruma benzer bir oranda IgG ve IgA bulunur. Bu durum, DOS sıvı akışının mekanik temizleme etkisinin yanı sıra, doğal ve kazanılmış bağışıklık moleküllerine ev sahipliği yaparak homeostazise katkıda bulunabildiğini gösterir (125).

Yapılan bir incelemede plak skoru 0 olan hastalarda ortalama DOS hacmi 0,02 (+/- 0,01) mikrolitre, plak skoru 3 olan hastalarda ise ortalama DOS hacmi 0,15 (+/- 0,07) mikrolitre olarak bulunmuştur (128). Başka bir çalışmada genellikle 5,0 mm SD'ye sahip bölgelerde DOS hacminin 0,51 ile 0,75 mikrolitre arasında değiştiği görülmüştür (129).

Plak miktarının DOS akış hızına etkisini inceleyen bir çalışmada; kısa süreli plak birikiminin DOS akış hızını önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Deneklerin başlangıç DOS miktarları periotron ile ölçüldükten sonra, üç gün boyunca fırçalama yaptırılmamıştır. Üç günün sonunda ölçülen DOS miktarının başlangıç seviyesine göre %146,8 yükseldiği görülmüştür. Ayrıca diş eti iltihabını gösteren yüksek IL-1b seviyeleri tespit edilmiştir (130).

Ortodontik tedavinin DOS akış hızını etkilediği bilinmektedir. Ortodontik tedavi sırasında, DOS hacminde ve akış hızında görülen artış, onuncu gün civarında zirveye ulaşır. Bu artış, tedavi sırasında uygulanan mekanik kuvvetlere bağlı olarak oluşan periodontal dokuların yeniden şekillenmesini ve enflamatuvar yanıtı yansıtır. DOS akış hızı ve miktarı tedavinin 35. gününde minimuma iner ve sabitlenir (131).

Sigarayı bırakmanın DOS akış hızı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Sigarayı bıraktıktan sonraki beş gün içinde DOS hacminde önemli bir artış olur ve bu artış iki hafta boyunca sigara içmeyenlerle karşılaştırılabilir seviyelere ulaşana kadar artmaya devam eder. DOS miktarındaki bu artışa, diş eti kanlanmasıdaki iyileşmenin ve periodontal dokuların rejenerasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (132).

DOS hacmi diş yüzeyindeki konumuna göre değişir ve genellikle arka dişler daha yüksek hacimler gösterir (133). Bir çalışmada ise; periodontal hastalık durumunda, ön dişlerde arka dişlere kıyasla daha belirgin DOS hacim artışına rastlanmıştır (134).

Belirli bir bölgede bulunan DOS hacmi; doğrudan periodontal doku iltihabı, sulkus epitelinin geçirgenliği ve ülserasyonu ile ilişkili olabilir. Orta veya şiddetli iltihaplı olarak nitelendirilen bölgeler, daha az iltihaplı bölgelere göre daha fazla DOS hacmi gösterir. Bununla birlikte DOS hacim artışının periodontal doku yıkımı riski ile ilişkili olduğunu gösteren hiçbir çalışma yoktur (135).

Periodontal hastalık tanısı, cep derinliği, sondalamada kanama, klinik ataçman kaybı ve alveoler kemik seviyelerinin değerlendirilmesi gibi geleneksel tanı parametrelerine dayanır. Bu parametreler mevcut hastalık durumunu göstermez, yalnızca geçmiş periodontal yıkımı yansıtır (97). Gingivitis veya periodontitis bulunan bir bölgede, yapılan tek seferlik bir muayene ile, aktif yıkım olup olmadığını anlamamanın bir yolu yoktur. Bu bağlamda aktif yıkım, ek klinik ataçman kaybı veya kemik rezorpsiyonunun meydana gelmesini ifade eder (136). DOS, kendisini üreten periodontal dokulardaki devam eden olayları yansıtan enflamatuvar bir eksüda olduğundan, DOS bileşenlerindeki değişimler, periodontitisin tespitinin ve ilerlemesinin olası bir göstergesi olarak kullanılabilir (137).

32 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; DOS'taki toplam protein konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Tekrarlanan örneklemelerde, DOS protein konsantrasyonun, klinik olarak tespit edilebilir inflamasyonun olmadığı bölgelerde değişmediği ancak inflamasyon olan bölgelerde serum protein seviyelerine benzeyecek şekilde yükseldiği görülmüştür (138).

### **2.7.1 Dişeti oluğu sıvısı toplama yöntemleri**

DOS toplama yöntemi olarak literatürde farklı yöntemler tarif edilmiştir (126).

#### **2.7.1.1. Emici kâğıt şeritler**

En yaygın DOS toplama yöntemi filtre kâğıt şeritleri kullanmaktır. Geçmişte bu şeritler araştırmacılar tarafından boyutlarına göre kesilerek kullanıma hazır hale getirilirken, günümüzde Periopaper (Oralflow Inc) olarak standart boyutlarda satılmaktadır. Bu şeritler yaklaşık 1,2 µl'ye kadar sıvı hacimlerini emebilmektedir. 2,0 µl'ye kadar olan sıvı hacimlerini toplamak için daha büyük olan 'periocol' kâğıt şeritleri kullanılmaktadır (139).

Bu teknik oluk dışı ve oluk içi olarak ikiye ayrılır. Oluk dışı teknikte, kâğıt şerit oluk içine konumlandırılmaz. Bu yöntemde kâğıt şerit genelde dişin bukkalinde oluk girişine yakın şekilde konumlandırılır. Bu yöntem sulkusta minimal tahriş oluşturmaktadır. Ancak örnekleme süresi uzun ve elde edilen DOS miktarı azdır. Bu yöntemde kâğıt şerit sulkus dışında konumlandığından dolayı salya ve plak kontaminasyon riski de artış gösterir (140).

Oluk içi yöntemler de kendi içinde ikiye ayrılır. Bunlardan biri derin oluk içi yöntemidir. Derin oluk içi yöntemde kâğıt şerit, oluk içinde tabanda direnç hissedilene kadar ilerletilirken, sıg oluk içi yöntemde kâğıt şeritler yaklaşık 1 mm derinliğe konumlandırılır. Sağlıklı diş etinde cep derinliğinin az olması nedeniyle sıg oluk içi yönteminin derin oluk içi yöntemden farkı kalmamaktadır (140).

DOS toplama yöntemlerinin incelendiği sistematik bir araştırmada; çalışmaların %71,1'inde emici kâğıt şeritlerin kullanıldığı görülmüştür (141).

Periopaper'ın diş eti oluşunda tutulduğu süre önemli bir husustur. Bazı yazarlar Periopaper'ın görünür şekilde ıslanana kadar yerinde tutulmasını savunmuşlardır, ancak daha yaygın olarak Periopaper genellikle 30 saniye yerinde tutulur. Bu nedenle, genel olarak en uygun yöntem, izolasyon sağlandıktan sonra Periopaper'ın sulkusa 1-2 mm yerleştirilmesi ve 30 saniye boyunca yerinde tutulmasıyla standart bir örnekleme protokolünün benimsenmesidir (139).

#### **2.7.1.2. Kapiller tüp veya mikropipetler**

Krasse ve Egelberg (1962) bu yöntemi ilk kullananlardır (142). DOS toplanacak bölgenin izolasyonunu takiben, diş eti oluşu girişine iç çapı bilinen kılcal tüpler yerleştirilir. Oluğa yerleştirilen tüp 2-4 kez mezial ve distal yöne doğru döndürülür, bu şekilde sıvı tüp tarafından aspire edilir (143). Sulkustan gelen DOS, kılcal tüpe göç eder ve iç çap bilindiğinden, toplanan sıvının hacmi DOS'un kapiller hareket mesafesi ölçülerek doğru bir şekilde belirlenebilir (142).

Mikropipetler, belirli bir bölgeden sabit bir hacimde DOS'un hassas bir şekilde toplanmasına izin verir. Bununla birlikte, bölgeler iltihaplanmadıkça ve büyük hacimlerde DOS içermedikçe, kısa sürede yeterli miktarda DOS toplamak zordur. Bu teknik, seyrelmemiş DOS sağlar, ancak yeterli örneklerin toplanması 30 dakikadan

uzun sürebilir. Bu durum dokularda travma riski oluşturabilir (143). Bu tekniğin bir başka komplikasyonu da tüm numuneyi borudan çıkarmanın zorluğudur (142).

### **2.7.1.3. Dişeti oluğu yıkama yöntemi**

Bu teknikte, Hanks'in dengeli tuz çözeltisi gibi genellikle sabit hacimli izotonik bir çözelti diş eti oluğuna verilir. Toplanan sıvı hem hücreleri hem de plazma proteinleri gibi çözünür bileşenleri içeren seyreltilmiş DOS'u temsil eder (142). Amaç sulkustan hücreleri toplamak olduğunda oldukça kullanışlı bir tekniktir (143).

Salonen ve ark. tarafından, numune alma sırasında fırlatma iğnesi cebin dibinde ve toplama iğnesi diş eti sınırında olacak şekilde iç içe iki enjeksiyon iğnesinin kullanıldığı yıkama yönteminin bir modifikasyonu tarif edilmiştir. Toplama iğnesinde biriken sıvı numune tüpüne boşaltılır. Bu teknik periodontal ceplerin terapötik solüsyonlarla lokalize lavajı için de kullanılabilir (144).

DOS örnekleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; Porphyromonas gingivalis'e ait önemli bir virülans faktörü olan arjinin spesifik gingipainleri, yalnızca diş eti oluğu yıkama yöntemi kullanılarak yüksek miktarlarda tespit edilebilmiştir (145).

## **2.8. Apelin**

Yağ dokusu, sadece lipitleri depolamakla kalmayıp aynı zamanda organizmadaki metabolik süreçleri düzenleyen bir endokrin organdır. Bu görevini inflamasyon ve endokrin fonksiyonları etkileyen sitokinler, adipokinler, kemokinler ve hormonal faktörler gibi çeşitli biyolojik aktif maddeleri salgılayarak gerçekleştirir (146).

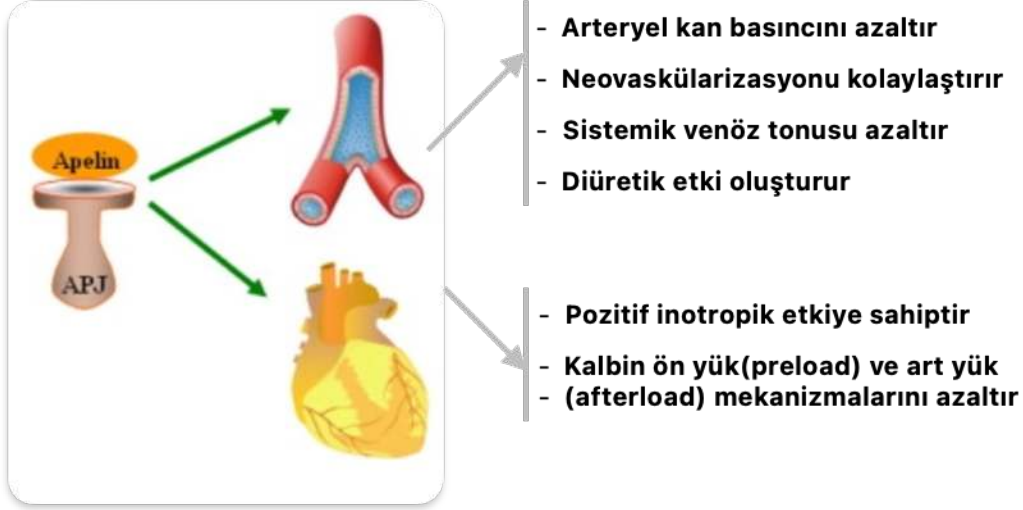
Düzenleyici bir adipokin olan apelin; G proteinine bağlı reseptör ailesine ait olan spesifik reseptör APJ'nin endojen bir ligandıdır. İlk olarak 1993 yılında apelin reseptörü (APJ) tanımlanmıştır. Daha sonra 1998 yılında Tatemato ve ark. tarafından sığır mide öz suyundan apelin izole edilmiştir (147). İnsanlarda Xq25-q26.1 kromozomu üzerinde bulunan apelin geni, 77 amino asitten oluşan bir preproproteinin C-terminal kısmından işlenerek farklı apelin izoformları üretilir (148). Apelin 36 en çok görülen apelin türüdür. Apelin 13 ise daha güçlüdür ve dolaşım sisteminde daha çok bulunur. Apelinin tüm izoformları APJ'ye bağlanabilmesine rağmen biyolojik potansiyelleri farklıdır (149).

Apelin, 2013 yılına kadar tek APJ ligandı olarak kabul ediliyordu. Sonra iki araştırma grubu tarafından apelin reseptörü için ikinci bir endojen ligandı keşfedildi ve bu ligand Elabela olarak adlandırıldı (150,151). Çalışmalarda Elabela'nın insan pluripotent kök hücrelerinde ve böbrek dokularında sınırlı olarak üretildiği bulundu. Elabela, 54 amino asitlik bir peptittir ve bu öncül 32, 21 ve 11 amino asitlik daha kısa dizilere ayrılır (150). Bu kısa dizilerin tümü APJ'yi aktive edebilir ve ayrıca apelin reseptör antagonistleri tarafından bloke edilebilir (152).

Apelin, yüksek oranda yağ dokusunda sentezlenmektedir (153). Bununla birlikte akciğer, meme bezi, üreme organları, kardiyovasküler sistem, karaciğer, plasenta, iskelet kası, beyin ve kalp dahil olmak üzere birçok dokuda yaygın olarak üretilir (154–157).

Apelin ve reseptörü (APJ) beyin, böbrek, kalp, damarlar ve yağ dokusu gibi periferik organlarda geniş bir doku dağılımına sahiptir. Apelin, vücut sıvısı dengesinin düzenlenmesi, kardiyovasküler fonksiyonlar, glukoz homeostazisi, hücre çoğalması ve anjiyogenezi gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar (158).

Apelin, kan damarlarını gevşetip kan akışını artırır ve kan basıncının düşmesine neden olur (159). Apelin kalp üzerinde pozitif inotrop etkiye sahiptir. Kalp kasılmasını artırır ve potansiyel olarak kalp yetmezliğine fayda sağladığı düşünülür (160). Ayrıca kalp damar sağlığı için çok önemli olan anjiyogenezi artırır ve yeni kan damarlarının oluşumunu destekler (161). (Şekil 3) Apelinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, onu; ilaç keşfi ve geliştirilmesi için potansiyel bir hedef haline getirmiştir (159).



**Şekil 3.** Apelinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri (162)

Yüksek tansiyon hastaları ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; yüksek tansiyon grubunda apelin seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür (163–165). Başka çalışmalarda; olmesartan gibi anjiyotensin reseptör blokörleriyle yapılan antihipertansif tedavilerin sonucunda apelin miktarının arttığı izlenmiştir. Bütün bu sonuçlar apelinin, hipertansiyonun patofizyolojisinde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (166,167).

Apelin ve APJ sistemi, zihinsel bozuklukların patogeneğinde ve ayrıca ağrı modülasyonunda önemli bir rol oynar. Apelin ve APJ'nin, dorsal kök gangliyonları, omurilik gibi ağrıyla ilişkili sinir sistemi bölgelerinde bulunması nedeniyle ağrı hissi oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Apelin ve APJ sistemi analjezik etki gösterebilir. Özellikle apelin-13'ün enflamatuvar ağrı üzerindeki inhibitör etkileri gösterilmiştir (148).

Yapılan bir çalışmada apelin, lenf nodu metastazını arttıran yeni bir tümör lenfanjiyojenik faktör olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya göre apelin; anjiyogenezi teşvik ederek, malign hücrelerin büyümesini uyarak, tümör içi lenfanjiyogenezisi ve lenf nodu metastazını arttırarak bunu gerçekleştirir (168).

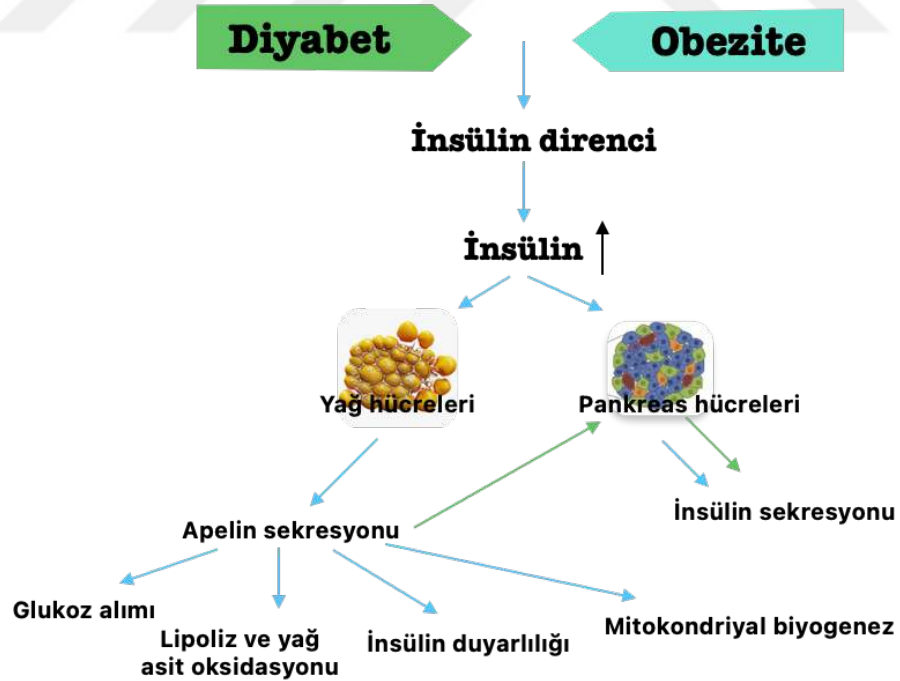
### **2.8.1. Apelinin diyabet mellitus (DM) ve obezite ile ilişkisi**

Çalışmalarda apelinin tek başına glukoz alımı gibi metabolik işlevleri yerine getirdiği, aynı zamanda insülin duyarlılığını da iyileştirdiği açıkça görülmektedir.

Örneğin, bir çalışmada kronik apelin tedavisinin sonucunda iskelet kaslarına insülin kaynaklı glukoz girişinin arttığı görülmüştür. Bunun sonucunda daha iyi bir insülin ve glukoz toleransı artışı da görülmüştür (118). Apelin, insüline dirençli obez farelerin iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz kullanımını artırır (169). Bu nedenle, apelin tip 2 diyabetin tedavisinde ilginç bir terapötik hedef olarak önerilebilir.

Apelin; insülin üretimi, oksidatif stres, apoptoz ve anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. (Şekil 4) Günümüzde, apelinin DM ve diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Dolayısıyla apelinin diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynadığı düşünülür (149).

Kahverengi yağ dokusu enerji metabolizmasının ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar. Apelin beyaz yağ dokusu hücrelerinin kahverengi yağ dokusu hücrelerine dönüşümünü artırır (170). Apelin tedavisinin obez farelerde beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesini sağladığı görülmüştür (171).



**Şekil 4.**Apelinin diyabet mellitus ve obezitedeki metabolik etkileri. (149)

Yapılan çalışmalara göre tip 2 diyabetli bireylerde plazma apelin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (172,173). Diyabetik nefropati ve mikroalbuminüri gibi diyabet komplikasyonlarına sahip hastalarda bu artışın daha belirgin olduğu görülmüştür (173–175).

Tip 1 diyabetli ocuk ve yetişkin hastalarda da sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek plazma apelin seviyeleri görülmüştür (176,177). Ancak, apelin ile VKİ ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki tip 2 diyabette daha açıktır (176,178). Tip 1 diyabet hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada diyabetik grupta apelin ve HbA1c oranları arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Bu sebeple apelinin diyabet hastalığı yönetiminde potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülür (178).

Obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda plazma apelin konsantrasyonlarının yükselmesiyle oluşan metabolik etkilerin, en azından başlangıçta, insülin duyarlılığı gibi fonksiyonları korumaya yönelik telafi edici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (14).

Deneysel bir çalışmada; a bırakılan farelerde plazma insülin ve adipoz dokudaki apelin üretiminin azaldığı ve bunun sonucunda plazma apelin seviyesinin de düştüğü tespit edilmiştir. Fareler beslendikten sonra ise plazma apelin düzeyi ve adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normale döndüğü görülmüştür. Ayrıca, akut intravenöz apelin enjeksiyonu yapılan farelerde iskelet kasındaki glukoz kullanımının arttığı, kan şekerinde belirgin bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle apelin, insülin direncinin tedavisinde umut verici bir ajan olarak değerlendirilmektedir (153).

Kronik inflamasyon diyabet komplikasyonu olan böbrek hasarının başlamasında önemli bir etyolojik ajan olarak değerlendirilir (170). Apelin uygulaması, farklı diyabet tiplerinde diyabet kaynaklı böbrek inflamasyonunu inhibe etmiştir (179,180). Hemodiyaliz ve böbrek transplantasyon hastalarındaki dolaşımdaki apelin içeriği IL 6, TNF gibi inflamasyon belirteçleri ile ters orantılı bulunmuştur (181,182). Bütün bunlar göz önüne alındığında apelinin diyabetik nefropati patogenezinde anti-enflamatuvar özellikler gösterdiği görülmektedir (170).

Bir adipokin olan apelinin, lipid metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olduğu kabul edilir. Sağlıklı kontrol hastalarıyla plazma LDL kolesterol miktarının

yüksek olduğu hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; plazma LDL kolesterol miktarının yüksek olduğu grupta plazma apelin düzeyi daha düşük bulunmuştur (183). Dislipidemik hastalarda statinler tarafından LDL-C'nin azaltılması halinde, serum apelin düzeyinin arttığı görülmüştür (184).

Deneyssel bir çalışmada, apelin 13'ün yağ hücrelerinin adipojenik farklılaşmasını inhibe ederek yağ dokusunun metabolizmasını etkileyebildiği ve lipolizi teşvik ettiği görülmüştür. Bu sonuçlara göre apelinin obeziteyi iyileştirebileceği düşünülmektedir (185).

Taylandlı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada apelin gen polimorfizmi görülen kız çocuklarının obeziteye yatkın olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar apelin ile obezite duyarlılığı arasında genetik bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (186).

Bariatrik cerrahi ve diyet sonrası insülin direncinin iyileştirildiği obez hasta grubunda serum apelin konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür (187). Kore'de obez hastalardan oluşan bir grubun, yorucu bir egzersizden önceki ve sonraki plazma apelin seviyeleri değerlendirilmiştir. Egzersizin apelin salgılanmasını tetiklediği görülmüştür. Bu veriler apelinin obez hastalarda metabolik disfonksiyonun üstesinden gelmek için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (188).

### **2.8.2. Apelin ve periodontal hastalık ilişkisi**

Kronik enflamatuvar hastalıklar olan periodontitis, diyabet ve obezite arasındaki ilişki son otuz yılda kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve kabul edilmiştir. Diş hekimleri için oldukça önemli olan bu üç hastalık arasındaki etkileşim sistemik inflamasyon, insülin direnci ve metabolik işlev bozukluğu gibi ortak biyolojik mekanizmalar ve ortak yaşam tarzıyla ilgili risk faktörleri tarafından belirlenir. Bu nedenle, sağlıklı yaşam tarzlarının genel olarak sistemik inflamasyonu ve insülin direncini artırdığı, bağışıklık fonksiyonunu azalttığı, dolayısıyla bu hastalıkların ortaya çıkma riskini ve çoklu morbiditenin gelişimini artırdığı düşünülür (9). Vücut sıvılarında tespit edilebilen bu adipokinlerin düzeyinin artması veya azalması diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların ve periodontitisin şiddetinin bir göstergesi olabilir. Ayrıca adipokinler ile bu hastalıklar birlikte, bu tür çoklu bir morbiditenin gelişmesini ve ilerlemesini karşılıklı teşvik ediyor olabilirler (14). Kontrolsüz diyabet hastalarında periodontitis riski üç kat artar ve şiddetli periodontitis kontrolsüz metabolik durumu

daha da kötüleştirebilir. Üstelik, başarılı periodontal tedavi, tip 2 DM'de HbA1c düzeylerini ortalama %0,4 oranında azaltır ve periodontitis ile diyabet arasındaki ilişkinin doğası gereği bu ilişkinin nedensel olduğunu gösterir (5). Bu nedenle, diyabet ve obezitede bir adipokin olan apelinin serum/plazma konsantrasyonlarındaki artış da ilgi çekicidir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, apelinin bakteriyel kaynaklı pro-enflamatuvar ve proteolitik moleküllerin sentezini arttırdığı ve apelinin hem etyoloji hem de patojenitede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Apelinin serum seviyelerinin diyabet veya obezite durumlarında yükseldiği göz önüne alındığında, metabolik sendrom hastalıklarının apelin aracılığıyla periodontitisin gelişimini ve ilerlemesini tetikleyebileceği düşünülebilir. Ayrıca, periodonsiyumdan salgılanan apelinin de bu tür sistemik hastalıkları etkileyebileceği olasılığı mevcuttur (14).

Periodontal ligament (PDL) hücreleri üzerinde apelinli ve apelinsiz *Fusobacterium nucleatum*'un (F. Nucleatum) etkilerini araştıran bir çalışmada; apelinin pro-enflamatuvar moleküllerin üretimini artırdığı görülmüştür. Bu sonuçlar apelinin periodontal dokulardaki inflamasyonu şiddetlendirebileceğini ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (189).

Yaralı PDL hücre katmanlarının apelin ve /veya F. nucleatum ile inkübasyonundan sonra 48 saat boyunca analiz edildiği bir in vitro deneyde; apelinin F. nucleatumun yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı görülmüştür. Bu çalışmada gözlenen apelinin yara iyileşmesi üzerindeki koruyucu etkisinin, apelinin hücre göçünü arttırmasından kaynaklandığı düşünülebilir (190).

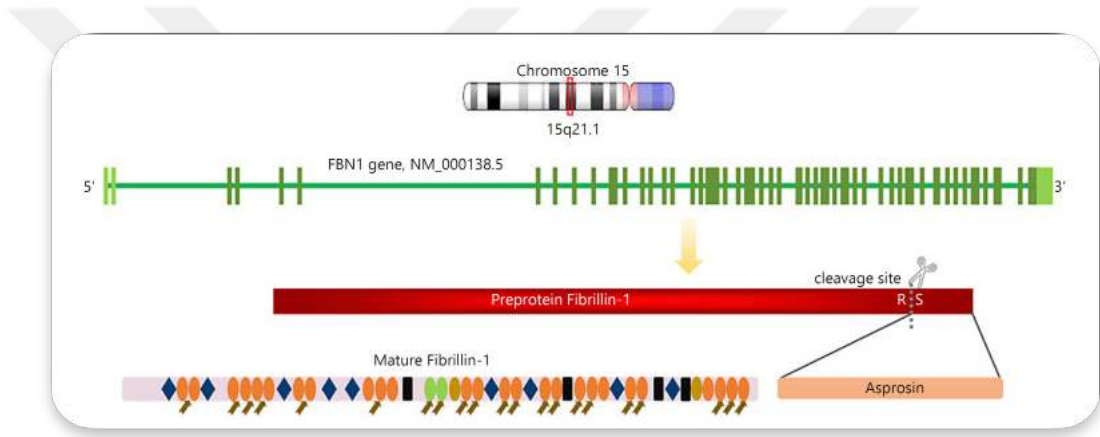
## **2.9. Asprosin**

Apelin gibi bir adipokin olan asprosin 2016 yılında Romere ve ark. tarafından yenidoğan progeroid sendromlu hastalarda genetik çalışmalar yapılırken keşfedilmiştir (191). Asprosin esas olarak beyaz yağ dokusundaki yağ hücreleri tarafından sentezlenir. Bununla birlikte asprosin az miktarda; tükürük bezleri, pankreas B hücreleri ve kıkırdak gibi diğer dokularda da üretilir (192).

Yağ dokusunun genetik olarak ortadan kaldırıldığı fare grubuyla kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada dolaşımdaki asprosin seviyesi; yağ dokusunun olmadığı

farelerde önemli ölçüde az bulunmuştur. Buna ek olarak yenidoğan progeroid sendromlu hastalarda deri altında yağ dokusu yoktur ve bu sebeple daha yaşlı görünürler. Bu hastalarda dolaşımdaki asprosin seviyesi oldukça azdır. Bu durum asprosinin esas olarak beyaz yağ dokusunda sentezlendiğini gösterir (191).

Asprosin, 15q21.1 kromozomda bulunan fibrillin 1 (FBN 1) geninin 65 ve 66. ekzonu tarafından kodlanır. Pro-fibrillin 1, FBN 1'in işlenmemiş protein ürünüdür ve 2.871 amino asit uzunluğundadır. FBN 1; 2.704 amino asit uzunluğunda olgun fibrillin 1 proteini ve 140 amino asit uzunluğunda asprosin üretmek için furin enzimi tarafından proteolitik olarak parçalanır (193). (Şekil 5)



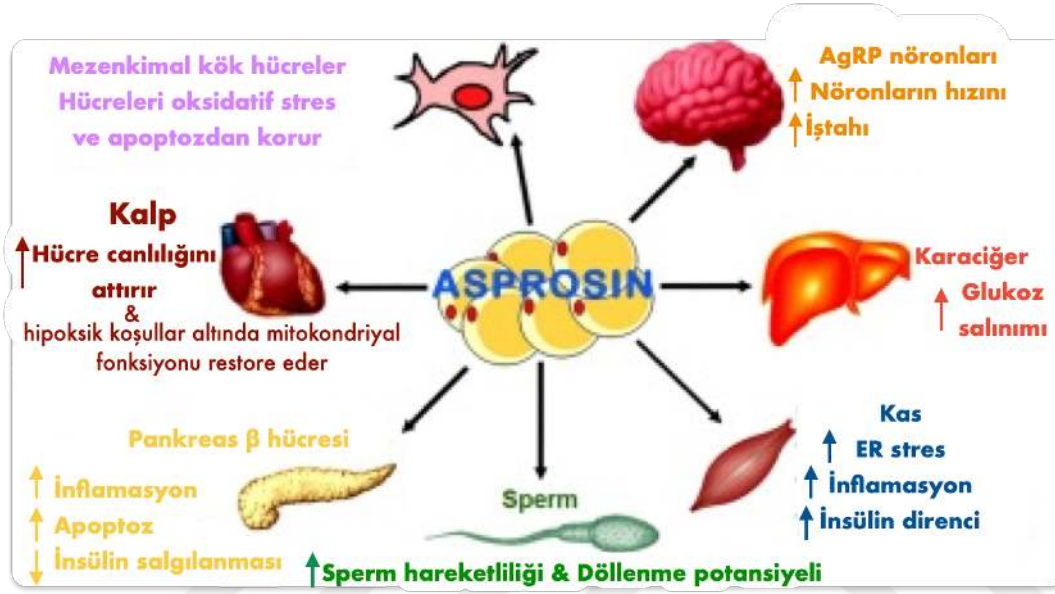
**Şekil 5.**Pro-fibrillin 1'in parçalanarak asprosin üretmesi (193)

Koku alma reseptörü OLFR734 hepatik glukoneogenezi teşvik etmek için asprosin reseptörü olarak hareket etmektedir. Ancak OLFR734 asprosinin glukojenik fonksiyonundan sorumlu tek reseptör değildir (194).

Asprosin hepatik glukoz üretimini arttıran oreksijenik (iştah arttırıcı) ve glukojenik bir hormon olarak nitelendirilir (192). Asprosin iştah arttırıcı etkisini hipotalamusta bulunan merkezi reseptörleri ile gerçekleştirir. Beslenme kontrol merkezi olan hipotalamus; anoreksijenik (iştah azaltıcı) proopiomelanokortin (POMC) nöronları ve oreksijenik (iştah arttırıcı) aguti ilişkili peptit (AgRP) nöronları ile iştahı düzenler (10). Asprosin, AgRP nöronlarının aktivitesini G protein-cAMP-PKA yoluyla arttırır. Aynı zamanda, POMC nöronlarının aktivitesini GABA'ya bağlı bir

şekilde inhibe ederek iştahı artırır ve gıda alımını uyarır (195). Asprosinin vücuttaki etkileri Şekil 6'da özetlenmiştir.

İnsanlarda, asprosindeki genetik bir eksiklik, düşük iştah ve aşırı zayıflık ile karakterize bir sendroma neden olur. Dahası, obez insanlarda ve farelerde dolaşımdaki asprosinin patolojik olarak yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu bilinmektedir (195).



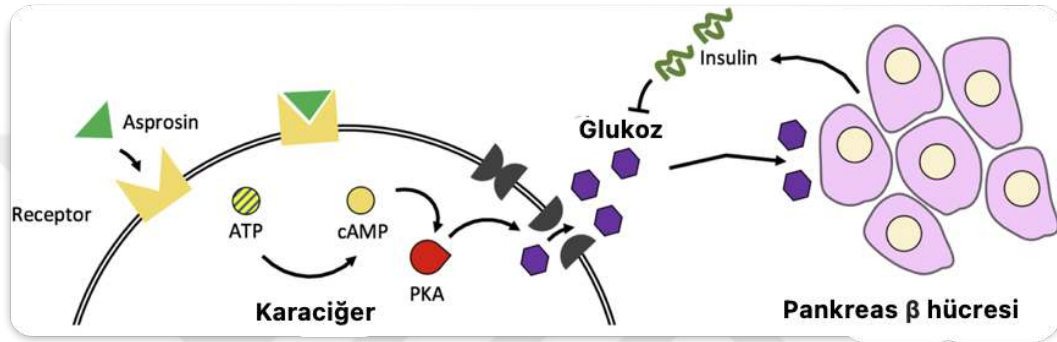
**Şekil 6.** Asprosinin vücuttaki etkileri (196)

Asprosin, açlık sırasında beyaz yağ dokusu tarafından üretilir. Sağlıklı bireylerin serumundaki konsantrasyonu erkeklerde  $5,94 \pm 3,04$  nmol/L ve kadınlarda  $4,02 \pm 0,49$  nmol/L aralığında değerlere ulaşır. Asprosinin dolaşımdaki yarı ömrü nispeten kısadır, bakteriyel rekombinant formu için 20 dakika ve glikozlanmış form için yaklaşık 145 dakikadır (197).

### 2.9.1. Asprosinin diyabet mellitus (DM) ve obezite ile ilişkisi

Asprosin seviyeleri glukoz seviyeleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Çünkü açlık gibi düşük glukoz seviyeleri asprosin üretimini uyarır ve tokluk gibi yüksek glukoz seviyeleri üretimi durdurur. (Şekil 7) Asprosin seviyesi sirkadiyen ritme göre de dalgalanır. Gece boyu süren açlıktan sonra asprosin miktarı insanlarda ve farelerde önemli ölçüde artar ve ilk öğünden sonra azalır. Ayrıca rekombinant asprosin enjeksiyonu ani bir glukoz artışına ve hiperinsülinemiye yol açar (197).

İnsülin direnci olan ve yeni teşhis konmuş tip 2 diyabeti olan kişilerde plazma asprosin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada; en yüksek sonuç insülin direnci olan grupta görülmüştür. Bununla birlikte her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek asprosin seviyeleri tespit edilmiştir. Araştırmacılar dolaşımdaki asprosin miktarının, diyabet erken tanısı için bir belirteç olabileceğini ayrıca prediyabet ve tip 2 diyabet için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşünmektedirler (198).



**Şekil 7.** Asprosin ile indüklenen karaciğerden glukoz salınımı (191).

Başka bir çalışmada gestasyonel diyabeti olan kadınların asprosin düzeyleri kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır. Ayrıca benzer şekilde yenidoğanların göbek kordonu asprosin seviyeleri de kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Asprosin artışına yanıt olarak artan glukoz üretimi, gebeliğin diyabetojenik etkilerinin üstesinden gelmede yetersiz kalan sınırlı insülin rezervine sahip kadınlarda gestasyonel diyabete neden olabilir. Bu nedenle asprosin, gebelik diyabetinden sorumlu yeni bir hormon olabilir (199).

Asprosinin spesifik antikorlar tarafından nötralize edilmesini takiben; insülin direncinde iyileşme, kan şekeri seviyesinde ve insülin miktarında azalma ayrıca vücut ağırlığında düşüş görülmüştür. Bu sonuçlar vücuttaki asprosin üretiminin azaltılması durumunda tip 2 DM'nin tedavi edilebileceğini düşündürmektedir (191).

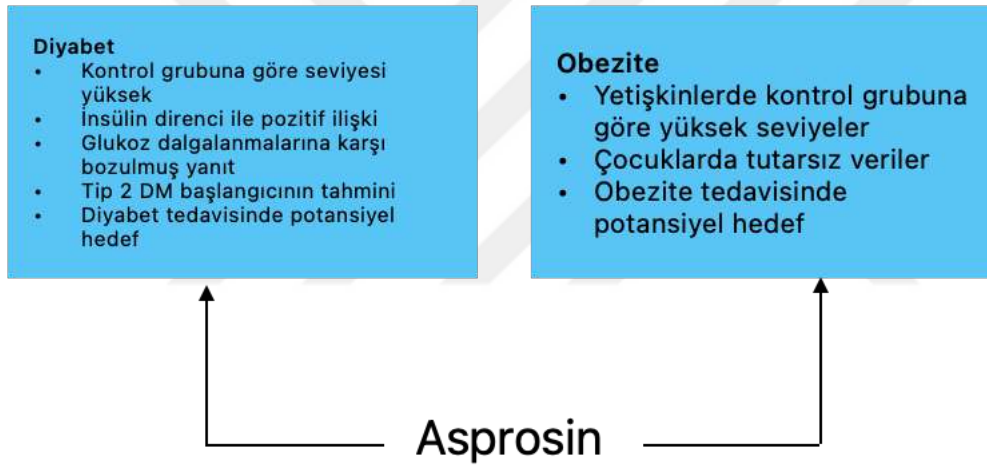
Asprosinin iştahı etkileyerek obeziteye kısmen katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Asprosinin kan-beyin bariyerini geçerek cAMP'ye bağlı bir yolla AgRP nöronlarını aktifleyerek oreksijenik etki oluşturduğu bilinmektedir. Bu durumun da aşırı yiyecek alımına ve obeziteye yol açabileceği gösterilmiştir (195).

Asprosinin yağ dokusu metabolizmasındaki etkilerini araştıran bir çalışmada; beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü engellediği ve lipid birikimini arttırarak obeziteyi kötüleştirdiği görülmüştür (200).

Asprosin OLFR734 reseptörüne bağlanarak hepatik glukoz üretimini teşvik ederek glukojenik etki oluşturur. Bu etkinin meydana gelmesi açlıkta önemlidir ancak obez bireylerde kan şekeri seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunabilir (197).

Obezitede yüksek asprosin düzeyleri, bozulmuş vasküler fonksiyonla ilişkilidir ve obeziteyle ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlara potansiyel olarak katkıda bulunabilir (201).

Asprosinin diyabet ve obezite üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Asprosinin obezite ve diyabetle ilişkisi Şekil 8’de özetlenmiştir (10).



**Şekil 8.** Asprosinin diyabet ve obezitedeki etkileri (10)

### 2.9.2. Asprosin ve periodontal hastalık ilişkisi

Bir çalışmada periodontitisli obez sıçanlarda asprosin düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu asprosin artışının daha şiddetli alveoler kemik yıkımı ve osteoklast aktivitesi ayrıca daha yüksek enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmektedir. Ayrıca bu çalışma yüksek asprosin düzeylerinin obezite varlığında periodontal inflamasyonu şiddetlendirebileceğini ileri sürmektedir (12).

Miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş periodontitisli hastalarla, MI geçirmiş periodontal olarak sağlıklı kişilerin serum asprosin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; MI+ periodontitis hasta grubunda daha yüksek serum asprosin değerleri gözlenmiştir. Serum asprosin düzeyleri ile periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu durum asprosin ile periodontal hastalık şiddeti arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir (11).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yerel Etik Kurulu 31.01.2024 tarihli toplantısında 2024-01 protokol numaralı onayı ile gerçekleştirildi. (Ek-1)

#### 3.2. Araştırma Kapsamı

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran toplam 90 birey dahil edildi. %95 güç oranı baz alındığında 72 hasta yeterli olmaktadır, olası olumsuz durumları engellemek adına 90 hasta ile çalışmaya devam edildi.

#### 3.3. Çalışma Grupları

Hastaların periodontal sağlık veya hastalık durumları 2017 Dünya Periodontoloji Çalıştayı'nda belirlenen son sınıflamaya göre değerlendirildi.

##### 3.3.1. Grup 1 (Periodontal olarak sağlıklı)

Her dişin 6 bölgesinde yapılan sondalamada kanama indeksine göre  $<10$  kanama görülen,  $\leq 3$  mm sondalama cep derinliğine sahip olan, klinik ataçman kaybı (KAK) ve radyolojik kemik kaybı bulunmayan 30 kişiden oluşmaktadır. Ayrıca bu gruptaki hastalarda herhangi bir sistemik hastalık bulunmamaktadır.

##### 3.3.2. Grup 2 (Periodontitisli)

Her dişin 6 bölgesinde yapılan ölçümlere göre, komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) belirlenmesi ya da en az 2 dişte olmak üzere bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği  $\geq 3$  mm ile, KAK  $\geq 3$  mm olması gerekir. Bu gruba sistemik olarak sağlıklı, evre II–III– IV periodontitis olan 30 hasta dahil edilmiştir.

##### 3.3.3. Grup 3 (Diyabet mellitusu bulunan periodontitisli)

Her dişin 6 bölgesinde yapılan ölçümlere göre, komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) belirlenmesi ya da en az 2 dişte olmak üzere bukkal veya oral yüzeyde cep derinliği  $\geq 3$  mm ile, KAK  $\geq 3$  mm olması gerekir. Bu gruba tip 2 DM' si bulunan, ayrıca evre II–III– IV periodontitis olan 30 hasta dahil edilmiştir.

#### 3.4. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olan hastalar
- 60 yaşından küçük hastalar

- Klinik olarak periodontal sağlık, periodontitis veya diyabet + periodontitis gruplarından birine dahil olmak

### 3.5. Hariç Tutma Kriterleri

- İmmün sistem baskılayıcı ilaç kullanan hastalar
- Hamilelik veya laktasyon döneminde olan bireyler,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmüş olan bireyler,
- Sigara kullanan bireyler
- Diyabet hastalığının yanında ek sistemik hastalığı bulunan hastalar
- Kemik metabolizmasını etkileyen hastalığı bulunan hastalar
- Son 3 ayda antibiyotik tedavisi görmüş hastalar
- Son 6 ayda baş-boyun radyoterapisi almış olan hastalar
- <15 az diş sayısına sahip olmak

### 3.6. Araştırmanın Aşamaları

1. Hasta ve kontrol gruplarının seçimi: Bilgilendirilmiş onam formu alınan bireylerin demografik bilgileri kaydedildi. (Ek-2)
2. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve periodontal indeksler ölçölüp, kaydedildi. DM+ periodontitis grubundaki hastalar HbA1c değerine göre kontrollü (HbA1c<7) ve zayıf kontrollü (HbA1c ≥ 7) diyabet hastası olarak değerlendirildi.
3. Hastalardan DOS örneklerini toplanıp, eppendorf tüplerine koyulup uygun koşullarda muhafaza edildi.
4. Biyokimyasal olarak ELISA yöntemiyle örnekler analiz edildi.
5. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildi ve yorumlandı.

### 3.7. Periodontal Klinik İndekslerin Değerlendirilmesi

Periodontal klinik indekslerin değerlendirilmesinde standardizasyonu sağlamak amacıyla; tek bir klinisyen (C.A.) tarafından ölçümler yapılarak hasta formlarına kaydedildi.

#### 3.7.1. Plak indeksi (Pİ, Silness & Loe, 1964)

Ağız hijyen düzeylerinin ve plak miktarının belirlenebilmesi amacıyla 3. molar dişler hariç tüm dişlerin 4 yüzeyindeki (mesial, bukkal, distal, palatinal/lingual) Pİ skorları toplanıp dörde bölünerek her diş için Pİ değeri ayrı ayrı hesaplandı. Daha sonra dişlerin Pİ skorları toplanıp diş sayısına bölünerek hastanın toplam Pİ skoru belirlendi.

0. Diş etine komşu bölgede plak yok.

1. Gözle farkedilecek plak yok, ancak sond sulkusta gezdirildiğinde film tabakası şeklinde plak mevcut.
2. Diş eti kenarında veya diş yüzeyinde gözle görülebilen orta derecede plak mevcuttur.
3. Diş eti kenarında veya diş yüzeyinde sulkusu dolduracak şekilde fazla miktarda plak mevcuttur.

### **3.7.2. Gingival indeks (Gİ, Löe ve Sillness, 1963)**

Diş eti sağlık ve inflamasyon durumlarının belirlenebilmesi amacıyla 3. molar dişler hariç tüm dişlerin 4 yüzeyindeki (mesial, bukkal, distal, palatinal/lingual) Gİ skorları toplanıp dörde bölünerek her diş için Gİ değeri ayrı ayrı hesaplandı. Daha sonra dişlerin Gİ skorları toplanıp diş sayısına bölünerek hastanın toplam Gİ skoru belirlendi.

0. Sağlıklı diş eti, inflamasyon yok, diş eti rengi normal.
1. Diş etinde hafif inflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondalamada kanama yok.
2. Diş etinde orta derecede inflamasyon, kırmızılık ve ödem var, sondalamada kanama var.
3. Diş etinde ileri derecede inflamasyon, kızarıklık, ödem mevcuttur. Diş etleri spontan kanamaya meyillidir.

### **3.7.3. Sondalama Derinliği (SD)**

3. molarların dışında kalan dişlerin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distolingual/distopalatinal, lingual/palatinal, mesiolingual/mesiopalatinal, olmak üzere 6 yüzeyinden SD ölçülüp altıya bölünerek her diş için SD ayrı ayrı hesaplandı. Daha sonra dişlerin SD skorları toplanıp diş sayısına bölünerek hastanın toplam SD skoru belirlendi.

Dişin uzun eksenini boyunca periodontal cep içerisine yerleştirilen sond, kendi ağırlığı kadar bir kuvvetle cep tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar ilerletilip, cep tabanından diş eti kenarına olan mesafe milimetre cinsinden ölçüldü. Bu işlem milimetrik olarak kalibre edilmiş 0,5 mm çapındaki Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı.

### **3.7.4. Klinik ataçman kaybı (KAK)**

3. molarların dışında kalan dişlerin distobukkal, bukkal, mesiobukkal, distolingual/distopalatinal, lingual/palatinal, mesiolingual/mesiopalatinal, olmak üzere 6 yüzeyinden KAK ölçülüp altıya bölünerek her diş için KAK ayrı ayrı hesaplandı. Daha sonra

dişlerin KAK skorları toplanıp toplam diş sayısına bölünerek hastanın toplam KAK skoru belirlendi.

KAK, cep tabanından mine sement sınırına (MSS) olan mesafe ölçülerek hesaplandı.

### **3.8. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Belirlenmesi**

Hastaların boyu ve kilosu kliniğimizde ölçüldü ve hastaların VKİ'leri kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1997 yılında aşırı kilo sınıflandırma sistemi baz alınarak, hastalar VKİ'ye göre dört sınıfa ayrıldı.

1. Zayıf: 18.5 altı
2. Normal: 18.5–24.9
3. Aşırı kilolu: 25.0–29.9
4. Obez: 30 ve üzeri

### **3.9. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi**

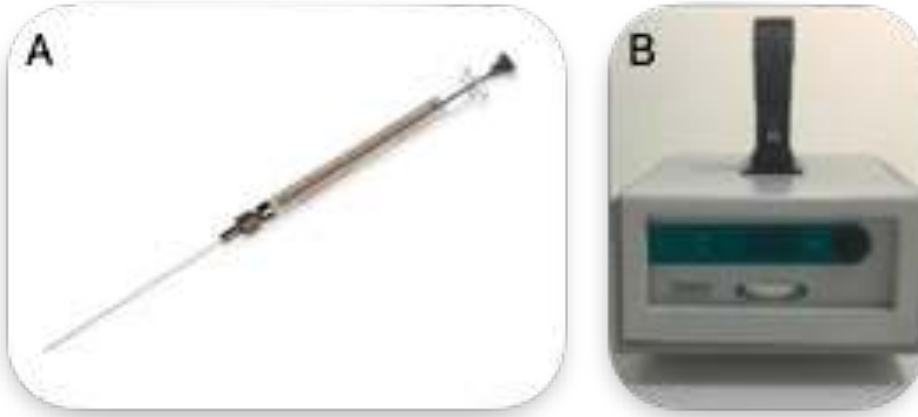
DOS örneklerinde standardizasyonu sağlamak amacıyla örnekler genellikle 16 nolu dişten toplandı. 16 nolu dişin eksik olması durumunda 15 nolu diş tercih edildi. Örnek alınacak bölgede supragingival plak mevcutsa; scaler (U 15/30, Hu Friedy, USA) yardımıyla nazikçe uzaklaştırıldı. Tükürük kontaminasyonunu engellemek adına bukkal sulkusa pamuk rulolar yerleştirilerek izolasyon sağlandı. Diş etinde irritasyon oluşturmayacak şekilde hava spreyi yardımıyla kısa süreli bir kurutma gerçekleştirildi. DOS örnekleri; özel olarak üretilmiş kâğıt striplerin (Periopaper®, Proflow Inc., Amityville, NY, USA) diş eti oluşuna hafif direnç hissedilecek noktaya kadar yerleştirilmesiyle toplandı. (Şekil 9) Kâğıt stripler diş eti oluşunda 30 saniye bekletildikten sonra çıkarıldı ve hiç zaman kaybetmeden periotrona yerleştirilip hacim skoru ölçüldü. Daha sonra hızlıca 1.5 ml'lik steril kapaklı eppendorf tüplere koyularak tüp içeriğinin dış ortamdan izole olması sağlandı. Kan ve tükürük ile kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Eppendorf tüpünün ağzı parafilm ile tekrar kapatılıp- 20 °C'de saklandı. Daha sonra kâğıt stripler analizin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.



**Şekil 9.**DOS örneğinin toplanması

### **3.10. DOS Hacminin Hesaplanması**

DOS hacmini ölçmek için periotron 8000 (Oraflow Inc., New York, USA) cihazı kullanıldı. Periotron cihazında standart örnekleme protokolü yapmak amacıyla 2 kalibrasyon gerçekleştirildi. İlk kalibrasyon Hamilton şıngası (Hamilton Microliter Syringe, Reno, Nevada, USA) yardımıyla periotron skorlarının  $\mu\text{l}$ 'ye çevrilerek periotron kalibrasyon eğrisi oluşturmaktı. 0.25, 0.5, 0.75, 1 ve 1.25  $\mu\text{l}$  saf su Hamilton şıngasına çekilerek kâğıt striplere damlatıldı ve her biri 3 kez tekrar edilip bu 3 değerin ortalaması alınarak kaydedildi. Üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda kâğıt stripler periotrona yerleştirilmeden önce, kuru bir periopaper ile 00 skoru kontrol edilerek kalibrasyonun sağlanması yapıldı. Yapılan her ölçümden sonra periotron elektrotları alkollü pamuk ile silinerek kurutuldu. Elde edilen periotron skorları uygun bir bilgisayar programı aracılığıyla mikrolitre ( $\mu\text{l}$ ) birimine çevrilip kaydedildi.



Şekil 10. A: Hamilton şırıngası B: Peiotron 8000

### 3.11. Biyokimyasal ELISA Analizi

DOS, örneklerinden asprosin ve apelin seviyelerinin belirlenmesi ELISA yöntemi ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Apelin ELISA kiti (Elabscience® Biotechnology Co., Ltd.) ve Asprosin ELISA kiti (Elabscience® Biotechnology Co., Ltd.) kullanıldı. Analizlerin tüm aşamalarında üretici firmanın belirttiği protokol takip edildi.

DOS örnekleri bir gece öncesinden dondurucudan çıkarıldı ve üzerine 200 mikrolitre ( $\mu$ l) PBS-T (%0.05 Tween 20 ve Phosphate-Buffered Saline karışımı) eklendikten sonra 300 rpm’de 10 dakika orbital çalkalayıcıda karıştırıldı. (Şekil 11A) Sonraki gün örnekler santrifüj edildi. (Şekil 11B) Son olarak örnekler vorteks yardımıyla karıştırıldıktan sonra 96 kuyucuklu plaka şablonuna yerleştirildi. (Şekil 11C) Apelin ve asprosin ELISA testi için ayrı ayrı referans standart solüsyonu hazırlandı. (Şekil 12, Şekil 13)



Şekil 11. A: Orbital çalkalayıcı B: Eppendorf tüp santrifüj cihazı C: Vortex karıştırıcı

### 3.11.1. Apelin ELISA analizi

**Aşama 1:** Mikroplakalardaki her kuyucuğa 50 mikrolitre ( $\mu\text{L}$ ) standart solüsyonu ve numune eklendi. Sonra her kuyucuğa 50  $\mu\text{L}$  Biotinlenmiş Saptama Ab çalışma solüsyonu eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C’de 45 dakika inkübe edildi. (Şekil 14A)

**Aşama 2:** İnkübasyon sonrası Biotinlenmiş Saptama Ab çalışma solüsyonu kuyulardan uzaklaştırıldı. Her kuyuya 350  $\mu\text{L}$  yıkama solüsyonu eklendi ve 1 dk beklenildi. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

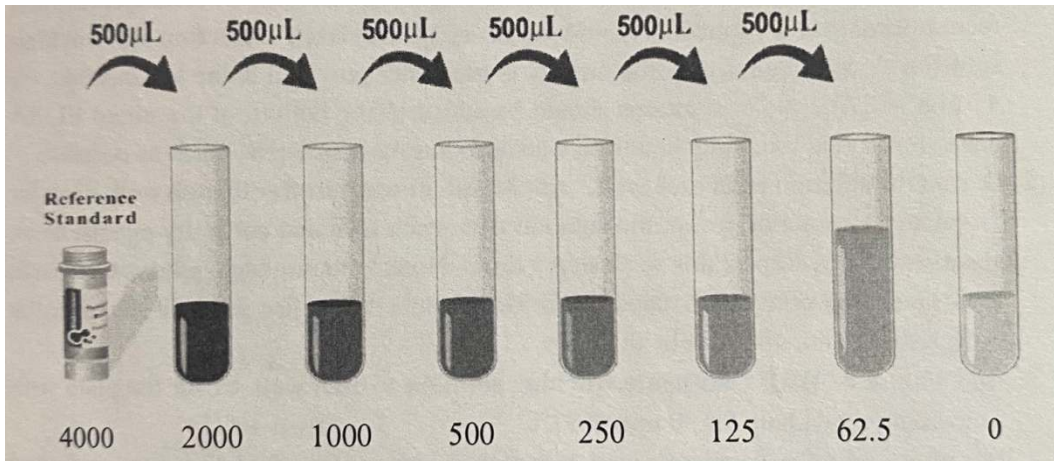
**Aşama 3:** Her kuyuya 100  $\mu\text{L}$  HRP Konjugat solüsyonu eklendi. Mikroplakanın üzeri yeni bir plaka ile kapatıldı ve 37 °C’de 30 dk inkübe edildi.

**Aşama 4:** Kuyudaki sıvı boşaltıldı ve 2. aşamada yapılan yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.

**Aşama 5:** Her kuyuya 90  $\mu\text{L}$  Substrat Reaktif eklendi ve mikroplakanın üzeri yeni bir plaka ile kapatıldı. 37 °C’de 15 dk inkübe edildi. (Şekil 14B)

**Aşama 6:** Tüm kuyucuklarda mavi renk gözlemlendikten sonra, her kuyuya 50  $\mu\text{L}$  durdurma solüsyonu eklendi. Kuyulardaki sıvıların maviden sarıya doğru renk değiştiği görüldü. (Şekil 14C) (Şekil 15A)

**Aşama 7:** ELİSA mikroplaka okuyucu (BioTek Microplate Readers) kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda optik yoğunluk ölçüldü. (Şekil 15B)



**Şekil 12.** Apelin referans standart solüsyonu hazırlanması

### 3.11.2. Asprosin ELISA analizi

**Aşama 1:** Mikroplakalardaki her kuyucuğa 100 mikrolitre ( $\mu\text{L}$ ) standart solüsyonu ve numune eklendi. Her mikroplakanın üzeri koyu renkli plaka kaplayıcı ile örtüldükten sonra 37°C’de 90 dakika karanlık inkübasyona bırakıldı. (Şekil 14A)

**Aşama 2:** İnkübasyondan sonra mikrokuyucuklardaki sıvılar firma talimatları doğrultusunda yıkama olmadan uzaklaştırıldı. Sonra 100 µl Biyotinlenmiş Saptama Ab çalışma solüsyonu eklenip üzeri kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edildi.

**Aşama 3:** İnkübasyon sonrası Biyotinlenmiş Saptama Ab çalışma solüsyonu kuyulardan uzaklaştırıldı. Her kuyuya 350 µl yıkama solüsyonu eklendi ve 1 dk beklenildi. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

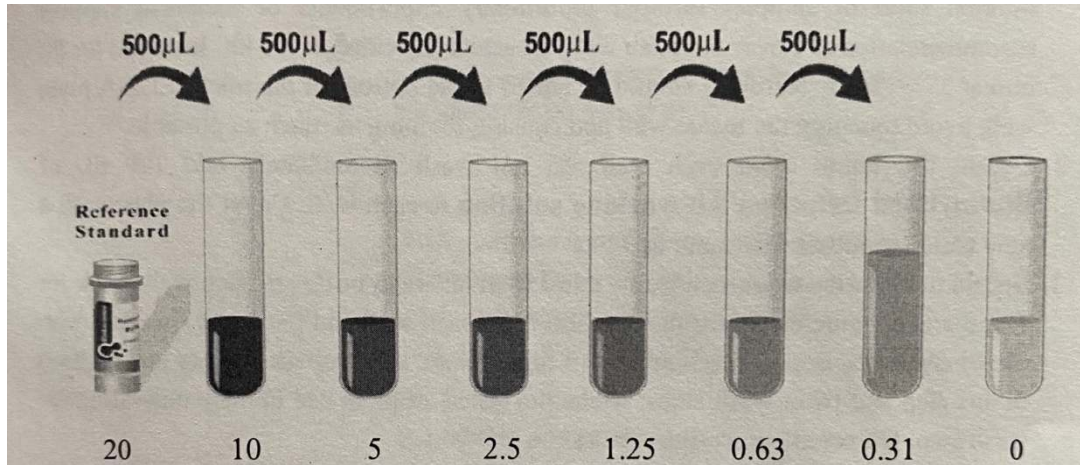
**Aşama 4:** Her kuyuya 100 µl HRP Konjugat solüsyonu eklendi. Mikroplakanın üzeri yeni bir plaka ile kapatıldı ve 37 °C’de 30 dk inkübe edildi.

**Aşama 5:** Kuyudaki sıvı boşaltıldı ve 3. aşamada yapılan yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.

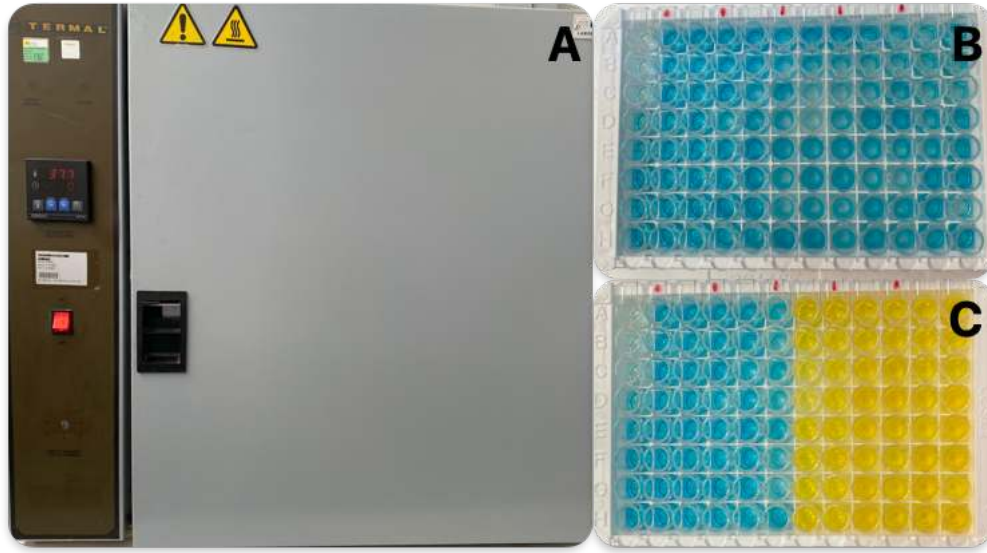
**Aşama 6:** Her kuyuya 90 µl Substrat Reaktifi eklendi ve mikroplakanın üzeri yeni bir plaka ile kapatıldı. 37 °C’de 15 dk inkübe edildi

**Aşama 7:** Tüm kuyucuklarda mavi renk gözlemlendikten sonra, her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Kuyulardaki sıvıların maviden sarıya doğru renk değiştiği görüldü.

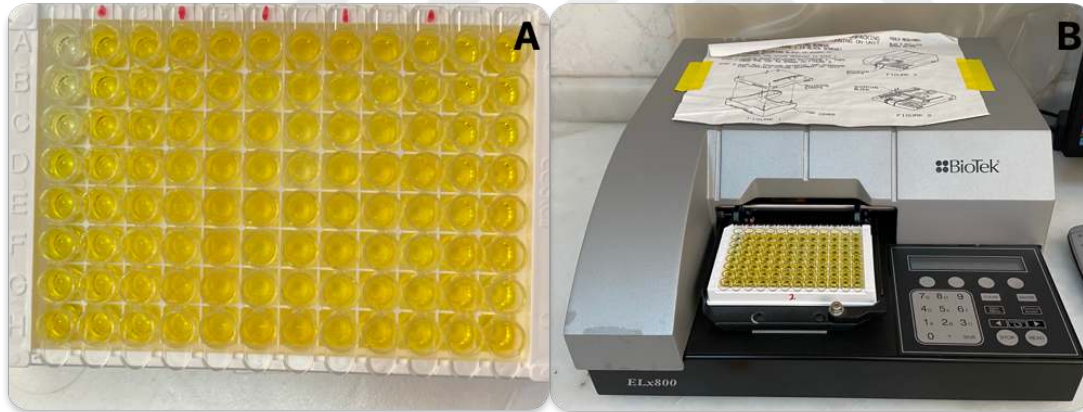
**Aşama 8:** ELİSA mikroplaka okuyucu (BioTek Microplate Readers) kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda optik yoğunluk ölçüldü. (Şekil 15B)



**Şekil 13.** Asprosin referans standart solüsyonu hazırlanması



**Şekil 14.** A: İnkübasyon fırını B: Substrat Reaktifi eklendikten sonra kuyucuklarda mavi renk oluşumu C: Durdurma solüsyonu eklendikten sonra kuyucukların sarıya doğru renk değişimi



**Şekil 15.** A: Durdurma solüsyonu sonrası kuyucukların tamamen sarı renge dönmesi B: ELISA mikropılaka okuyucu

Örnekler mikropılaka okuyucuda okunduktan sonra elde edilen değerler apelin için pg/ml olarak asprosin için ng/ml olarak elde edildi. (Şekil 16)

|   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A | 1,194 | 0,058 | 0,062 | 0,056 | 0,055 | 0,061 | 0,067 | 0,064 | 0,064 | 0,08  | 0,073 | 0,066 |
| B | 0,744 | 0,057 | 0,06  | 0,054 | 0,054 | 0,065 | 0,063 | 0,064 | 0,064 | 0,068 | 0,065 | 0,06  |
| C | 0,475 | 0,061 | 0,059 | 0,054 | 0,061 | 0,062 | 0,069 | 0,069 | 0,062 | 0,066 | 0,065 | 0,068 |
| D | 0,195 | 0,055 | 0,052 | 0,06  | 0,053 | 0,066 | 0,071 | 0,064 | 0,054 | 0,1   | 0,06  | 0,057 |
| E | 0,101 | 0,054 | 0,052 | 0,056 | 0,054 | 0,061 | 0,06  | 0,063 | 0,062 | 0,073 | 0,053 | 0,064 |
| F | 0,061 | 0,056 | 0,051 | 0,056 | 0,051 | 0,066 | 0,054 | 0,058 | 0,061 | 0,075 | 0,06  | 0,052 |
| G | 0,054 | 0,058 | 0,052 | 0,055 | 0,057 | 0,071 | 0,064 | 0,081 | 0,059 | 0,065 | 0,054 | 0,067 |
| H | 0,053 | 0,053 | 0,053 | 0,056 | 0,057 | 0,059 | 0,056 | 0,17  | 0,059 | 0,075 | 0,094 | 0,057 |

**Şekil 16.** Asprosinin mikropılaka okuyucu sonrası sonuçları (ng/ml)

### 3.12. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n (%) şeklinde ifade edilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk bulunmaması durumunda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normallik testi sonuçlarına göre grup sayısının ikiden fazla olması ve normal dağılımın gözlenmemesi durumunda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrası genel anlamlılık durumunda alt grup analizleri Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler gruplar arasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Freeman Halton testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızı DOS asprosin ve apelin seviyelerini değerlendirmeye yönelik hazırlamamıza rağmen; DOS asprosin ELISA optik okuyucu sonuçlarımız, standart kalibrasyon eğrisinin altında kaldığından dolayı asprosin ile ilgili sayısal bir değer elde edemedik. (Şekil 16) Bu sebeple bulgularımızda, DOS asprosin düzeyi ile ilgili veriler bulunmamaktadır. Bu durumun sebepleri tartışma bölümünde ayrıca ele alınmıştır.

Katılımcıların demografik özellikleri ve çalışma grupları Tablo 5'te verilmiştir. DM olan periodontitisli hasta grubu periodontitis+DM olarak isimlendirilmiştir.

**Tablo 5.** Katılımcıların demografik özellikleri ve vücut kitle indeksi dağılımları

|                                         | n(%)                      |
|-----------------------------------------|---------------------------|
| <b>Gruplar</b>                          |                           |
| • Periodontal Sağlıklı                  | 30(33,33)                 |
| • Periodontitis                         | 30(33,33)                 |
| Periodontitis-Evre                      |                           |
| ❖ Evre II                               | 14(46,70)                 |
| ❖ Evre III                              | 10(33,30)                 |
| ❖ Evre IV                               | 6(20)                     |
| Periodontitis -Derece                   |                           |
| ❖ Derece A                              | 4(13,30)                  |
| ❖ Derece B                              | 14(46,70)                 |
| ❖ Derece C                              | 12(40)                    |
| • Periodontitis+DM                      | 30(33,33)                 |
| Periodontitis+DM-Evre                   |                           |
| ❖ Evre II                               | 7(23,30)                  |
| ❖ Evre III                              | 16(53,30)                 |
| ❖ Evre IV                               | 7(23,30)                  |
| Periodontitis+DM-Derece                 |                           |
| ❖ Derece A                              | 1(3,30)                   |
| ❖ Derece B                              | 16(53,30)                 |
| ❖ Derece C                              | 13(43,30)                 |
| <b>Cinsiyet</b>                         |                           |
| • Erkek                                 | 35(38,90)                 |
| • Kadın                                 | 55(61,10)                 |
| <b>Yaş (yıl) (Ort ± SS) (min: maks)</b> | 41.9 ± 3.2<br>(36:49)     |
| <b>VKİ</b>                              | 24.14 ± 1.28<br>(22:24.9) |

Veriler ortalama ± st.sapma (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.  
DM: Diyabet Mellitus,

Çalışmaya alınan katılımcıların ortalama yaşının  $41.9 \pm 3.2$  yıl (minimum:36 yıl-maksimum:49 yıl) idi. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde kadınların oranı %61,10 iken erkeklerin oranının %38,90 olarak belirlendiği görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %33,33'ü periodontal olarak sağlıklı bireylerden, %33,33'ü diyabet mellitusu olmayan periodontitisli bireylerden ve %33,33'ü diyabet mellitusu bulunan periodontitisli bireylerden (periodontitis+DM) oluşmaktadır.

Periodontal sağlık durumu; periodontitis grubu baz alındığında evreye göre %46,70'i evre 2, %33,30'u evre 3 ve %20'si evre 4 olarak belirlenmiştir. Periodontal sağlık durumu periodontitis grubu baz alındığında dereceye göre %13,30'u derece A, %46,70'i derece B ve %40'ı derece C olarak belirlenmiştir. Periodontal sağlık durumu; periodontitis+DM grubu baz alındığında evreye göre %23,30'u evre 2, %53,30'u evre 3 ve %23,30'u evre 4 olarak belirlenmiştir. Periodontal sağlık durumu; periodontitis+DM grubu baz alındığında dereceye göre %3,30'u derece A, %53,30'u derece B ve %43,30'u derece C olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan katılımcıların vücut kitle indeksinin (VKİ) ortalama değeri  $24.14 \pm 1.28$  (minimum:22-maksimum:24,90) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin VKİ değerlerine göre dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %100'ü normal ağırlıklı (18,5-24,9) idi.

**Tablo 6.** Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeks değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

|                  | Sağlıklı<br>(n=30) | Periodontitis<br>(n=30) | Periodontitis+DM<br>(n=30) | p değeri           |
|------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|
| <b>Cinsiyet</b>  |                    |                         |                            |                    |
| • Erkek (n=35)   | 14(46,70)          | 14(46,70)               | 7(23,30)                   | 0,101 <sup>a</sup> |
| • Kadın (n=55)   | 16(53,30)          | 16(53,30)               | 23(75,70)                  |                    |
| <b>Yaş (yıl)</b> | 41.43(36-46)       | 41.43(36-49)            | 41.43(38-47)               | 0,158 <sup>b</sup> |
| <b>VKİ</b>       | 23.85 (23.5–24.68) | 24.40 (23.7–24.68)      | 24.35 (23.53–24.80)        | 0.645 <sup>b</sup> |

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama  $\pm$  st.sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare testi, b: Kruskal Wallis testi,

DM: Diyabet Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Cinsiyet, yaşı ve VKİ değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 6'da verilmiştir.

Cinsiyet dağılımına göre periodontal çalışma grupları arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,101$ ).

Sağlıklı grupta medyan yaş 41,43 yıl (minimum:36 yıl-maksimum:46 yıl), periodontitis grubunda medyan yaş 40 yıl (minimum:36 yıl-maksimum:49 yıl) ve periodontitis+DM grubunda medyan yaş 41,43 yıl (minimum:38 yıl-maksimum:47 yıl) olarak belirlenmiş olup yaşa göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,158$ ).

Sağlıklı grupta medyan VKİ değeri 23,85 (minimum:23,5 -maksimum:24,68), periodontitis grubunda medyan VKİ değeri 24,40 (minimum:23,70-maksimum:24,68) ve periodontitis olup diyabet mellitusu olan grupta ise 24,35 (minimum:23,53-maksimum:24,80) olarak belirlenmiş olup VKİ değerine göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,645$ ).

**Tablo 7.** Tüm ağız klinik periodontal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması

|                | Sağlıklı<br>(n=30)        | Periodontitis<br>(n=30)      | Periodontitis+DM<br>(n=30)   | p değeri            | Alt Grup Analizler                     |                                           |                                                |
|----------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                |                           |                              |                              |                     | Sağlıklı-<br>Periodontitis<br>p değeri | Sağlıklı-<br>Periodontitis+DM<br>p değeri | Periodontitis-<br>Periodontitis+DM<br>p değeri |
| <b>PI</b>      | 0,66(0,03:1)<br>0,62±0,24 | 1,74(1:2,58)<br>1,76±0,39    | 1,73(0,82:2,73)<br>1,81±0,48 | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | >0,99                                          |
| <b>GI</b>      | 0(0:0,36)<br>0,06±0,12    | 1,43(1,08:3)<br>1,63±0,52    | 1,59(0,84:3)<br>1,66±0,56    | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | >0,99                                          |
| <b>SD (mm)</b> | 1,44(1,15:2)<br>1,46±1,18 | 2,19(1,39:5,32)<br>2,47±0,93 | 2,70(1,68:4,90)<br>2,84±0,86 | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | 0,315                                          |
| <b>KAK</b>     | -                         | 3,37(2,44:7,35)<br>3,76±1,12 | 4,22(2,52:5,57)<br>4,16±0,76 | 0,019 <sup>d</sup>  | -                                      | -                                         | -                                              |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi, d: Mann Whitney U testi

DM: Diyabet Mellitus

PI: Plak İndeksi

GI: Gingival İndeks

SD: Sondalama Derinliği

KAK: Klinik Ataçman Kaybı

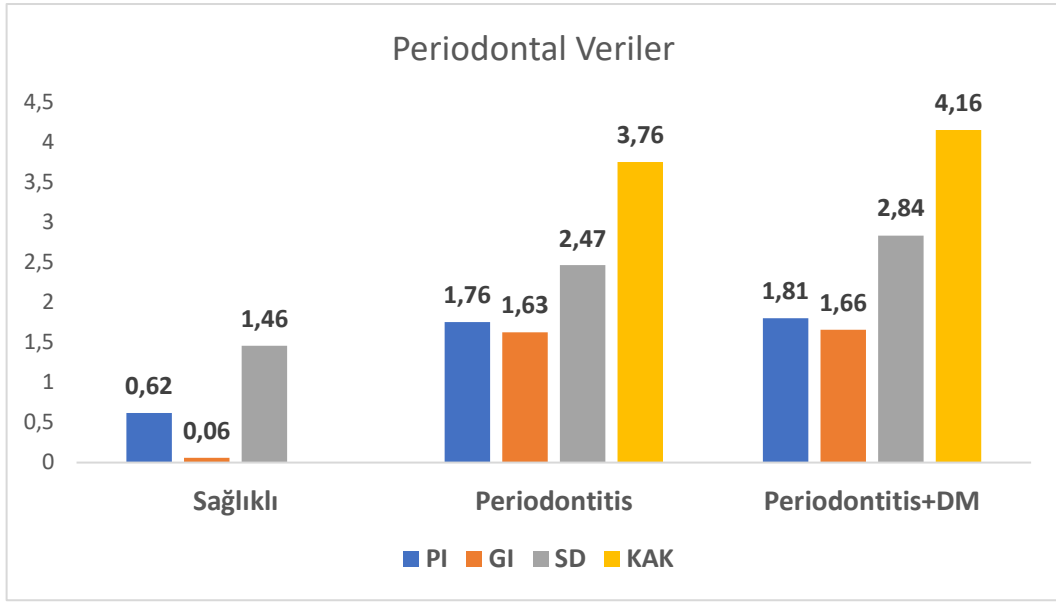
Tüm ağız klinik periodontal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Sağlıklı grupta medyan Pİ’nin değeri 0,66 (minimum:0,03-maksimum:1), periodontitis grubunda medyan Pİ’nin değeri 1,74 (minimum:1-maksimum:2,58) ve periodontitis+DM grubunda ise 1,73 (minimum:0,82-maksimum:2,73) olarak belirlenmiş olup Pİ’ye göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**p<0,001**). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan katılımcıların medyan Pİ değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (**p<0,001 ve p<0,001**). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise Pİ’ye göre farklılık belirlenmemiştir ( $p>0,99$ ).

Sağlıklı grupta medyan Gİ’nin değeri 0 (minimum:0-maksimum:0,36), periodontitis grubunda medyan Gİ’nin değeri 1,43 (minimum:1,08-maksimum:3) ve periodontitis+DM grubunda ise 1,59 (minimum:0,84-maksimum:3) olarak belirlenmiş olup Gİ değerine göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**p<0,001**). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan grubun medyan Gİ değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (**p<0,001 ve p<0,001**). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise Gİ’ye göre farklılık belirlenmemiştir ( $p>0,99$ ).

Sağlıklı grupta medyan SD değeri 1,44 mm (minimum:1,15 mm-maksimum:2 mm), periodontitis grubunda medyan SD değeri 2,19 mm (minimum:1,39 mm-maksimum:5,32 mm) ve periodontitis+DM grubunda 2,70 mm (minimum:1,68 mm-maksimum:4,90 mm) olarak belirlenmiş olup SD’ye göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (**p<0,001**). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan katılımcıların medyan SD değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (**p<0,001 ve p<0,001**). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise SD’ye göre farklılık belirlenmemiştir ( $p=0,315$ ).

Periodontitis grubunda medyan KAK 3,37 (minimum:2,44-maksimum:7,35) ve periodontitis+DM grubunda ise 4,22 (minimum:2,52-maksimum:5,57) olarak belirlenmiş olup medyan KAK periodontitis+DM grubunda daha yüksek belirlenmiştir (**p=0,019**).



**Şekil 17.** Periodontal klinik indekslerin gruplara göre dağılımı

**Tablo 8.** Örnek alınan bölgelerin klinik periodontal parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması

|                                  | Sağlıklı<br>(n=30)           | Periodontitis<br>(n=30)      | Periodontitis+DM<br>(n=30)   | p değeri            | Alt Grup Analizler                     |                                           |                                                |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                  |                              |                              |                              |                     | Sağlıklı-<br>Periodontitis<br>p değeri | Sağlıklı-<br>Periodontitis+DM<br>p değeri | Periodontitis-<br>Periodontitis+DM<br>p değeri |
| <b>Örnek Bölgesi PI</b>          | 1(0:1)<br>0,80±0,41          | 1(0:3)<br>1,50±0,73          | 2(1:3)<br>1,73±0,79          | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | 0,894                                          |
| <b>Örnek Bölgesi GI</b>          | -                            | 1(1:3)<br>1,47±0,73          | 1,50(1:3)<br>1,63±0,72       | 0,276 <sup>d</sup>  | -                                      | -                                         | -                                              |
| <b>Örnek Bölgesi<br/>SD (mm)</b> | 1,50(1:2,50)<br>1,58±0,29    | 2,50(1,50:6)<br>2,73±1,10    | 2,50(1,50:6)<br>2,82±1,14    | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | >0,99                                          |
| <b>Örnek Bölgesi<br/>KAK</b>     | -                            | 3,50(2,50:9)<br>3,91±1,38    | 4,50(2:8)<br>4,37±1,03       | 0,012 <sup>d</sup>  | -                                      | -                                         | -                                              |
| <b>DOS Hacmi (ul)</b>            | 0,48(0,28:0,93)<br>0,51±0,18 | 0,81(0,34:1,41)<br>0,83±0,27 | 0,69(0,41:1,41)<br>0,77±0,29 | <0,001 <sup>b</sup> | <0,001                                 | <0,001                                    | >0,99                                          |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi, d: Mann Whitney U testi

DM: Diyabet Mellitus

PI: Plak İndeksi

GI: Gingival İndeks

SD: Sondalama Derinliği

KAK: Klinik Ataçman Kaybı

Örnek alınan bölgelerin klinik periodontal parametrelerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir. Sağlıklı grupta ortalama örnek bölgesi Pİ’nin değeri  $0,80 \pm 0,41$ , periodontitis grubunda  $1,50 \pm 0,73$  ve periodontitis+DM grubunda ise  $1,73 \pm 0,79$  olarak belirlenmiş olup örnek bölgesi Pİ’ye göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ( **$p < 0,001$** ). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan katılımcıların ortalama örnek bölgesi Pİ değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir ( **$p < 0,001$**  ve  **$p < 0,001$** ). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise örnek bölgesi Pİ’ye göre farklılık belirlenmemiştir ( $p = 0,894$ ).

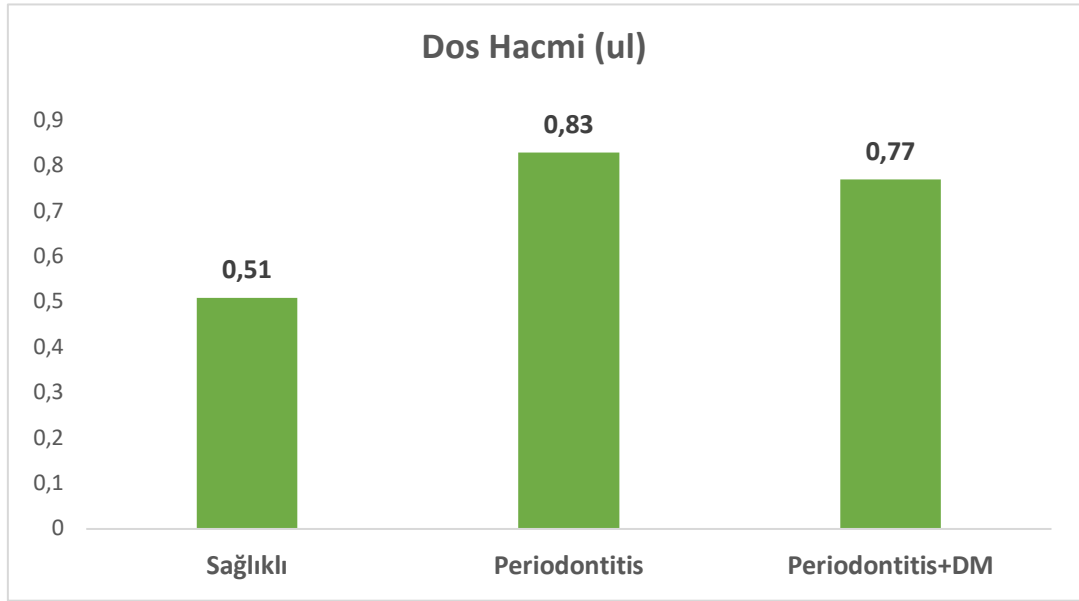
Örnek bölgesi Gİ değerine göre çalışma grupları arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p = 0,276$ ).

Sağlıklı grupta medyan örnek bölgesi SD değeri 1,50 mm (minimum:1 mm-maksimum:2,50 mm), periodontitis grubunda 2,50 mm (minimum:1,50 mm-maksimum:6 mm) ve periodontitis+DM grubunda 2,50 mm (minimum:1,50 mm-maksimum:6 mm) olarak belirlenmiş olup örnek bölgesi SD’ye göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ( **$p < 0,001$** ). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan katılımcıların medyan örnek bölgesi SD değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük olduğu belirlenmiştir ( **$p < 0,001$**  ve  **$p < 0,001$** ). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise örnek bölgesi SD’ye göre farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0,99$ ).

Periodontitis grubunda medyan örnek bölgesi KAK 3,50 (minimum:2,50-maksimum:9) ve periodontitis+DM grubunda ise 4,50 (minimum:2-maksimum:8) olarak belirlenmiş olup periodontitis+DM grubunda örnek bölgesi KAK değerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( **$p = 0,012$** ).

Sağlıklı grupta medyan DOS hacminin değeri 0,48 ul (minimum:0,28 ul-maksimum:0,93 ul), periodontitis grubunda medyan DOS hacminin değeri 0,81 ul (minimum:0,34 ul-maksimum:1,41 ul) ve periodontitis+DM grubunda ise 0,69 ul (minimum:0,41 ul-maksimum:1,41 ul) olarak belirlenmiş olup DOS hacmine göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ( **$p < 0,001$** ). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde sağlıklı olan katılımcıların medyan DOS hacim değerinin periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre daha düşük

olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Periodontitis ve periodontitis+DM grupları arasında ise DOS hacmine göre farklılık belirlenmemiştir ( $p>0,99$ ).



Şekil 18. DOS hacminin gruplara göre dağılımı

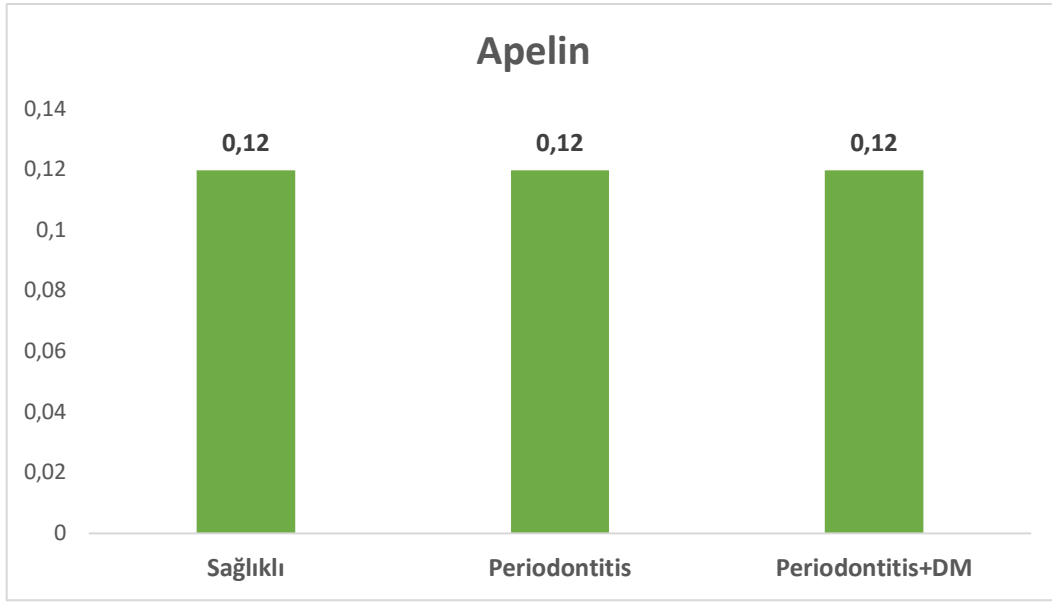
Tablo 9. Apelin değerinin gruplara göre karşılaştırılması

|        | Sağlıklı<br>(n=30)           | Periodontitis<br>(n=30)      | Periodontitis+DM<br>(n=30)   | p değeri           |
|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Apelin | 0,12(0,06:0,22)<br>0,12±0,04 | 0,12(0,05:0,33)<br>0,12±0,06 | 0,12(0,07:0,27)<br>0,12±0,04 | 0,983 <sup>b</sup> |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi

Apelin değerinin gruplara göre karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir. Sağlıklı grupta medyan DOS apelin değeri 0,12 ng/ml (minimum:0,06-maksimum:0,22), periodontitis grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 ng/ml (minimum:0,05-maksimum:0,33) ve periodontitis+DM grubunda ise 0,12 ng/ml (minimum:0,07-maksimum:0,27) olarak belirlenmiş olup apelin değerine göre gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,983$ ).



**Şekil 19.** Apelin değerinin gruplara göre dağılımı

**Tablo 10.** Apelin değerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

| Cinsiyet       | DOS Apelin (ng/ml)           | p değeri           |
|----------------|------------------------------|--------------------|
| • Erkek (n=35) | 0,11(0,06:0,26)<br>0,12±0,04 | 0,387 <sup>d</sup> |
| • Kadın (n=55) | 0,12(0,05:0,33)<br>0,13±0,05 |                    |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.  
d: Mann Whitney U testi

Apelin değerinin cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir. Erkek katılımcıların medyan DOS apelin değeri 0,11 (minimum:0,06-maksimum:0,26) ve kadın katılımcıların medyan DOS apelin değeri ise 0,12 (minimum:0,05-maksimum:0,33) olarak belirlenmiş olup DOS apelin değerine göre cinsiyet dağılımı arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,387).

**Tablo 11.**Apelin değişkeninin periodontitis grubunun evrelerine göre karşılaştırılması

| Periodontitis Grubu | DOS Apelin (ng/ml)           | p değeri           |
|---------------------|------------------------------|--------------------|
| • Evre II (n=14)    | 0,12(0,05:0,26)<br>0,12±0,05 | 0,383 <sup>b</sup> |
| • Evre III (n=10)   | 0,12(0,06:0,33)<br>0,14±0,08 |                    |
| • Evre IV (n=6)     | 0,09(0,08:0,14)<br>0,10±0,02 |                    |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi

Apelin değişkeninin periodontitis grubunun evrelerine göre karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir. Evre II grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,05-maksimum:0,26), evre III grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,06-maksimum:0,33) ve evre IV grubunda ise 0,09 (minimum:0,08-maksimum:0,14) olarak belirlenmiş olup DOS apelin değerine göre gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,383).

**Tablo 12.**Apelin değişkeninin periodontitis+DM grubunun evrelerine göre karşılaştırılması

| Periodontitis+DM Grubu | DOS Apelin (ng/ml)           | p değeri           |
|------------------------|------------------------------|--------------------|
| • Evre II (n=7)        | 0,12(0,09:0,15)<br>0,12±0,02 | 0,081 <sup>b</sup> |
| • Evre III (n=16)      | 0,12(0,07:0,27)<br>0,13±0,05 |                    |
| • Evre IV (n=7)        | 0,09(0,07:0,13)<br>0,09±0,02 |                    |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi

Apelin değişkeninin periodontitis+DM grubunun evrelerine göre karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir. Evre II grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,09-maksimum:0,15), evre III grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,07-maksimum:0,27) ve evre IV grubunda ise 0,09 (minimum:0,07-maksimum:0,13) olarak belirlenmiş olup DOS apelin değerine göre gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,081).

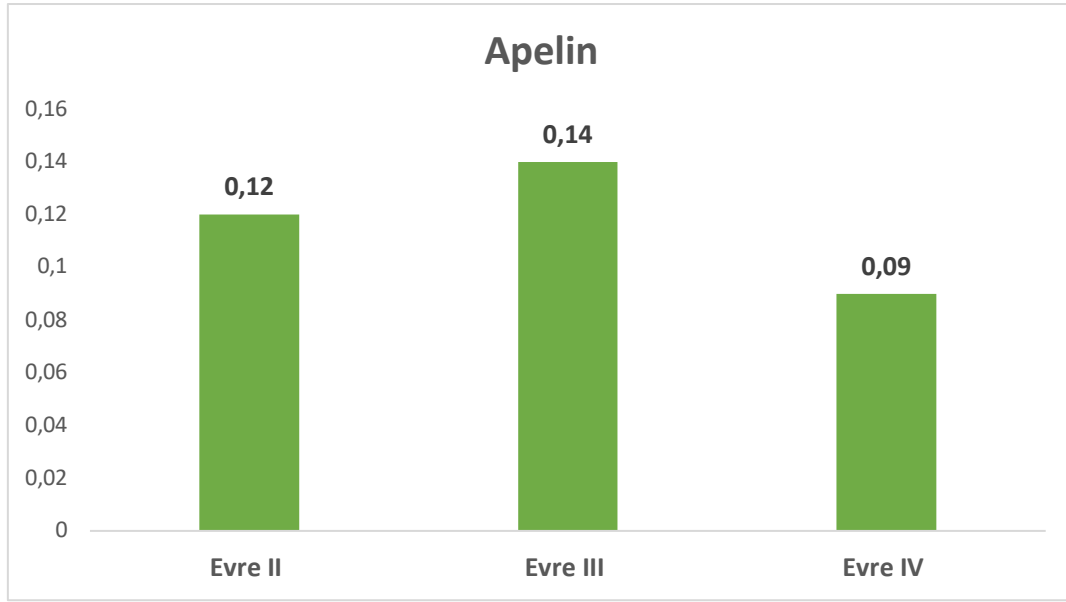
**Tablo 13.** Apelin değişkeninin tüm periodontitis hastalarının evrelerine göre karşılaştırılması (n=60)

| Periodontitis Grubu               | DOS Apelin (ng/ml)           | p değeri                 |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| • Evre II (n=21)                  | 0,12(0,05:0,26)<br>0,12±0,04 | <b>0,043<sup>b</sup></b> |
| • Evre III (n=26)                 | 0,12(0,06:0,33)<br>0,14±0,06 |                          |
| • Evre IV (n=13)                  | 0,09(0,07:0,14)<br>0,09±0,02 |                          |
| <b>Alt Grup Karşılaştırmaları</b> |                              | <b>p değeri</b>          |
| Evre II - Evre III                |                              | >0,99                    |
| Evre II - Evre IV                 |                              | 0,134                    |
| Evre III - Evre IV                |                              | 0,043                    |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st.sapma olarak ifade edilmiştir.

b: Kruskal Wallis testi

Apelin değişkeninin tüm periodontitis hastalarının evrelerine göre karşılaştırılması (n=60) Tablo 13’de verilmiştir. Evre II grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,05-maksimum:0,26), evre III grubunda medyan DOS apelin değeri 0,12 (minimum:0,06-maksimum:0,33) ve evre IV grubunda ise 0,09 (minimum:0,07-maksimum:0,14) olarak belirlenmiş olup DOS apelin değerine göre gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir (p=0,043). Farkın ortaya çıkmasına neden olan grup ya da grupları belirlemeye yönelik olarak yürütülen alt grup analizlerde evre IV grubunda olan katılımcıların medyan DOS apelin değerinin evre 3 grubunda olan katılımcıların oluşturduğu gruba göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,043). Diğer gruplar arasında ise farklılık belirlenmemiştir (p>0,05). Alt grup analizlerinde Evre III ve Evre IV arasında düzeltmesiz analizlerde anlamlı fark gözlenmiş (p=0,043), ancak çoklu karşılaştırmalar için uygulanan Bonferroni düzeltmesi sonrasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,129).



**Şekil 20.** Apelin değişkeninin tüm periodontitis hastalarının evrelerine göre karşılaştırılması (n=60)

**Tablo 14.** HbA1c değeri ile DOS apelin konsantrasyonunun karşılaştırılması

|                        | DOS Apelin (ng/ml)           | p değeri           |
|------------------------|------------------------------|--------------------|
| <b>HbA1c</b>           |                              |                    |
| • <7 Kontrollü (n=8)   | 0,12(0,09:0,15)<br>0,12±0,02 | 0,628 <sup>d</sup> |
| • ≥7 Kontrolsüz (n=17) | 0,13(0,07:0,27)<br>0,13±0,04 |                    |

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve ortalama ± st. sapma olarak ifade edilmiştir.  
d: Mann Whitney U testi

HbA1c değeri ile DOS apelin konsantrasyonunun karşılaştırılması Tablo 14’de verilmiştir. HbA1c değeri <7 kontrollü olan grupta medyan değeri 0,12 (minimum:0,09-maksimum:0,15) ve HbA1c değeri ≥7 kontrolsüz olan grupta ise 0,13 (minimum:0,07-maksimum:0,27) olarak belirlenmiş olup DOS apelin değerine göre gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,628).

**Tablo 15.** Klinik periodontal parametreler, DOS hacmi ve apelin konsantrasyonunun korelasyonu

|                              | Tüm Ağız<br>PI |        | Tüm Ağız<br>GI |        | Tüm Ağız<br>SD |        | Tüm Ağız<br>KAK |        | Apelin<br>Konsantrasyonu |        | Örnek Bölgesi<br>PI |        | Örnek Bölgesi<br>GI |        | Örnek Bölgesi<br>SD |        | Örnek Bölgesi<br>KAK |        | Dos Hacmi |              | Vücut Kitle<br>İndeksi |   |
|------------------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|-----------------|--------|--------------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|-----------|--------------|------------------------|---|
|                              | $r_s$          | p      | $r_s$          | p      | $r_s$          | p      | $r_s$           | p      | $r_s$                    | p      | $r_s$               | p      | $r_s$               | p      | $r_s$               | p      | $r_s$                | p      | $r_s$     | p            | $r_s$                  | p |
| Tüm Ağız PI                  | -              | -      | -              | -      | -              | -      | -               | -      | -                        | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Tüm Ağız GI                  | 0,87           | <0,001 | -              | -      | -              | -      | -               | -      | -                        | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Tüm Ağız<br>SD               | 0,70           | <0,001 | 0,79           | <0,001 | -              | -      | -               | -      | -                        | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Tüm Ağız<br>KAK              | 0,76           | <0,001 | 0,85           | <0,001 | 0,88           | <0,001 | -               | -      | -                        | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Apelin<br>Konsantrasy<br>onu | 0,03           | 0,761  | -0,11          | 0,325  | -0,09          | 0,372  | -0,07           | 0,509  | -                        | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Örnek<br>Bölgesi PI          | 0,74           | <0,001 | 0,67           | <0,001 | 0,53           | <0,001 | 0,53            | <0,001 | -0,05                    | 0,662  | -                   | -      | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Örnek<br>Bölgesi GI          | 0,84           | <0,001 | 0,91           | <0,001 | 0,82           | <0,001 | 0,86            | <0,001 | -0,09                    | 0,380  | 0,64                | <0,001 | -                   | -      | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Örnek<br>Bölgesi SD          | 0,64           | <0,001 | 0,68           | <0,001 | 0,74           | <0,001 | 0,71            | <0,001 | -0,01                    | 0,951  | 0,43                | <0,001 | 0,71                | <0,001 | -                   | -      | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Örnek<br>Bölgesi KAK         | 0,70           | <0,001 | 0,78           | <0,001 | 0,82           | <0,001 | 0,91            | <0,001 | -0,04                    | 0,684  | 0,51                | <0,001 | 0,78                | <0,001 | 0,74                | <0,001 | -                    | -      | -         | -            | -                      | - |
| Dos Hacmi                    | 0,52           | <0,001 | 0,58           | <0,001 | 0,49           | <0,001 | 0,49            | <0,001 | -0,39                    | <0,001 | 0,28                | <0,001 | 0,53                | <0,001 | 0,42                | <0,001 | 0,44                 | <0,001 | -         | -            | -                      | - |
| Vücut Kitle<br>İndeksi       | 0,50           | <0,001 | 0,46           | <0,001 | 0,37           | <0,001 | 0,51            | <0,001 | 0,19                     | 0,079  | 0,33                | <0,001 | 0,55                | <0,001 | 0,45                | <0,001 | 0,46                 | <0,001 | 0,22      | <b>0,035</b> | -                      | - |

PI: Plak İndeksi

GI: Gingival İndeks

SD: Sondlama Derinliği

KAK: Klinik Ataçman Kaybı

 $r_s$ : Spearman korelasyon katsayısı

Klinik periodontal parametreler, DOS hacmi ve apelin konsantrasyonu arasındaki korelasyon analizine ait sonuçlar Tablo 15’de verilmiştir. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,87$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, tüm ağız Gİ’de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın tüm ağız Gİ’de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,70$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, tüm ağız SD’de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın tüm ağız SD’de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile tüm ağız KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,76$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, tüm ağız KAK’da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın tüm ağız KAK’da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile apelin konsantrasyonu arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Tüm ağız Pİ ile örnek bölgesi Pİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,74$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, örnek bölgesi Pİ’de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın örnek bölgesi Pİ’de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile örnek bölgesi Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r_s=0,84$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, örnek bölgesi Gİ’de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın örnek bölgesi Gİ’de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,64$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, örnek bölgesi SD’de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın örnek bölgesi SD’de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,70$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, örnek bölgesi KAK’da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın örnek bölgesi KAK’da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,52$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ’deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ’deki azalışın DOS hacminde bir

azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Pİ ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,50$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Pİ'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Pİ'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tüm ağız Gİ ile tüm ağız SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,79$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, tüm ağız SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın tüm ağız SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile tüm ağız KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,85$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, tüm ağız KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın tüm ağız KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile apelin konsantrasyonu arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir. Tüm ağız Gİ ile örnek bölgesi Pİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,67$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, örnek bölgesi Pİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın örnek bölgesi Pİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile örnek bölgesi Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,91$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, örnek bölgesi Gİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın örnek bölgesi Gİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,68$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, örnek bölgesi SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın örnek bölgesi SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,78$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın örnek bölgesi KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,58$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız Gİ ile VKİ arasında

aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,46$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız Gİ'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız Gİ'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tüm ağız SD ile tüm ağız KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,88$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, tüm ağız KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın tüm ağız KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile apelin konsantrasyonu arasında ilişki olmadığı belirlendi. Tüm ağız SD ile örnek bölgesi Pİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,53$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, örnek bölgesi Pİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın örnek bölgesi Pİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile örnek bölgesi Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,82$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, örnek bölgesi Gİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın örnek bölgesi Gİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,74$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, örnek bölgesi SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın örnek bölgesi SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,82$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın örnek bölgesi KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız SD ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r_s=0,37$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız SD'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız SD'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tüm ağız KAK ile apelin konsantrasyonu arasında ilişki olmadığı belirlendi. Tüm ağız KAK ile örnek bölgesi Pİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,53$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, örnek bölgesi Pİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın örnek bölgesi Pİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız KAK ile örnek bölgesi Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,86$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, örnek bölgesi Gİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın örnek bölgesi Gİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız KAK ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,71$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, örnek bölgesi SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın örnek bölgesi SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız KAK ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,91$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın örnek bölgesi KAK'daki bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız KAK ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Tüm ağız KAK ile VKİ arasında da aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,51$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, tüm ağız KAK'daki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, tüm ağız KAK'daki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Apelin konsantrasyonu ile DOS hacmi arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=-0,39$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, apelin konsantrasyonundaki artışın, DOS hacminde azalışa neden olduğu veya apelin konsantrasyonundaki azalışın DOS hacminde bir artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Pİ, örnek bölgesi Gİ, örnek bölgesi SD, örnek bölgesi KAK ve VKİ ile apelin konsantrasyonu arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Örnek bölgesi Pİ ile örnek bölgesi Gİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,64$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Pİ'deki artışın, örnek bölgesi Gİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Pİ'deki azalışın örnek bölgesi Gİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Pİ ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,43$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Pİ'deki artışın, örnek bölgesi SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Pİ'deki azalışın örnek bölgesi SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Pİ ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r_s=0,51$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Pİ'deki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Pİ'deki azalışın örnek bölgesi KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Pİ ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,28$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Pİ'deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Pİ'deki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Pİ ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r_s=0,33$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Pİ'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Pİ'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Örnek bölgesi Gİ ile örnek bölgesi SD arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,71$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Gİ'deki artışın, örnek bölgesi SD'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Gİ'deki azalışın örnek bölgesi SD'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Gİ ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,78$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Gİ'deki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Gİ'deki azalışın örnek bölgesi KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi Gİ ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,53$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Gİ'deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Gİ'deki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Örnek bölgesi Gİ ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,55$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi Gİ'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi Gİ'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Örnek bölgesi SD ile örnek bölgesi KAK arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,74$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi SD'deki artışın, örnek bölgesi KAK'da paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi SD'deki azalışın örnek bölgesi KAK'da bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi SD ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,42$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi SD'deki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi SD'deki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi SD ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,45$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi SD'deki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi SD'deki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Örnek bölgesi KAK ile DOS hacmi arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,44$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi KAK'daki artışın, DOS hacminde paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi KAK'daki azalışın DOS hacminde bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örnek bölgesi KAK ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,46$ ;  $p<0,001$ ). Sonuçlar incelendiğinde, örnek bölgesi KAK'daki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, örnek bölgesi KAK'daki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

DOS hacmi ile VKİ arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ( $r_s=0,22$ ;  $p=0,035$ ). Sonuçlar incelendiğinde, DOS hacmindeki artışın, VKİ'de paralel bir artışa neden olduğu; benzer şekilde, DOS hacmindeki azalışın VKİ'de bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların etyolojisinde genetik, konak cevabı, mikrobiyal floranın çeşitliliği ve çevresel faktörler rol oynar (137). DOS; konak kaynaklı enzimleri ve inhibitörleri, enflamatuvar aracılar ve ürünlerini ayrıca doku parçalama ürünlerini içerdiğinden dolayı periodontal hastalıkların tanısında ve ilerlemesinde kullanılabilecek önemli bir potansiyel tanı aracı olabilir (137).

Diyabet, periodontal hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kan glukoz düzeylerinin yüksek olması diş eti inflamasyonunu arttırarak periodontitisin oluşumuna katkıda bulunabilir (202). Ayrıca kontrolsüz diyabet hastalarının diş etindeki pro-enflamatuvar faktör seviyelerinin yüksek olması, kontrolsüz diyabetin periodontitisi kötüleştirebilecek biyolojik bir risk faktörü olduğunu gösterir (203). Bazı kanıtlar, periodontisteki sistemik enflamatuvar yükün diyabet kontrolünü etkileme potansiyeline sahip olduğunu ileri sürmektedir (203,204). Periodontal hastalık ile DM arasındaki ilişki 2013'ten sonra yayınlanan üç sistematik çalışmayla da kanıtlanmıştır. Tüm yazarlar periodontal hastalığın diyabet veya glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkileri olduğu sonucuna varmıştır (205–207).

Metabolik sendrom obezite ve hiperglisemi gibi bir grup bileşenden oluşan ve çoğunlukla tip 2 DM oluşturan bir durumdur. Metabolik sendromun, insülin direncinin etkileri sonucu ortaya çıkabilen pro-enflamatuvar bir durumdan kaynaklandığına inanılır. Metabolik sendrom; sıklıkla yağ dokusu tarafından üretilen faktörlere karşı vücudun verdiği yanıtı yansıtır. Aynı zamanda doğası gereği kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitis, metabolik sendrom ve obezite ile ortak enflamatuvar yolları paylaşır (97).

Metabolik sendromun en yaygın semptomlarından biri olan obezite, düşük dereceli sistematik inflamasyon durumu ile aşırı yağ dokusu birikimi ile karakterizedir (12). Obezite ile kemik metabolizması arasında negatif ilişkilerin olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, obezite ile periodontitis arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda vardır. Bununla birlikte, obezitenin şiddetlendirdiği periodonsiyumun bozulmasının altında yatan mekanizma hala belirsizdir; obezite ve periodontitisin patolojik sürecini ilişkilendiren bağlantı hala bulunamamıştır (184).

Yağ dokusu, lipitler için bir enerji depolama alanı olmasıyla birlikte, enflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere çeşitli metabolik aktif molekülleri üreten ve salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Yağ hücreleri tarafından salgılanan sitokinler arasında bulunan adipokinler, insülin duyarlılığını ve enerji tüketimini düzenler, immün-enflamatuvar yanıtta, iyileşme sürecinde, fizyolojik ve patolojik süreçlerde görev alır (208).

Protein yapıda bir adipokin olan apelin, diyabet ve obezitede potansiyel terapötik özelliklere sahip yeni bir hedef olarak kabul edilmektedir (209). Literatürler, apelin uygulamasının diyabetli ve/veya obez farelerde etkili bir koruma sağladığını ileri sürmüştür (169). Ayrıca çalışmalar, diyabetli ve/veya obez hastalar ile kontrol grubu arasında serum apelin seviyesinde bir fark olduğunu göstermiştir. Bu, apelinin diyabet ve obezite gelişimindeki rolünü desteklemekte ve apelinin diyabet ve obezitede klinik bir belirteç olarak kullanımını vurgulamaktadır (210).

Apelin, periodontitisin enflamatuvar süreçlerinde rol oynar. Apelinin pro-enflamatuvar ve proteolitik moleküllerin sentezini arttırması, periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösterir. Diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklardaki yüksek apelin seviyeleri periodontitisin gelişimini ve ilerlemesini arttırabilir. Periodontal dokularda üretilen apelin de bu sistemik hastalıkları etkileyebilir. Bu durum apelinin diyabet ve obezite ile olan çift yönlü ilişkisini açıklayabilir (14).

Esas olarak beyaz yağ dokusundan sentezlenen asprosin; açlıkta hepatik glukoz üretimini uyarır ve kan şekerini yükseltir. Dolaşımdaki yüksek asprosin seviyeleri glukoz metabolizmasını bozup insülin direncine katkıda bulunarak obezite ve diyabeti etkiler. Bunun yanı sıra asprosin, iştahı arttırarak obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukları şiddetlendirebilir (10).

Glukoz düzenlemesiyle ilişkili bir hormon olan asprosin, obezite durumunda periodontisteki enflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilir. Bir çalışmada asprosinin yüksek seviyelerinin, periodontitisli obez sıçanlarda inflamasyonu ve alveoler kemik rezorpsiyonunu arttırdığı görülmüştür. Ayrıca asprosinin obezite varlığında periodontal hastalığı şiddetlendirdiği düşünülmektedir (12).

Son yıllarda keşfedilen, birer adipokin olan apelin ve asprosin hormonlarının diyabet, obezite ve periodontitisteki fizyolojik ve patofizyolojik rolleri ile ilgili kanıtlar olmasına rağmen henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle periodontal açıdan sağlıklı, periodontitisli ve diyabetli periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde asprosin ve apelin seviyelerinin tespit edilmesi ve klinik parametreler ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla bu kesitsel çalışmayı planladık.

Daha az maliyetli olması, hızlı sonuç alınması, takip gerektirmemesi, sağlık alanındaki çalışmalarda kolay kullanımı ve veri toplamanın kolay olması gibi avantajlarından dolayı kesitsel çalışma yapmayı tercih ettik (211).

Dental plak birikimi periodontitis için önemli bir risk faktörü olup kötü ağız hijyeninin periodontitis riskini önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (212,213). Çalışmamızda, dental plağı değerlendirmek amacıyla Silness & Loe Pİ'ni; güvenilir ve pratik bir yöntem olması, çok sayıda çalışmada kullanılması, diş eti sağlığını ölçmek için kullanılan indekslerle pozitif korelasyon göstermesi nedeniyle tercih ettik (214–216). Yapılan bir meta-analizde, periodontitisli bireylerin Pİ değerinin, periodontal sağlıklı bireylere göre üç kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (217). Benzer şekilde çalışmamızın Pİ değerlerine bakıldığında; periodontitis grubunda ( $1,76 \pm 0,39$ ), periodontitis+DM grubunda ( $1,81 \pm 0,48$ ) olup periodontal sağlıklı gruba ( $0,62 \pm 0,24$ ) göre oldukça yüksektir. Ayrıca sağlıklı olan grubun Pİ değerinin, periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ).

Literatür incelendiğinde periodontitis ve gingivitis hastalarının, periodontal sağlıklılara göre daha yüksek Gİ skorlarına sahip olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, periodontal sağlık bozulduğunda diş etlerinde inflamasyon artışına bağlı olarak diş eti kanamasının görülmesidir (218,219). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en düşük Gİ skorları sağlıklı grupta ( $0,06 \pm 0,12$ ) görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Çalışmalar incelendiğinde diyabetli kişilerin diyabeti olmayan kontrollere kıyasla Gİ skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (220,221). Bizim çalışmamızda en yüksek Gİ skorları periodontitis+DM grubunda ( $1,66 \pm 0,56$ ) görülmüş olup periodontitis grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

SD, KAK periodontal hastalığın ilerlediğinin kanıtıdır (222). Literatüre bakıldığında periodontal sağlıklı kişilerin SD, KAK değerlerinin, periodontitis hastalarına kıyasla çok daha düşük skorlar sergilediği görülmektedir. Bu durum dişlerin destekleyici yapılarını etkileyen periodontitisin yıkıcı doğasından kaynaklanmaktadır (223,224). Benzer şekilde bizim çalışmamızda sağlıklı gruptaki SD değeri ( $1,46 \pm 1,18$ ), periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına kıyasla oldukça düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( **$p < 0,001$  ve  $p < 0,001$** ). Literatür incelendiğinde diyabetin periodontitisi şiddetlendirdiği ve sadece periodontitisi olan kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek KAK ve SD değerine neden olduğu görülür (220,225). Bizim çalışmamızda da periodontitis+DM grubunun SD ve KAK değeri periodontitis grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak sadece KAK değeri anlamlıdır ( **$p = 0,019$** ).

Çalışmamızda; örnek alınan bölgelerin Pİ, Gİ, SD, KAK değerleri benzer şekilde hem literatür ile hem de tüm ağız klinik periodontal parametreler ile uyumludur (212,213,222,226). Örnek bölgesi Pİ ve SD değeri sağlıklı grupta, periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına kıyasla düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( **$p < 0,001$  ve  $p < 0,001$** ). Örnek bölgesi KAK değeri periodontitis+DM grubunda, periodontitis grubuna kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( **$p = 0,012$** ).

Periodontal hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynayan DOS hacmi doku inflamasyonu ve sulkuler epitelin ülserasyonu ile ilgilidir (137). Literatür incelendiğinde DOS hacminin sağlıklı bölgelere kıyasla periodontitis bölgelerinde daha yüksek olduğu görülmektedir (227–230).

Ali ve ark.'nın yaptığı çalışmada DOS hacmi periodontitisin şiddetiyle doğru orantılı olup, evre 3 periodontitis hastalarında evre 1 periodontitis hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (227). Bu artış, periodontitisin karakteristik özelliği olan enflamatuvar yanıtla ilişkili olup DOS hacminin periodontitisin şiddetini değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak görev yapabileceğini gösterir (137). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da sağlıklı gruptaki DOS hacmi, periodontitis ve periodontitis+DM gruplarına kıyasla düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( **$p < 0,001$  ve  $p < 0,001$** ). Sakallıoğlu ve ark.'nın diyabetik ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada DOS hacmi diyabetik

periodontitis hastalarında daha yüksek bulunmuştur (231). Bizim çalışmamızda periodontitis grubundaki DOS hacmi, periodontitis+DM grubuna kıyasla yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızdaki tüm ağız klinik indeksler, örnek bölgesi klinik indeksleri ve DOS hacminin birbirleriyle olan korelasyonları incelendiğinde; literatüre benzer şekilde pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir (129,232–234).

VKİ, kişinin ağırlığının boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanan ( $\text{kg/m}^2$ ) ve obeziteyle ilgili sağlık risklerini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Literatüre bakıldığında aşırı kilolu ve obez bireylerde periodontitise sahip olma oranının daha yüksek olduğu görülür (106,107,235,236).

Amerika Birleşik Devletleri'nde; genç (18 ila 34 yaş), orta yaşlı (35 ila 59 yaş) ve yaşlı (60 ila 90 yaş) bireylerde obezite periodontal hastalık ilişkisi incelenmiştir. Genç popülasyonda obezite ile periodontal hastalık artışı ilişkili bulunurken, düşük kilolu bireylerde ( $\text{VKİ} < 18,5$ ) periodontal hastalık oranının az olduğu görülmüştür. Ancak orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerde obezite ile periodontal hastalık ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Yazarlar obezitenin, özellikle genç bireyler arasında periodontal hastalık için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (237).

VKİ ile klinik periodontal indeksler arasındaki ilişki incelendiğinde VKİ arttıkça periodontal sağlığın kötüleştiği bilinmektedir. Literatür incelendiğinde aşırı kilolu ve obez bireylerde; normal VKİ'ye sahip olanlara kıyasla daha derin cepler, daha fazla diş eti kanaması görülmektedir (236). Morita ve ark.'nın Japon katılımcılarla gerçekleştirdiği bir çalışmada aşırı kilolu ( $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) bireylerin,  $\text{VKİ} < 22 \text{ kg/m}^2$  olan bireylere göre 5 yıl sonra periodontal hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum VKİ ile periodontal hastalık gelişme riski arasında doz-cevap ilişkisi olduğunu göstermektedir (105). Farklı olarak Kongstad ve ark. VKİ ile periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları kesitsel çalışmada KAK ve VKİ arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (238).

Doğusal ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada DOS hacmini obez ve normal kilolu çocuklarda benzer bulmuşlardır. Ancak gingivitisli obez ve gingivitisli normal

kilolu çocuklarda DOS hacmi anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (239). Bu farklılık DOS'un enflamatuvar eksuda olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İnflamasyonun obezite ve diyabeti birbirine bağlayan ortak yol olduğu bilinmektedir. Obezite; insülin direncine neden olan sitokinlerin salınımını arttırıp pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonuna neden olduğundan tip 2 diyabet için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu bozulmanın sonucunda insülin salgılanmasının bozulduğu, insülin direncinin arttığı ve hipergliseminin şiddetlendiği düşünülür (240). HbA1c, son 2-3 ayın kümülatif glisemik geçmişini yansıttığından dolayı uzun vadeli glisemik kontrolün önemli bir göstergesidir (241).

Abdullah ve ark. 12 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta-analizde obez ve aşırı kilolu kişilerde, tip 2 diyabet gelişme riskinin normal kilolu kişilere kıyasla sırasıyla 7 kat ve 3 kat fazla olduğunu bulmuşlardır (242).

Lin ve ark. ABD nüfusunda VKİ ile HbA1c arasındaki ilişkiyi 4003 katılımcı üzerinde değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre diyabeti olmayan bireylerde VKİ değeri arttıkça HbA1c'deki artışın anlamlı olduğu ancak diyabetli bireylerde VKİ artışının HbA1c ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür (243). Silveira ve ark. VKİ > 35 kg/m<sup>2</sup> olan 150 bireyin tip 2 DM ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre VKİ ile glisemik parametreler arasında korelasyon bulunamamıştır (244). Fumelli ve ark. 562 kişilik tip 2 diyabetli grupta 3 yıl boyunca VKİ'nin glisemik kontrol üzerindeki etkisini 3 ayda bir HbA1c ölçümü yaparak takip etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda VKİ ile metabolik kontrol arasında bir ilişki kurulamamıştır (245). Hastanede yatan 294 hasta üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da glisemik kontrol ile VKİ arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (246).

Apelin, adipogenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin sekresyonunu düzenleyen bir adipokindir. Apelin, obez ve insülin dirençli insanlarda ve farelerde artan yeni bir hormon olarak tanımlanmıştır. Apelin, insülin duyarlılığını artırır, glukoz kullanımını uyarır, kahverengi adipogenezi iyileştirir. Apelinin insülin kullanımını arttırıcı etkileri diyabet komplikasyonlarını azaltır (247) ve apelinin diyabetin patogenezinde rol oynamasını sağlar (170). APJ sinyal sistemi, özellikle

diyabet ve obezite olmak üzere metabolik hastalıkların gelişimine karşı önemli bir biyobelirteç ve yeni bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır (154).

İnsanlarda farklı kesitsel çalışmalarda bildirilen plazma apelin seviyeleri ve diyabet arasındaki ilişki tutarsızdır. Bazı çalışmalarda plazma apelin seviyeleri diyabetli bireylerde daha yüksek bulunurken (248–250), plazma apelin seviyelerinin diyabetli bireylerde daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (251–253). Bizim çalışmamızda DOS apelin seviyeleri diyabetli katılımcılarla diyabeti olmayan katılımcılar arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu yönüyle çalışmamız farklılık göstermektedir. Bu farklılık, çalışmamızda diğer araştırmalardaki gibi serum sıvısı yerine DOS kullanmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Plazma apelin seviyelerindeki bu farkın insanlarda tip 2 diyabetin başlangıcından önce olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için Ma ve ark. tarafından bir kohort çalışması planlanmıştır. İlginç bir şekilde, plazma apelinin erkeklerde diyabeti öngörmek için yeni bir biyobelirteç olduğu bu çalışmanın sonuçlarıyla gösterilmiştir. Bu kohort çalışmasında diyabeti olmayan 447 kişinin (148 erkek, 299 kadın) plazma apelin seviyeleri 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu süre içinde 43 kişide tip 2 diyabet gelişmiştir ve erkeklerde yüksek plazma apelin seviyeleri ile yüksek diyabet riski arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ayrıca plazma apelininin insülin direncinden bağımsız olarak diyabet oluşumunu tahmin edebileceği de gösterilmiştir (254).

Tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen artmış plazma apelin seviyesinin, insülin direnciyle mücadeleye yönelik telafi edici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (255). Gerçekten de apelinin insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz alımını iyileştirdiği; obez ve insülin dirençli farelerde, intravenöz apelin enjeksiyonu sonrası gösterilmiştir (169).

Apelinin insülin duyarlılığını arttırdığını kanıtlayan bir çalışma da Gourdy ve ark. tarafından VKİ'si 25 ila 30 kg/m<sup>2</sup> arasında olan ve sistemik olarak sağlıklı 16 erkek gönüllü üzerinde bazal glikoz infüzyon hızı ölçülerek yapılmıştır. Düşük dozda intravenöz apelin uygulanması, hafif ancak anlamlı olmayan bir artışa neden olurken, yüksek doz apelinin insülin duyarlılığını anlamlı şekilde arttırdığı görülmüştür (255).

Erdem ve ark. yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş 40 tip 2 diyabet hastası ve 40 sağlıklı kontrol üzerinde plazma apelin düzeylerinin insülin duyarlılığıyla olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Plazma apelin düzeyleri diyabet hastalarında kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Ayrıca insülin düzeyleri ve HOMA indeksleri diyabetli hastalarda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (251). Benzer şekilde Çin’de yapılan bir araştırmada da plazma apelin düzeyleri, yeni teşhis konmuş ve tedavi edilmemiş tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur (252).

Onalan ve ark.’nın yaptığı çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan, metabolik sendromlu, tip 2 diyabetli hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük serum apelin düzeyleri görülmüştür. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarla kontrol grubu arasında serum apelin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Onalan ve ark. bu sonucu, apelinin insülin duyarlılığını artırdığı şeklinde yorumlamışlardır (253). Bizim çalışmamızda da diyabetli bireyler ve diğer katılımcılar karşılaştırıldığında DOS apelin seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur. Bu yönüyle Onalan ve ark. çalışmasıyla bezerdir.

Hirani ve ark. 2020 yılında sağlıklı, periodontitisli ve diyabet+periodontitisli hastalarda serum apelin düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre en yüksek serum apelin seviyesi diyabet+periodontitis ( $24.0 \pm 3.78$  ng/dl) grubunda gözlenmiş, en düşük serum apelin değerleri sağlıklı grupta ( $7.6 \pm 1.18$  ng/dl) gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (250). Hirani ve ark. 2023 yılında tükürük apelin düzeylerini aynı gruplarda değerlendirdiği bir çalışma yayınlamıştır. En yüksek tükürük apelin seviyesi diyabet+periodontitis grubunda gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (256). Sarhat ve ark. 2020 yılında sağlıklı kontrollerle diyabet+periodontitisli hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında; tükürük apelin miktarı diyabet+periodontitisli hastalarda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (249).

Yoldaş ve ark. tarafından sağlıklı, gingivitisli, periodontitisli 3 grupta DOS apelin seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis grubu, gingivitis ve sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek apelin seviyeleri sergilemiştir (257).

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız sağlıklı, periodontitisli ve diyabet+periodontitisli bireylerde DOS apelin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. DOS apelin miktarları sağlıklı grupta ( $0,12 \pm 0,04$  ng/ml), periodontitis grubunda ( $0,12 \pm 0,06$  ng/ml) ve diyabet+periodontitisli grupta ( $0,12 \pm 0,04$  ng/ml) benzer olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu anlamda çalışmamız literatürle farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda apelin değeri periodontitis hastalarının (n:60) evrelerine göre değerlendirildiğinde; evre II (n=21) bireylerde ( $0,12 \pm 0,04$  ng/ml), evre III (n=26) bireylerde ( $0,14 \pm 0,06$  ng/ml), evre IV (n=13) bireylerde ( $0,09 \pm 0,02$  ng/ml) tespit edildi. Alt grup analizleri gerçekleştirildiğinde evre IV bireylerin medyan DOS apelin değeri, evre 3 bireylere göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,043$ ). Ancak Bonferroni düzeltmesi yapıldığında bu anlamlılık kaybolmuştur. Ayrıca literatürü incelediğimizde periodontitis hastalarının evrelerine göre gruplandırıldığı ve apelin düzeyleriyle karşılaştırıldığı başka bir çalışma bulamadık. Bu yönüyle çalışmamız tek olduğu için, bulduğumuz anlamlı sonucu literatürle kıyaslayamadık.

Ziskoven ve ark. 2024 yılında yaptıkları çalışmada, periodontal bir patojen olan F. nucleatum'un, PDL hücre göçü üzerindeki inhibitör etkilerinin apelin tarafından azaltıldığını göstermişlerdir. Bu sebeple yazarlar apelinin periodontitisin patogenezinde modülatör bir rol oynadığını belirtmişlerdir (190). Farklı olarak Ziskoven ve ark. tarafından 2023 yılında yapılan başka bir çalışmada apelinin, F. nucleatum tarafından indüklenen pro-enflamatuvar ve proteolitik moleküllerin üretimini daha da arttırdığı görülmüştür (189). Görüldüğü üzere apelinin periodontal dokuları olumlu ya da olumsuz etkilediğiyle ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır ve bu çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Ancak bu sonuçlar apelin ile periodontitis patogenezi arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Hirani ve ark.'nın serum ve tükürükte apelin konsantrasyonunu inceledikleri 2 ayrı çalışmada da apelin ile SD ve KAK arasında yüksek pozitif korelasyon görülmüştür (250,256). Yoldaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada Pearson korelasyon analizinin sonuçlarına göre apelin ve periodontal klinik indeksler arasında yüksek pozitif korelasyon görülmüştür (257). Önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda; DOS apelin değeri ile tüm ağız Pİ, Gİ, SD, KAK değerleri ve örnek

bölgesi periodontal klinik indeksleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre apelin düzeyi ile DOS hacmi arasında negatif korelasyon vardır. Literatürü incelediğimizde DOS'ta apelinin değerlendirildiği tek bir çalışma mevcut olup DOS hacmi ve apelin korelasyonu değerlendirilmemiştir (257). Bu sebeple sonuçlarımızı literatürle kıyaslayamadık. Ancak çalışmalar incelendiğinde DOS hacminin periodontitis bölgelerinde sağlıklı bölgelere kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca periodontal yıkımla orantılı olarak miyeloperoksidaz, interlökin-1 beta, VEGF gibi inflamasyon belirteçlerinin arttığı görülmüştür (247,258). Her ne kadar bizim çalışmamızla bu çalışmaların tasarımları aynı olmasa da apelinin anti-enflamatuvar etkileri olan bir molekül olabileceğini düşünmekteyiz.

Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PDL hücrelerinin ve diş eti fibroblastlarının enflamatuvar medyatör TNF- $\alpha$  ile inkübe edilmesi, apelinin aşağı yönlü regülasyonuna yol açmıştır. Yazarlar apelin-APJ sistemindeki düzensizliklerin pro-enflamatuvar etkilere neden olduğunu, apelin ve reseptörünün başlangıçtaki aşağı yönlü regülasyonunun, inflamasyon ilişkili doku yıkımını sınırlandıran kısa süreli, koruyucu bir konak telafi mekanizması olduğunu iddia etmişlerdir. Bununla birlikte apelin ve reseptörünün koruyucu inhibisyonunun belirli bir süreden sonra artık mevcut olmadığı görülmüştür (259). Bu sonuçlar apelin-APJ sisteminin uzun süreli periodontal inflamasyon sırasında periodontitisin patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Apelin, esas olarak yağ hücrelerinde üretilir ve salgılanır. Obezite ve insülin direnci durumlarında plazma apelin seviyelerinin arttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (153,169).

Literatür incelendiğinde apelin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştıran insan çalışmalarının sonuçları tutarsızdır. Bellissimo ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları çalışmada zayıf, normal kilolu ve obez bireylerin plazma apelin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (260). Reinehr ve ark. 80 obez 40 zayıf çocuk üzerinde boylamsal bir çalışma ile plazma apelin düzeylerini başlangıçta ve 1 yıllık takiple değerlendirmişlerdir. Obez çocuklar ile zayıf çocukların plazma apelin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca VKİ'si artan çocuklar

ile VKİ'si azalan çocukların plazma apelin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamıştır (261).

Farklı olarak VKİ ile plazma apelin seviyeleri arasında pozitif korelasyon bildiren çalışmalarda vardır (175,262,263). Ayrıca VKİ > 25 kg/m<sup>2</sup> olan kardiyovasküler problemi olan hastaların apelin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, VKİ ile apelin düzeyleri arasında negatif korelasyon görülmüştür (264). Görüldüğü üzere çalışmaların sonuçları tutarsızdır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda apelin değerini cinsiyete göre kıyasladığımızda kadın ve erkek katılımcılar arasında anlamlı bir fark bulamadık. Benzer şekilde Hirani ve ark.'nın tükürük apelin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında da cinsiyet ile apelin değeri arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (256). Primer hipertansiyonu bulunan katılımcılarda serum apelin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyetler arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir (265).

Literatür incelendiğinde HbA1c değeri ve apelin konsantrasyonu arasındaki korelasyonun, diyabet komplikasyonları, diyabet türü ve koşullara göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. Örneğin bir çalışmada diyabetik periferik nöropati ve diyabetik nefropatisi olan hastaların plazma apelin düzeyleri, kontrol ve diyabet gruplarına göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Ayrıca diyabet komplikasyonları olan bu hastaların HbA1c değeri ile apelin konsantrasyonu arasında da pozitif korelasyon görülmüştür (266). Diyabetik nefropatisi olan diyabet hastalarının sadece diyabeti olan hastalarla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da serum apelin düzeyleri kontrol ve diyabet gruplarına göre oldukça yüksek çıkmıştır. Ayrıca HbA1c değeri ile apelin konsantrasyonu arasında da pozitif korelasyon görülmüştür (174). Diyabetik komplikasyonları olan bireylerin daha yüksek apelin düzeyleri ve HbA1c değerleri sergilemesi glisemik kontrolün kötüleşmesiyle apelin düzey artışı arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HbA1c değerini <7 kontrollü (n=8), ≥7 kontrolsüz (n=17) diyabet olarak 2017 AAP VE EFP çalıştayının önerilerine göre (37) ayırdık ve gruplar arasında DOS apelin değerine göre anlamlı farklılık elde edemedik. Bu farklılık çalışmamızda yer alan katılımcıların diyabetik komplikasyonlarının olmaması ve glisemik indekslerinin daha iyi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızla benzer şekilde

Li ve ark.'nın sağlıklı, bozulmuş glukoz toleransı olan ve tip 2 diyabetli bireylerde yaptıkları çalışmada HbA1c değeri ile apelin konsantrasyonu arasında korelasyon bulunmamıştır (248). Farklı olarak Mısır'da yapılmış kesitsel çalışmada diyabetli bireylerin serum apelin seviyeleri ile HbA1c değeri arasında negatif korelasyon görülmüştür (178).

Asprosin 2015 yılında keşfedilmiş, açlıkta sentezlenip hepatik glukoz üretimini arttıran yeni bir adipokindir. Yapılan çalışmalarda obez insanlarda ve farelerde kandaki asprosin seviyesinin yüksek konsantrasyonlara sahip olduğu görülmüştür (195,267–270). Ayrıca obez farelerin kanındaki asprosinin monoklonal bir antikora nötralizasyonu sağlandığında; farelerin iştahlarının ve vücut ağırlıklarının azaldığı ayrıca glisemik indekslerinin de iyileştiği bulunmuştur (195). Bu nedenle asprosinin gelecekte obezite ve diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Dikkat çekici bir şekilde, yüksek asprosin seviyeleri ile diyabet arasındaki nedensellik belirlenememiştir. Çünkü artan asprosin hormonunun diyabet için koruyucu bir geri bildirim mekanizmasını olduğu yoksa metabolik bozuklukların sonucu mu olduğunu anlamak için daha fazla araştırma gerekmektedir (10).

Literatürü incelediğimizde periodontoloji alanında asprosin ile ilgili yapılan çalışmaların sınırlı olduğunu gördük. Ayrıca şu ana kadar DOS asprosin seviyelerinin araştırıldığı bir yayına rastlamadık. Bizde diyabet, VKİ ve periodontitis durumlarının DOS asprosin seviyesiyle olan ilişkisini anlamak amacıyla bu çalışmayı planladık. Ancak bulduğumuz DOS asprosin ELISA optik okuyucu sonuçlarımız, standart kalibrasyon eğrisinin altında kaldığından dolayı sayısal bir değer elde edemedik. (Şekil 16) Bunun nedeninin asprosinin DOS'da çok az miktarlarda bulunmasının yanı sıra kullandığımız ELISA kitinin (Elabscience® Biotechnology Co.) duyarlılığının düşük miktardaki asprosin moleküllerini saptamada yetersiz kalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

ELISA kitleri yapı ve duyarlılıklarına göre birbirlerinden farklıdır. Sandwich ELISA yönteminde; çapraz reaktiviteyi azaltan ve tespit limitlerini artıran ikili antikor yaklaşımı kullanıldığından dolayı geleneksel ELISA yönteminin kullanıldığı testlere göre, daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Sandwich ELISA yöntemi özellikle karmaşık örneklerdeki düşük antijen konsantrasyonlarını tespit etmede

oldukça etkilidir (271,272). Biz de çalışmamızda DOS asprosinini tespit etmek için daha yüksek duyarlılığa sahip olan Sandwich ELISA yöntemiyle hazırlanan kit (Elabscience® Biotechnology Co.) kullandık. Ancak buna rağmen sayısal veri elde edemedik. Bu sebeple DOS asprosin hormonunun değerlendirilmesinde; duyarlılığı ve saptama aralığı en yüksek olan ticari ELISA kitinin kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda periodontal sağlıklı, periodontitisli ve diyabetli periodontitisli bireylerin DOS örneklerinde asprosin ve apelin seviyeleri tespit edilip, klinik parametreler ve VKİ ile olan ilişkileri değerlendirildi. Sonuçlarımıza göre;

1. Tüm ağız Pİ, Gİ, SD klinik parametreleri değerlendirildiğinde en düşük değerler periodontal sağlıklı grupta olup anlamlıdır. Tüm ağız KAK değeri periodontitis+DM grubunda, periodontitis grubuna göre yüksek olup anlamlıdır.
2. Örnek bölgesi Pİ, SD klinik parametreleri değerlendirildiğinde en düşük değerler periodontal sağlıklı grupta olup anlamlıdır. Örnek bölgesi KAK değeri periodontitis+DM grubunda, periodontitis grubuna göre yüksek olup anlamlıdır.
3. DOS hacmine göre gruplar değerlendirildiğinde en düşük değerler periodontal sağlıklı grupta olup anlamlıdır.
4. Çalışmamızdaki tüm ağız klinik indeksler, örnek bölgesi klinik indeksleri, DOS hacmi ve VKİ'nin birbirleriyle olan korelasyonları incelendiğinde; ikili bütün karşılaştırmalarda anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur.
5. DOS apelin değeri periodontal sağlıklı, periodontitis, periodontitis+DM gruplarında benzer olup anlamlı değildir.
6. Kadın ve erkek katılımcılar arasında DOS apelin değeri kıyaslandığında farklılık yoktur.
7. DOS apelin değerinin HbA1c değerine ( $<7$  kontrollü  $n=8$ ,  $\geq 7$  kontrolsüz  $n=17$ ) göre kıyaslandığında farklılık yoktur.
8. Çalışmamızda apelin değeri periodontitis hastalarının ( $n:60$ ) evrelerine göre değerlendirildiğinde; farklılık yoktur.
9. DOS hacmi ile apelin değerinin korelasyonu incelendiğinde anlamlı negatif korelasyon görülmektedir.
10. Çalışmamızda asprosin adipokinin DOS'ta sınırlı miktarda bulunduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz DOS asprosin değerleri Elabscience® kitinin

standart kalibrasyon eğrisinin altında kaldığı için (Şekil 16); ELISA okuyucu sonuçlarımız sayısal bir değere çevrilemedi. Bu sebeple asprosin hormonuyla ilgili istatistiksel bir analiz yapılamadı.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde;

- Apelinin, periodontitis, diyabet ve obezitenin karmaşık patogenezindeki rolünün aydınlatılması için; insülin direnci gibi tıbbi parametrelerinde değerlendirildiği, histolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmeleri de içeren daha büyük gruplar üzerinde çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.
- Asprosin değeri DOS'ta çok düşük değerlerde bulunduğundan, bizden sonra asprosin hormonunun DOS değerlerini ölçmek isteyen araştırmacıların, duyarlılığı ve saptama aralığı en yüksek olan ticari ELISA kitini kullanmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Könönen E, Gursoy M, Gursoy U. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019 Jul 31;8(8):1135.
2. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013 Jun 11;62(1):203–17.
3. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 7;11.
4. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000*. 2020 Jun 8;83(1):40–5.
5. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012 Jan 6;55(1):21–31.
6. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12.
7. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006 Dec 13;444(7121):840–6.
8. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;0–0.
9. Marruganti C, Suvan JE, D’Aiuto F. Periodontitis and metabolic diseases (diabetes and obesity): Tackling multimorbidity. *Periodontol 2000*. 2023 Oct 16;
10. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 19;11.
11. Gül SNS, Birdal O, Laloğlu E. Serum asprosin levels are increased in patients with periodontitis and <scp>ST</scp>-segment elevation myocardial

- infarction and correlated with periodontal parameters: A case–control study. *J Periodontal Res.* 2024 Apr 20;59(2):259–66.
12. Zhang Y, Zhang Y, Tan Y, Luo X, Jia R. Increased RBP4 and Asprosin Are Novel Contributors in Inflammation Process of Periodontitis in Obese Rats. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 25;24(23):16739.
  13. Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, Valet P, Masri B. Apelin receptors: From signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol.* 2015 Sep;763:149–59.
  14. Cores Ziskoven P, Nogueira AVB, Yoldaş O, Buduneli N, Wild PS, Koeck T, et al. Apelin - A New Kid on the Block in Periodontology. *Oral Health Prev Dent.* 2024 Aug 27;22:417–24.
  15. Andras NL, Mohamed FF, Chu EY, Foster BL. Between a rock and a hard place: Regulation of mineralization in the periodontium. *genesis.* 2022 Sep 23;60(8–9).
  16. Torabi S, Soni A. *Histology, Periodontium.* 2024.
  17. Fiorellini JP, Stathopoulou PG. Anatomy of the periodontium. Carranza's *Clinical Periodontology* 12th ed St Louis, MO: Elsevier Saunders. 2015;9–10.
  18. Berkovitz BKB. Periodontal ligament: structural and clinical correlates. *Dent Update.* 2004;31(1):46–54.
  19. SODEK J, MCKEE MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol 2000.* 2000 Oct 23;24(1):99–126.
  20. Foster BL. On the discovery of cementum. *J Periodontal Res.* 2017 Aug 6;52(4):666–85.
  21. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun 20;45(S20).

22. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun 20;45(S20).
23. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018 Jun 21;89(S1).
24. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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*. 2018 Jun 21;89(S1).
25. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontol 2000*. 1996 Oct 23;12(1):44–8.
26. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun 21;89(S1).
27. Mizutani S, Ekuni D, Tomofuji T, Azuma T, Kataoka K, Yamane M, et al. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *J Periodontal Res*. 2015 Feb 4;50(1):74–9.
28. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000*. 2007 Feb 4;43(1):267–77.
29. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4S).
30. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple ILC. Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar 16;38(s11):142–58.
31. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 2000 Apr 24;27(4):217–23.

32. Koreeda N, Iwano Y, Kishida M, Otsuka A, Kawamoto A, Sugano N, et al. Periodic exacerbation of gingival inflammation during the menstrual cycle. *J Oral Sci.* 2005;47(3):159–64.
33. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Martín C, Tobías A, Herrera D. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2013 May 5;40(5):457–73.
34. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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 Clin Periodontol.* 2018 Jun 20;45(S20).
35. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol.* 1999 Dec;4(1):1–6.
36. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun 21;89(S1).
37. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun 20;45(S20).
38. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Dental Clinics [Internet].* 2005 Jul 1;49(3):491–516. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2005.03.001>
39. Socransky SS. Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1979 Dec 14;6(7):16–21.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb 21;25(2):134–44.

41. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. J Periodontol. 1965 May;36(3):177–87.
42. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. Periodontol 2000. 2013 Jun 11;62(1):59–94.
43. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. J Oral Microbiol. 2023 Dec 31;15(1).
44. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. Periodontol 2000. 2017 Oct 31;75(1):317–29.
45. Consensus Report Periodontal Diseases: Pathogenesis and Microbial Factors. Ann Periodontol. 1996 Nov;1(1):926–32.
46. SILVA N, ABUSLEME L, BRAVO D, DUTZAN N, GARCIA-SESNICH J, VERNAL R, et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. Journal of Applied Oral Science. 2015 Jun;23(3):329–55.
47. How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. Front Microbiol. 2016 Feb 9;7.
48. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis* : Major Periodontopathic Pathogen Overview. J Immunol Res. 2014;2014:1–8.
49. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976 Mar;34(3):235–49.
50. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2014 Feb;64(1):57–80.
51. Joerg Meyle, Henrik Dommisch, Sabine Groeger, Rodrigo A Giacaman, Massimo Costalonga, Mark Herzberg. The innate host response in caries and periodontitis. J Clin Periodontol. 2017;44(12):1215–25.

52. Teng YTA. The Role of Acquired Immunity and Periodontal Disease Progression. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* [Internet]. 2003 Jul 1;14(4):237–52. Available from: <https://doi.org/10.1177/154411130301400402>
53. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012 Mar 24;39(3):239–48.
54. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M, Kasai K. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2006 Aug 18;9(3):137–42.
55. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*. 1997 Apr;89(2):309–19.
56. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998 May 1;12(9):1260–8.
57. Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, et al. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res*. 2019 Apr 28;2019:1–6.
58. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, et al. Receptor activator NF  $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res*. 2003 Aug 26;38(4):380–7.
59. Clinical and Instrumental Evaluation of the Effectiveness of Surgical Treatment of Chronic Generalized Periodontitis Using RANK-RANKL-OPG Biomarkers. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020 Oct 7;
60. Garlet GP, Martins W, Fonseca BAL, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2004 Aug 15;31(8):671–9.

61. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Ávila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. 2006 Feb 3;21(1):12–20.
62. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010 Oct 8;1(5):212–28.
63. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 30;3(1):17016.
64. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jan 1;34(Supplement\_1):S62–9.
65. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275.
66. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1(1):15019.
67. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement\_1):S20–42.
68. Mengstie MA, Chekol Abebe E, Behaile Teklemariam A, Tilahun Mulu A, Agidew MM, Teshome Azezew M, et al. Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 15;9.
69. Lee J, Yun JS, Ko SH. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2022 Jul 27;14(15):3086.

70. Chopra A, Jayasinghe TN, Eberhard J. Are Inflamed Periodontal Tissues Endogenous Source of Advanced Glycation End-Products (AGEs) in Individuals with and without Diabetes Mellitus? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2022 Apr 27;12(5):642.
71. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;19.
72. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications*. 2016 May;30(4):738–45.
73. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 17;2(1):16012.
74. Syed FZ. Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2022 Mar;175(3):ITC33–48.
75. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 14;6(1):40.
76. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May 1;36(5):1384–95.
77. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, Chronic Kidney Disease, and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1564–71.
78. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Dec 7;10(12):711–22.
79. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;0–0.

80. Takeda M, Ojima M, Yoshioka H, Inaba H, Kogo M, Shizukuishi S, et al. Relationship of Serum Advanced Glycation End Products With Deterioration of Periodontitis in Type 2 Diabetes Patients. *J Periodontol*. 2006 Jan;77(1):15–20.
81. Akazawa H. Periodontitis and Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):680–2.
82. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020 Feb 18;82(1):214–24.
83. Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm*. 2015 Jan 4;2015(1).
84. Zhao M, Xie Y, Gao W, Li C, Ye Q, Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis—novel insight into the molecular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 16;14.
85. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci*. 2015 Jun 10;7(2):63–72.
86. Silva JAF, Lopes Ferrucci D, Peroni LA, de Paula Ishi E, Rossa-Junior C, Carvalho HF, et al. Periodontal Disease-Associated Compensatory Expression of Osteoprotegerin Is Lost in Type 1 Diabetes Mellitus and Correlates with Alveolar Bone Destruction by Regulating Osteoclastogenesis. *Cells Tissues Organs*. 2012;196(2):137–50.
87. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr 30;40(s14).
88. Borgnakke WS, Ylöstalo P V., Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr 30;40(s14).
89. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes:

- Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb 26;45(2):138–49.
90. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr 30;40(s14).
  91. Kashket S, Maiden MFJ, Haffajee AD, Kashket ER. Accumulation of methylglyoxal in the gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2003 Apr 14;30(4):364–7.
  92. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
  93. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6–10.
  94. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes*. 2009 Mar 3;33(3):289–95.
  95. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
  96. Bell D. Body Mass Index. In: *Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; p. 189–189.
  97. Jepsen S, Suvan J, Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*. 2020 Jun 8;83(1):125–53.
  98. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2007 May 1;86(5):400–9.
  99. Adamczak M, Wiecek A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Semin Nephrol*. 2013 Jan;33(1):2–13.

100. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* 2012 Aug 15;51(5):513–28.
101. Kandaswamy E, Lee C, Gururaj SB, Shivanaikar S, Joshi VM. Association of adipokine levels with obesity in periodontal health and disease: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Periodontal Res.* 2024 Aug 9;59(4):623–35.
102. Chaffee BW, Weston SJ. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2010 Dec;81(12):1708–24.
103. Nokhbehsaim M, Eick S, Nogueira AVB, Hoffmann P, Herms S, Fröhlich H, et al. Stimulation of MMP-1 and CCL2 by NAMPT in PDL Cells. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–12.
104. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res.* 2010 Dec 25;89(12):1349–63.
105. Morita I, Okamoto Y, Yoshii S, Nakagaki H, Mizuno K, Sheiham A, et al. Five-Year Incidence of Periodontal Disease Is Related to Body Mass Index. *J Dent Res.* 2011 Feb 26;90(2):199–202.
106. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009 Feb 22;36(2):89–99.
107. Pataro AL, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Abreu MHNG, Costa JE. Association between severity of body mass index and periodontal condition in women. *Clin Oral Investig.* 2012 Jun 10;16(3):727–34.
108. Ekuni D, Yamamoto T, Koyama R, Tsuneishi M, Naito K, Tobe K. Relationship between body mass index and periodontitis in young Japanese adults. *J Periodontal Res.* 2008 Aug 28;43(4):417–21.
109. Vaziri F, Bahrololoomi Z, Savabieh Z, Sezavar K. The relationship between children's body mass index and periodontal status. *J Indian Soc Periodontol.* 2022;26(1):64.

110. Abu-Shawish G, Betsy J, Anil S. Is Obesity a Risk Factor for Periodontal Disease in Adults? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 4;19(19):12684.
111. Zhu P, Li A, Cai Q, Chen Y, Liu Y, Jager-Wittenaar H, et al. Sex differences in the association between dual-energy x-ray absorptiometry-measured body composition and periodontitis. *J Periodontol*. 2024 Mar 28;95(3):219–32.
112. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 Apr 30;2(5–6):231–7.
113. Lazar MA. How Obesity Causes Diabetes: Not a Tall Tale. *Science* (1979). 2005 Jan 21;307(5708):373–5.
114. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008 Dec 2;29(24):2959–71.
115. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):629–63.
116. Weight Gain Associated With Intensive Therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1988 Jul 1;11(7):567–73.
117. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Dec 1;40(12):1756–62.
118. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol*. 2015 Apr 10;6.
119. Algoblan A, Alalfi M, Khan M. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Dec;587.

120. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21;14.
121. Cohrs CM, Panzer JK, Drotar DM, Enos SJ, Kipke N, Chen C, et al. Dysfunction of Persisting  $\beta$  Cells Is a Key Feature of Early Type 2 Diabetes Pathogenesis. *Cell Rep*. 2020 Apr;31(1):107469.
122. Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation in Obesity. *Advances in Nutrition*. 2014 May;5(3):278–88.
123. American Diabetes Association. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement\_1):S65–72.
124. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *New England Journal of Medicine*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
125. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003 Feb 31;31(1):135–66.
126. Subbarao K, Nattuthurai G, Sundararajan S, Sujith I, Joseph J, Syedshah Y. Gingival crevicular fluid: An overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(6):135.
127. Olgun E, Barış K, Karşıyaka Hendek M. Gingival crevicular fluid and peri-implant sulcus fluid. *Journal of Dental Sciences and Education*. 2023 Sep 30;1(3):98–100.
128. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA. Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Arch Oral Biol*. 1992 Jul;37(7):559–64.
129. Lamster IB, Harper DS, Fiorello LA, Oshrain RL, Celenti RS, Gordon JM. Lysosomal and Cytoplasmic Enzyme Activity, Crevicular Fluid Volume, and Clinical Parameters Characterizing Gingival Sites with Shallow to Intermediate Probing Depths. *J Periodontol*. 1987 Sep;58(9):614–21.

130. Zhang J, Kashket S, Lingström P. Evidence for the early onset of gingival inflammation following short-term plaque accumulation. *J Clin Periodontol*. 2002 Dec 19;29(12):1082–5.
131. A. Nassrawin N. Changes In Gingival Crevicular Fluid Volume And Flow Rate During Orthodontic Treatment. *Journal of Dentistry And Oral Implants*. 2016 Jul;1(2):20–9.
132. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 2004 Apr 9;31(4):267–72.
133. Smith QT, Au GS, Freese PL, Osborn JB, Stoltenberg JL. Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*. 1992 Sep 30;27(5):466–75.
134. Özkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, et al. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci*. 2000;42(4):231–8.
135. LAMSTER IB, AHLO JK. Analysis of Gingival Crevicular Fluid as Applied to the Diagnosis of Oral and Systemic Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Mar 2;1098(1):216–29.
136. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2004 Feb 13;34(1):109–19.
137. Akdeniz C, Doğru AG. The use of gingival crevicular fluid as a potential biomarker for periodontal disease. *Dicle Dental Journal [Internet]*. 2024;25(1):19–24. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/dicledentj/issue/83876/1434777>
138. Curtis MA, Griffiths GS, Price SJ, Coulthurst SK, Johnson NW. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 1988 Nov 14;15(10):628–32.
139. Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000*. 2016 Feb 10;70(1):65–79.

140. Hatipoğlu H. Potential Factors Which Affect Gingival Crevicular Fluid Sampling Procedures. *Journal of Ege University School of Dentistry* [Internet]. 2010;31(2):69–81. Available from: <https://dx.doi.org/10.5505/eudfd.2010.91885>
141. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016;2016:1–23.
142. Pranali G. A COMPREHENSIVE UPDATED REVIEW ON GINGIVAL CREVICULAR FLUID: CHARACTERISTICS, COLLECTION AND ESTIMATION. *Journal of Medical Pharmaceutical And Allied Sciences*. 2020 Apr 15;9(1):2405–11.
143. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*. 2003 Feb 31;31(1):32–42.
144. SALONEN JI, PAUNIO KU. An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents. *Eur J Oral Sci*. 1991 Oct;99(5):406–12.
145. Guentsch A, Kramesberger M, Sroka A, Pfister W, Potempa J, Eick S. Comparison of Gingival Crevicular Fluid Sampling Methods in Patients With Severe Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011 Jul;82(7):1051–60.
146. Kirichenko T V., Markina Y V., Bogatyreva AI, Tolstik T V., Varaeva YR, Starodubova A V. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 29;23(23):14982.
147. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Oct;251(2):471–6.
148. Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Aug;483:241–8.

149. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, et al. The Role of Apelin–APJ System in Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 9;13.
150. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor. *Dev Cell*. 2013 Dec;27(6):672–80.
151. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: An Embryonic Signal That Promotes Cell Movement via Apelin Receptors. *Science (1979)*. 2014 Feb 14;343(6172).
152. Chen S, Chen F, Sun K, Zhou S, Wang J, Wang Q, et al. Essential Role of the ELABELA-APJ Signaling Pathway in Cardiovascular System Development and Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Apr;75(4):284–91.
153. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology*. 2005 Apr 1;146(4):1764–71.
154. Luo J, Liu W, Feng F, Chen L. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for locomotor system diseases. *Eur J Pharmacol*. 2021 Sep;906:174286.
155. Koba M, Koba R, Nawrat A, Stachurska-Klimczak A, Godula-Stuglik U. Apelin-12 and its receptor as diagnostic biomarkers of childhood and adult diseases. *Pediatr Pol*. 2018;93(1):66–73.
156. Kurowska P, Barbe A, Różycka M, Chmieleńska J, Dupont J, Rak A. Apelin in Reproductive Physiology and Pathology of Different Species: A Critical Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Jun 6;2018:1–12.
157. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2001 Apr;1538(2–3):162–71.

158. Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, Llorens-Cortes C. Apelin in the Control of Body Fluid Homeostasis and Cardiovascular Functions. *Curr Pharm Des.* 2012 Feb 1;18(6):789–98.
159. Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2018 Oct;190:139–47.
160. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol.* 2018 May 23;9.
161. Chapman FA, Maguire JJ, Newby DE, Davenport AP, Dhaun N. Targeting the apelin system for the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2023 Dec 30;119(17):2683–96.
162. Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, Qian H, Tang SL, Zhang DW, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2014 Jan;428:1–8.
163. Gupta MD, Girish M, Shah D, Rain M, Mehta V, Tyagi S, et al. Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2016 Nov;223:374–8.
164. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma Apelin and ADMA Levels in Patients with Essential Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2010 May 26;32(3):179–83.
165. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens.* 2011 May;29(5):971–9.
166. Koval S, Iushko K, Starchenko T, Miloslavsky D, Shut I. PP.23.12. J Hypertens. 2015 Jun;33(Supplement 1):e340–1.
167. Iushko K, Koval S, Starchenko T. [PP.22.08] CHANGES APELIN BLOOD LEVELS DEPENDING ON TREATMENT WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER OR ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR IN HYPERTENSION PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *J Hypertens.* 2017 Sep;35(Supplement 2):e279.

168. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, Rozsas A, Garay T, Torok S, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget*. 2014 Jun 30;5(12):4426–37.
169. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metab*. 2008 Nov;8(5):437–45.
170. Hu H, He L, Li L, Chen L. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119(1–2):20–7.
171. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, et al. Apelin Decreases Lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011 Jan 1;152(1):59–68.
172. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khanjari S, Haghani K, Darabi S. Elevated blood apelin levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Feb;148:43–53.
173. Shaik J, Mahendran KB, Sheela D, Murthy VK, Santhi T. Correlation of apelin with microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2023 Mar 1;36(1):45–7.
174. Helmy MY, Hamdy N, Ghaffar NA El. Connection between the Plasma Level of Apelin and Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. A Case Control Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021 Sep;25(5):418–26.
175. Hosny SS, Nasr MS, Ibrahim RH, YousryHelal Z. Relation between plasma Apelin level and peripheral neuropathy in Type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Jan;13(1):626–9.
176. Meral C, Tascilar E, Karademir F, Tanju IA, Cekmez F, Ipcioglu OM, et al. Elevated Plasma Levels of Apelin in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010 Jan;23(5).
177. Alexiadou K, Kokkinos A, Liatis S, Perrea D, Katsilambros N, Tentolouris N. Differences in plasma apelin and visfatin levels between patients with type 1

- diabetes mellitus and healthy subjects and response after acute hyperglycemia and insulin administration. *Hormones*. 2012 Oct 15;11(4):444–50.
178. Amer HMA, Mahdy MMM, Marwan DAM, Taha DAEA. Study of Circulating Apelin in Type 1 Diabetic Patients and its Association with Glycemic Control in a Group of Egyptian Population. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021 Oct 1;114(Supplement\_1).
  179. Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013 Mar 15;304(6):F788–800.
  180. Chen H, Li J, Jiao L, Petersen RB, Li J, Peng A, et al. Apelin inhibits the development of diabetic nephropathy by regulating histone acetylation in Akita mouse. *J Physiol*. 2014 Feb 13;592(3):505–21.
  181. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Battah AA, Roshdy AR. Apelin: A potential link between inflammation and cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010 Oct 20;70(6):421–7.
  182. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. Apelin, a Novel Adipocytokine, in Relation to Endothelial Function and Inflammation in Kidney Allograft Recipients. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3466–9.
  183. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz M, Sonmez A, et al. Plasma Apelin is Lower in Patients with Elevated LDL-Cholesterol. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007 Jul 23;115(07):428–32.
  184. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009 May;204(1):222–8.
  185. Wang S, Gao G, He Y, Li Q, Li Z, Tong G. Amidation-Modified Apelin-13 Regulates PPAR $\gamma$  and Perilipin to Inhibit Adipogenic Differentiation and Promote Lipolysis. *Bioinorg Chem Appl*. 2021 May 7;2021:1–9.

186. Suriyaprom K, Pheungruang B, Tungtrongchitr R, Sroijit O uma Y. Relationships of apelin concentration and APLN T-1860C polymorphism with obesity in Thai children. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 30;20(1):455.
187. Krist J, Wieder K, Klöting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, et al. Effects of Weight Loss and Exercise on Apelin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in Human Obesity. *Obes Facts.* 2013;6(1):57–69.
188. Son JS, Chae SA, Du M, Song W. Apelin Secretion In Overweight/obese Adults Following A Single Bout Of Exhaustive Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 May;50(5S):611.
189. Cores Ziskoven P, Nogueira AVB, Gutierrez LS, Weusmann J, Eick S, Buduneli N, et al. Apelin Enhances the Effects of *Fusobacterium nucleatum* on Periodontal Ligament Cells In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 1;24(5):4733.
190. Cores Ziskoven P, Nogueira AVB, Eick S, Deschner J. Apelin Counteracts the Effects of *Fusobacterium nucleatum* on the Migration of Periodontal Ligament Cells In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2024 Oct 5;25(19):10729.
191. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016 Apr;165(3):566–79.
192. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 5;13.
193. Ovali MA, Bozgeyik I. Asprosin, a C-Terminal Cleavage Product of Fibrillin 1 Encoded by the FBN1 Gene, in Health and Disease. *Mol Syndromol.* 2022 May;13(3):175–83.
194. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab.* 2019 Aug;30(2):319-328.e8.

195. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med*. 2017 Dec 6;23(12):1444–53.
196. Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, et al. 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*. 2021 Aug;60:120–32.
197. Mazur-Bialy AI. 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*. 2021 Feb 14;13(2):620.
198. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1–7.
199. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides (NY)*. 2019 Oct;120:170132.
200. Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *Journal of Endocrinology*. 2021 May;249(2):83–93.
201. Shah P, Maddie N, Carrillo-Sepulveda MA. Increased asprosin in epididymal adipose tissue as a potential contributor to impaired vascular function in obese mice. *Physiology*. 2023 May;38(S1).
202. Janem WF, Scannapieco FA, Sabharwal A, Tsompana M, Berman HA, Haase EM, et al. Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2017 Mar 2;12(3):e0172647.

203. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb 26;45(2):150–66.
204. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J*. 2019 Oct 11;227(7):577–84.
205. Borgnakke WS, Ylostalo P V., Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4S).
206. Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the <scp>EFP</scp> - <scp>AAP</scp> review. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb 26;45(2):167–87.
207. Ziukaite L, Slot DE, Van der Weijden FA. Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun 10;45(6):650–62.
208. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 May;137:111315.
209. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine*. 2011 Aug 2;40(1):1–9.
210. Mund C, Kellellu CK, Rattan R, Mahapatra S, Lamare AA, Jena S. Study of Serum Apelin and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With or Without Obesity. *Cureus*. 2023 Aug 13;
211. Pandis N. Cross-sectional studies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014 Jul;146(1):127–9.
212. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Arj-Ong Vallibhakara S, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Dent J*. 2017 Dec;67(6):332–43.

213. Sälzer S, Graetz C, Dörfer CE, Slot DE, Van der Weijden FA. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020 Oct 25;84(1):35–44.
214. Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr 31;42(S16).
215. Mander CI, Mainwaring PJ. Assessment of the validity of two plaque indices. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980 Jun 29;8(3):139–41.
216. Shin Y, Lee H, Song J, Lee J. Effectiveness of Sonic and Manual Toothbrush in Preschool Children. *THE JOURNAL OF THE KOREAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY*. 2016 Nov 30;43(4):374–81.
217. Azevedo CL, Silva LRV da, Alencar CO, Braga MM, Biazevic MGH, Michel Crosato E. Is there a safe dental plaque index to prevent periodontal diseases related to plaque? A systematic review and meta-analysis. *Research, Society and Development*. 2022 Jun 2;11(7):e27511730100.
218. Balçoş C, Dănilă I, Săveanu CI. [Comparative study on the periodontal health status through plaque and gingival index]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010;114(4):1184–7.
219. Serrano J, Escribano MC, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2015;42 Suppl 16:S106-38. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:206031883>
220. Zainal Abidin Z, Zainuren Z, Noor E, Mohd Nor N, Mohd Saffian S, Abdul Halim R. Periodontal health status of children and adolescents with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2021 Mar 5;66(S1).

221. Roy M, Gastaldi G, Courvoisier DS, Mombelli A, Giannopoulou C. Periodontal health in a cohort of subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Dent Res*. 2019 Jun 9;5(3):243–9.
222. Teles R, Moss K, Preisser JS, Genco R, Giannobile W V., Corby P, et al. Patterns of periodontal disease progression based on linear mixed models of clinical attachment loss. *J Clin Periodontol*. 2018 Jan 21;45(1):15–25.
223. Loos BG, Needleman I. Endpoints of active periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul 27;47(S22):61–71.
224. Michalowicz BS, Hodges JS, Pihlstrom BL. Is change in probing depth a reliable predictor of change in clinical attachment loss? *The Journal of the American Dental Association*. 2013 Feb;144(2):171–8.
225. ALASQAH M, MOKEEM S, ALRAH LAH A, AL-HAMOUDI N, ABDULJABBAR T, AKRAM Z, et al. Periodontal parameters in prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and non-diabetic patients. *Braz Oral Res*. 2018;32.
226. Bateni E, Rabiei A, Ghanbarzadegan A. Comparison of periodontal parameters and metabolic glucose levels in patients with diabetes and healthy subjects. *Journal of Occupational Health and Epidemiology*. 2016 Apr 1;5(2):89–97.
227. Ali MF, Taha GI. Gingival Crevicular Fluid Volume and Protein Concentration: A Biomarker Tool for Predicting Periodontal Diseases Progression and Severity. *Natural and Life Sciences Communications*. 2024 Aug 23;23(4).
228. Santamaria P, Sari A, Nibali L. Molecular profiling of gingival crevicular fluid fails to distinguish between infrabony and suprabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*. 2023 Oct 12;50(10):1315–25.
229. Attar N, Banodkar AB, Gaikwad RP, Sethna GD, Patil CL, Simon S. Evaluation of gingival crevicular fluid volume in relation to clinical periodontal status with perioptron 8000. *International Journal of Applied Dental*

Sciences [Internet]. 2018;4:68–71. Available from:  
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:80853909>

230. Chapple ILC, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007 Feb 20;34(2):103–10.
231. Sakallıoğlu EE, Lütfoğlu M, Sakallıoğlu U, Dıraman E, Keskiner İ. Fluid dynamics of gingiva in diabetic and systemically healthy periodontitis patients. *Arch Oral Biol*. 2008 Jul;53(7):646–51.
232. Chapple ILC, Garner I, Saxby MS, Moscrop H, Matthews JB. Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase levels. *J Clin Periodontol*. 1999 Mar 24;26(3):190–8.
233. Chaparro Padilla A, Weber Aracena L, Realini Fuentes O, Albers Busquetts D, Hernández Ríos M, Ramírez Lobos V, et al. Molecular signatures of extracellular vesicles in oral fluids of periodontitis patients. *Oral Dis*. 2020 Sep 22;26(6):1318–25.
234. Keles Yucel ZP, Afacan B, Emingil G, Tervahartiala T, Kose T, Sorsa T. Local and systemic levels of aMMP-8 in gingivitis and stage 3 grade C periodontitis. *J Periodontal Res*. 2020 Dec 13;55(6):887–94.
235. Almoznino G, Gal N, Levin L, Mijiritsky E, Weinberg G, Lev R, et al. Diet Practices, Body Mass Index, and Oral Health-Related Quality of Life in Adults with Periodontitis- A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 30;17(7):2340.
236. Aryal S, Pradhan A, Shrestha S, Shrestha SM. Relationship Between Body Mass Index and Chronic Periodontitis. *Journal of Nepalese Society of Periodontology and Oral Implantology*. 2021 Jul 1;5(1):7–10.
237. Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and Periodontal Disease in Young, Middle-Aged, and Older Adults. *J Periodontol*. 2003 May;74(5):610–5.

238. Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Grønbaek M, Stoltze K, Holmstrup P. The Relationship Between Body Mass Index and Periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Periodontol*. 2009 Aug;80(8):1246–53.
239. Doğusal G, Afacan B, Bozkurt E, Sönmez I. Gingival crevicular fluid and salivary resistin and tumor necrosis factor-alpha levels in obese children with gingivitis. *J Periodontol*. 2018 Aug 17;89(8):973–82.
240. Coope A, Torsoni AS, Velloso LA. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):R175–87.
241. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016 Jan 3;11:BMI.S38440.
242. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Sep;89(3):309–19.
243. Lin W. The Association between Body Mass Index and Glycohemoglobin (HbA1c) in the US Population's Diabetes Status. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 Apr 23;21(5):517.
244. Silveira EA, de Souza Rosa LP, de Carvalho Santos AS e A, de Souza Cardoso CK, Noll M. Type 2 Diabetes Mellitus in Class II and III Obesity: Prevalence, Associated Factors, and Correlation between Glycemic Parameters and Body Mass Index. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 2;17(11):3930.
245. Fumelli P, Boemi M, Romagnoli F, Anna Rabini R, Brandoni G, Carle F, et al. Influence of body mass on glycemic control in a type 2 diabetic population: a 3-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000 Feb;30(1):1–5.
246. Răuță A, Tiucă R, Trâmbițaș-Miron A, Tilinca M. The impact of body mass index on lipid profile, blood pressure, and glycemic control in patients with

- type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Acta Marisiensis - Seria Medica* [Internet]. 2020 Dec 31;67(1). Available from: <https://ojs.actamedicamarisiensis.ro/index.php/amm/article/view/49>
247. Prapulla D V., Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival Crevicular Fluid VEGF Levels in Periodontal Health and Disease. *J Periodontol.* 2007 Sep;78(9):1783–7.
  248. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and Relations of Circulating Visfatin, Apelin, and Resistin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2006 Dec 19;114(10):544–8.
  249. Sarhat ER, Rmaid ZJ, Jabir TH. Changes of Salivary Interleukine-17, Apelin, Omentin and Vaspin Levels in Normal Subjects and Diabetic Patients with Chronic periodontitis. *Ann Trop Med Public Health.* 2020;23(01):135–41.
  250. Hirani T, Kumar S, Patel V, Hirani S, Mohammed I, Shishoo D. Expression of apelin among the individuals of chronic periodontitis, with and without type ii diabetes mellitus: A study using enzyme-linked immunosorbent assay. *Advances in Human Biology.* 2020;10(3):182.
  251. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low Plasma Apelin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2008 May 19;116(05):289–92.
  252. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, et al. Low Plasma Apelin in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Chinese People. *Diabetes Care.* 2009 Dec 1;32(12):e150–e150.
  253. Onalan E, Yakar B, Barım AO, Gursu MF. Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, Type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Endokrynol Pol.* 2020 May 15;
  254. Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, et al. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. *Clinica Chimica Acta.* 2014 Aug;435:18–23.

255. Gourdy P, Cazals L, Thalamas C, Sommet A, Calvas F, Galitzky M, et al. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 10;20(1):157–64.
256. Hirani T, Haq MA, Shetty NJ, Patel V, Ahmad R, Sinha S, et al. Evaluating Salivary Apelin Level among Chronic Periodontitis Patients, with and without Type 2 Diabetes Mellitus utilizing Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: A Comparative Study. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2023 Apr 11;22(2):305–15.
257. Yoldaş O, Nogueira AVB, Kantar PM, Ziskoven PC, Deschner J, Buduneli N. Gingival crevicular fluid levels of apelin correlates with clinical periodontal diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2023 Dec 28;28(1):50.
258. Pani P, Tsilioni I, McGlennen R, Brown CA, Hawley CE, Theoharides TC, et al. IL-1B(3954) polymorphism and red complex bacteria increase IL-1 $\beta$  (GCF) levels in periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021 Jun 26;56(3):501–11.
259. Lee G, Song WH, Kim SJ, Kim YG, Ryu JH. Apelin-APJ axis inhibits TNF- $\alpha$ -mediated expression of genes involved in the inflammatory response in periodontal ligament cells. *International Journal of Oral Biology*. 2019;44(4):182–90.
260. Bellissimo MP, Hsu E, Hao L, Easley K, Martin GS, Ziegler TR, et al. Relationships between plasma apelin and adiponectin with normal weight obesity, body composition, and cardiorespiratory fitness in working adults. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Mar;24:100257.
261. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1349–54.
262. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*. 2005 Aug;130(1–2):7–13.

263. Ercin CN, Dogru T, Tapan S, Kara M, Haymana C, Karadurmus N, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2010 Jul;59(7):977–81.
264. Riazian M, Khorrami E, Alipoor E, Moradmand S, Yaseri M, Hosseinzadeh-Attar MJ. Assessment of Apelin Serum Levels in Persistent Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med Sci*. 2016 Oct;352(4):354–9.
265. Mahmoud kadry Z, Mahmoud Ahmed A, Khalifa Ahmed A, Hafez Abdelall A, Mahmoud Mohamed S, Ahmed AO. Association Between Apelin and Nitrous Oxide with Essential Hypertensive Patient and their Relation to Sex. *Sohag Medical Journal [Internet]*. 2022;26(2):19–24. Available from: [https://smj.journals.ekb.eg/article\\_252413.html](https://smj.journals.ekb.eg/article_252413.html)
266. NABIL A. EL-KAFRAWY MD, MHAEHMSc;, MOHAMED Z. NOUH MD, MAKMD; Evaluation of Apelin Level in Type 2 Diabetic Patients with Peripheral Neuropathy and Nephropathy. *Med J Cairo Univ*. 2018 Sep 1;86(9):2303–9.
267. Sünnetçi Silistre E, Hatipoğlu HU. Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity. *Pediatrics International*. 2020 Apr 27;62(4):467–76.
268. Kim SH, Kim SE, Chun YH. The association of plasma asprosin with anthropometric and metabolic parameters in Korean children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 3;15.
269. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes*. 2019 May 20;43(5):1019–25.
270. Wang M, Yin C, Wang L, Liu Y, Li H, Li M, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205–12.
271. Dixit CK, Vashist SK, O'Neill FT, O'Reilly B, MacCraith BD, O'Kennedy R. Development of a High Sensitivity Rapid Sandwich ELISA Procedure and Its

Comparison with the Conventional Approach. *Anal Chem.* 2010 Aug 15;82(16):7049–52.

272. Guo Q, Han JJ, Shan S, Liu DF, Wu SS, Xiong YH, et al. DNA-based hybridization chain reaction and biotin–streptavidin signal amplification for sensitive detection of *Escherichia coli* O157:H7 through ELISA. *Biosens Bioelectron.* 2016 Dec;86:990–5.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Canan Akdeniz



## 9. EKLER

### EK 1. Etik Kurul Onay Yazısı



**DICLE ÜNİVERSİTESİ**  
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**  
**YEREL ETİK KURUL KARARLARI**



**EFQM**  
Committed to excellence

Protokol No: 2024-01  
Tarih: 31.01.2024

| TANIMLAYICI BİLGİLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Sorumlu Araştırmacı Unvanı / Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU  |
| Kurumu / Anabilim / Bilim Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Periodontoloji Anabilim Dalı |
| Araştırmacı ( Protokol ) Kodu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2024 - 01                    |
| Yürürlüğünde Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU'nun yaptığı "Periodontal Olarak Sağlıklı, Periodontitisli Ve Periodontitisli Diyabetli Yetişkin Bireylerin Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinde Asprosin Ve Apelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi "başlıklı, 2024-01 Protokol no.lu çalışma Etik Kurulumuz tarafından görüşülmüş olup, Etik Kurallara UYGUN OLDUĞUNA, Oy Çokluğu –Oy Birliği ile karar verilmiştir. |                              |

**Diğer Araştırmacılar**

| No | Unvanı              | Adı / Soyadı             |
|----|---------------------|--------------------------|
| 1  | Araştırma Görevlisi | Canan AKDENİZ            |
| 2  | Dr. Öğretim Üyesi   | Reyş Evin Canpolat ERKAN |

## Ek 2. Periodontal İndeks Formu

Periodontal Muayene Formu

Ad Soyad: \_\_\_\_\_ Periodontal Tanı: \_\_\_\_\_

Yaş: \_\_\_\_\_ Diş Sayısı: \_\_\_\_\_

Cinsiyet: \_\_\_\_\_ 1=Dos Volümü: 2=Tükürük

|                              |  |  |
|------------------------------|--|--|
| A:Periodontal sağlık grubu   |  |  |
| B:Periodontitis grubu        |  |  |
| C:Diabet+periodontitis grubu |  |  |

Boy: \_\_\_\_\_ Kilo: \_\_\_\_\_ Vücut Kitle İndeksi: \_\_\_\_\_

Sondalama Derinliği (SD):

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

Plak İndeksi (PI):

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

Gingival İndeks (GI):

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

Klinik Ataçman Seviyesi:

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

### BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra araştırmanın herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan gönüllüyü çalışma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik komitesine ve sağlık bakanlığının kontrolüne açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileriniz herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken isminiz kullanılmayacaktır ve bu veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Yukarda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Ad ve soyadı:

Tarih/ Tlf :

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden görevlinin

Adı ve soyadı:

Tarih/ Tlf :

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının

Adı ve soyadı:

Tarih/ Tlf :

İmza:

## 10. BENZERLİK RAPORU

PERIODONTAL OLARAK SAĞLIKLI, PERIODONTİTİSLİ VE PERIODONTİTİSLİ DİYABETLİ YETİŞKİN BİREYLERİN DİŞETİ OLUĞU SIVISI ÖRNEKLERİNDE ASPROSİN VE APELİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğrenci: Canan AKDENİZ

Danışman: Prof. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU

Anabilim Dalı: Periodontoloji

**ÖZET**

Amaç: Bu çalışmanın amacı; periodontal açıdan sağlıklı, periodontitisi ve diyabetli periodontitisi bireylerin dış ritü oluşturan (DOS) örneklerinde diyabet, obezite ve periodontitis hastalıklarında önemli rolleri olduğu düşünülen asprosin ve apelin seviyelerinin tespit edilmesi, klinik parametreler ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tasarımla uygun olacak 90 kişi her grupta 30 kişi olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Sistemik hastalığı olmayan ve periodontal sağlıklı bireyler 1. gruba, sistemik hastalığı olmayan periodontitisi bireyler 2. gruba, diyabetli olan ve periodontitisi bulunan bireyler 3. gruba ayrıldı. Her hastada plak indeksi (PI),

Sayfa 1 / 105

22935 sözcükler

80%

Standart Rapor

İngilizce Rapor Kullanılmıyor [Daha Fazla Bilgi](#)

**14% Standart Benzerlik**

**Kaynaklar**

Çaşıran kaynakları göster

**1** Internet

acikerisim.uludag.edu.tr

3%

62 metin blokları 717 eşleşen sözcükler

**2** Internet

turnitin

Sayfa 3 of 113 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trnoid::13192844792

**Ön Sıradaki Kaynaklar**

12% İnternet kaynakları

10% Yayınlar

0% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

**Ön Sıradaki Kaynaklar**

Gönderi içinde en yüksek eşleşme sayısına sahip kaynaklar. Çaşıran kaynaklar görüntülenmeyecektir.

|    |          |                                                                                      |     |
|----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1  | Internet | acikerisim.uludag.edu.tr                                                             | 3%  |
| 2  | Internet | acikbilim.yok.gov.tr                                                                 | 3%  |
| 3  | Internet | dspace.balikesir.edu.tr                                                              | 1%  |
| 4  | Internet | docplayer.biz.tr                                                                     | 1%  |
| 5  | Yayın    | Kabacaoğlu, Bilge. "Periodontal Hastalıklarda Cerrahisiz Periodontal Tedavinin İn... | <1% |
| 6  | Internet | openaccess.hacettepe.edu.tr                                                          | <1% |
| 7  | Internet | openaccess.ogu.edu.tr:8080                                                           | <1% |
| 8  | Internet | dergiipark.org.tr                                                                    | <1% |
| 9  | Internet | abakus.inonu.edu.tr                                                                  | <1% |
| 10 | Internet | earsiv.odu.edu.tr:8080                                                               | <1% |
| 11 | Internet | dspace.ankara.edu.tr                                                                 | <1% |

turnitin

Sayfa 3 of 113 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trnoid::13192844792